



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Gabriela Silva Marto

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Dual-drug Cocrystals*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Maria José Perdigão, da Dra. Cecília Caetano e do Professor Doutor Ricardo António Esteves Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Gabriela Silva Marto

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Dual-drug Cocrystals*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Maria José Perdigão, da Dra. Cecília Caetano e do Professor Doutor Ricardo António Esteves Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

setembro de 2022

Eu, Gabriela Silva Marto, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016212391, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “*Dual-Drug Cocrystals*” 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, 7 de setembro de 2022



(Gabriela Silva Marto)

“Não morro sem as farmácias serem os primeiros cuidados de saúde primários”

“Em todos os programas de saúde o farmacêutico é um elemento fundamental.”

Professora Doutora Maria Odette Santos Ferreira

AGRADECIMENTOS

No culminar destes 5 anos do curso de Ciências Farmacêuticas em Coimbra quero agradecer a quem mais me apoiou na concretização deste objetivo e homenagear todos os que contribuíram a nível académico, emocional e na vida profissional, que nunca deixaram de acreditar em mim e nas minhas capacidades, mesmo quando eu própria já tinha desistido.

Primeiramente desejo agradecer ao **Professor Doutor Ricardo Castro**, pela ajuda disponibilizada, nas várias fases de desenvolvimento deste documento, pelo apoio académico na escolha da monografia e nos conselhos dados ao longo do seu desenvolvimento e por não ter desistido de mim.

Uma palavra de gratidão também à **Professora Doutora Isabel Vitória** e ao **Dr. David Moreira**, pelo tempo dispendido na ajuda para a concretização dos estágios curriculares.

A todos os professores desta academia, por todas as horas de aulas, mas essencialmente por partilharem connosco o maior bem, o conhecimento, a todos eles um grande FRÁ.

Uma palavra de agradecimento também a todos os colaboradores da Farmácia Perdigão que foram a minha família durante uma parte da pandemia, e em especial à Diretora Técnica, **Dra. Maria José Perdigão**, que me proporcionou uma oportunidade de crescimento profissional e pessoal.

Também estou grata pela oportunidade dada pela **Dra. Luiza Leal**, Diretora Técnica responsável pelos Serviços Farmacêuticos do CHOESTE, por ter proporcionado a realização do estágio em Farmácia Hospitalar, mesmo com as condicionantes associadas à pandemia. Agradeço a oportunidade de conhecer as 3 unidades hospitalares do Centro Hospitalar Oeste, Caldas da Rainha, Peniche e Torres Vedras.

Um reconhecimento em especial a todos os colaboradores que enriqueceram a minha aprendizagem e com quem criei laços próximos importantes nas situações que passei menos agradáveis, e nas quais foram um apoio fundamental, e em particular à **Dra. Cecília Caetano** e à **Dra. Filomena Cabaça** que me inculcaram valores e princípios essenciais na vida e, não só me instruíram faculdades académicas imprescindíveis no quotidiano do Hospital, mas também me abriram horizontes para o futuro.

Uma parte fundamental que não poderia faltar e sem a qual não estaria aqui, um obrigada à minha **família** pelo apoio, em especial aos meus pais, e aos meus avós, pela oportunidade de estudar e escolher o meu futuro, algo que foi negado aos meus pais e avós e por esse motivo, mais me orgulha desta conquista.

Quero congratular o meu namorado, **Miguel Neves**, pela paciência e o apoio incondicional em todas as etapas deste curso, mas em especial no apoio a todos os níveis no decorrer deste ano, pois sem ele estas oportunidades seriam impossíveis de usufruir.

À família que Coimbra me deu, à **Cíntia**, à **Paula**, à **Ana**, ao **Gonçalo**, à **Mónica** à **Margarida**, e à **Carla** por todos os momentos de alegria que me proporcionaram, mas também nos momentos difíceis estarem presentes e ajudarem sempre que necessário.

A todas as companheiras da residência e em especial à minha colega de quarto **Inês** que mesmo durante as noites de estudo, apoiou sempre o meu percurso.

Para finalizar, quero agradecer à cidade dos estudantes, a **Coimbra** dos Professores, dos Doutores, dos alunos, dos encantos e recantos que tornam a cidade única e bela. Uma palavra de reconhecimento a todos os **profissionais de saúde** que estes dois anos foram essenciais na vida de todos, e que apesar de todas as adversidades, são os primeiros a arriscarem a própria vida em prol dos outros, e por isso, merecedores de um aplauso pelo trabalho desenvolvido perante esta crise sanitária.

**A Coimbra, à Faculdade de Farmácia,
à Universidade de Coimbra**

ÍNDICE

RESUMO	10
ABSTRACT	11
PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária – Farmácia Perdigão	12
ABREVIATURAS	13
INTRODUÇÃO	14
ANÁLISE SWOT	15
1. FORÇAS	15
1.1. Instalações, localização e meio envolvente da Farmácia	15
1.2. Grupo Farmácias Perdigão	16
1.3. Qualidade e Dimensão da Equipa de Trabalho	17
1.4. Atendimento e contacto com o público	18
1.5. Funções diversificadas	18
1.6. Empatia com os utentes	19
1.7. Sistema informático intuitivo	20
1.8. Ficha de Cliente	20
2. FRAQUEZAS	21
2.1. Receita médica manual (RMM)	21
2.2. Entidades de Participação	21
2.3. Aplicação de Descontos Promocionais	22
2.4. Produtos Homeopáticos	22
2.5. Devoluções	22
3. OPORTUNIDADES	23
3.1. Entregas ao domicílio	23
3.2. Divulgação em Plataformas na Internet	23
3.3. Experiência nas Farmácias Falcão e Correia Mendes	23
3.4. Ações de Formação online	25
3.5. Arrumação com e sem robô	26
4. AMEAÇAS	26
4.1. Falta de integração das farmácias no SNS	26
4.2. Constante descredibilização pelo papel do farmacêutico	27
4.3. Falhas consecutivas no SI nacional de leitura de RM	27
4.4. Variações contínuas de preços de medicamentos	27
4.5. Indistinguidade do profissional nas propostas de trabalho	28
4.6. Legislação insuficiente na regulação de outros locais de venda de medicamentos	29
CONCLUSÃO	29
CASOS PRÁTICOS	30
Caso Clínico I	30
Caso Clínico II	30
Caso Clínico III	31
Caso Clínico IV	32
Caso Clínico V	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXOS	35
Anexo I: Esquema Análise SWOT do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária	35
Anexo II: Contextualização da Farmácia Perdigão	35
PARTE II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar – CHOeste-Caldas da Rainha	35
ABREVIATURAS	37
INTRODUÇÃO	38
ANÁLISE SWOT	39
1. FORÇAS	39
1.1. Contextualização dos SFH das CR	39

1.2.	Hospital das CR integrante no CHOeste.....	39
1.3.	Qualidade da Equipa de Trabalho.....	40
1.4.	Horário de Trabalho.....	40
1.5.	Demonstrações Informáticas para Validação Terapêutica.....	41
1.6.	Integração dos vários Serviços de Unidose.....	41
1.7.	Visita no Hospital na Reposição de Stocks.....	42
1.8.	Preparação de Medicação para UHD, Reposição Semanal da Maleta.....	42
1.9.	Aprendizagem a Executar Devoluções.....	43
2.	FRAQUEZAS	43
2.1.	Bases Teóricas Insuficientes.....	43
2.2.	Período de Estágio Curto.....	44
3.	OPORTUNIDADES	44
3.1.	Manual de Funcionamento dos SFH.....	44
3.2.	Visita do INFARMED.....	44
3.3.	Criação do Stock de Medicação da ADR-SU.....	45
3.4.	Reunião Informativa: Novo Injetável Biológico.....	45
3.5.	Reatribuição de Medicação para o Controlo da Hepatite C.....	45
3.6.	Interação com os Utentes no Ambulatório.....	46
3.7.	Visita aos Hospitais de Torres Vedras e de Peniche.....	46
3.8.	Residência Farmacêutica.....	47
4.	AMEAÇAS	47
4.1.	Falta de Condições de Trabalho.....	47
4.2.	Elevado Volume de Trabalho versus N° de Profissionais de Saúde.....	48
4.3.	Sistema Informático não userfriendly.....	48
4.4.	Falta de Acesso ao SClínico.....	48
4.5.	Preparação de Manipulados Comprometida.....	49
4.6.	Incompatibilidade entre ideias de gestores hospitalares e necessidades dos serviços.....	49
4.7.	Valorização e Incentivo dos TF em oposição de Farmacêuticos.....	49
4.8.	Problemas Informáticos e de Equipamentos.....	50
4.9.	Dificuldade de acesso à carreira hospitalar.....	50
	CONCLUSÃO	51
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
	ANEXOS	53
	Parte III - Monografia Intitulada “Dual-drug Cocrystals”	54
	RESUMO	55
	ABSTRACT	56
	ABREVIATURAS	57
	INTRODUÇÃO	58
	PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO E COMERCIALIZAÇÃO DE DDCs	60
1.	DESIGN E SÍNTESE DOS DDC	61
1.1.	Design e Seleção dos APIs usados nos DDCs.....	61
1.2.	Métodos de Preparação.....	62
2.	ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO DO DDC FORMADO	63
2.1.	Tipos de equipamentos.....	63
3.	AVALIAÇÃO E OPTIMIZAÇÃO DO DDC FORMADO	63
4.	SCALE UP (Transposição de Escala)	63
5.	REGULAMENTAÇÃO/ PATENTES	64
	DDCS EM INVESTIGAÇÃO ATUALMENTE	64
1.	AINEs (Dor crónica).....	64
2.	Infeções Bacterianas e Dor crónica.....	65
2.1.	Tuberculose (exemplo).....	65
3.	Diuréticos (Hipertensão arterial).....	66
4.	Outras associações de DDCs.....	67
5.	Neoplasias/ Cancro.....	67

DDC DISPONÍVEIS NO MERCADO	67
<input type="checkbox"/> Cocrystal de valsartan e sacubitril (Entresto [®] / Neparvis [®]).....	68
<input type="checkbox"/> Cocrystal de Tramadol e Celecoxib (Seglantis [®]).....	68
VANTAGENS dos DDCS	68
DESAFIOS DOS DDCS	69
PERSPETIVAS FUTURAS.....	69
CONCLUSÃO	70
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
ANEXOS.....	75
Anexo I: Sistema de Classificação Biofarmacêutico com as diferentes classes.....	75
Anexo II: Resumo do desenvolvimento da otimização das formas sólidas.	75
Anexo III: Tabela de comparação entre a regulamentação dos cocrystalis na FDA e na EMA.	76
Anexo IV: Impacto dos Cocrystalis Farmacêuticos nas Propriedades e Desenvolvimento de Fármacos	76
Anexo V: Representação pictográfica de métodos de previsão/ seleção e de síntese de MDC/DDC.....	77
Anexo VI: Tabela das Estratégias de Design de cocrystalis aplicada aos DDC.....	78
Anexo VII: Esquema que representa os vários métodos de caracterização dos DDC	78
Anexo VIII: Representação pictográfica das técnicas de caracterização e avaliação dos MDC/DDC.....	79

RESUMO

O presente documento compreendido na avaliação da unidade curricular denominada “Estágio Curricular”, foi desenvolvido como parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. No mesmo são explícitas três partes distintas: ambos os relatórios referentes à realização do estágio curricular e a monografia intitulada “ *Dual-drug cocrystals*”.

Primeira Parte

Inicialmente, é explanado o relatório do estágio realizado na Farmácia Perdigão, nas Caldas da Rainha, compreendido entre o dia 11 de janeiro e o dia 17 de abril do ano de 2021, sob orientação da Dra. Maria José Perdigão.

Segunda Parte

De seguida, na segunda parte é apresentado o relatório do estágio referente à experiência profissionalizante nos Serviços Farmacêuticos da Unidade Hospitalar das Caldas da Rainha, pertencente ao Centro Hospitalar do Oeste, iniciada a 3 de maio e com término a 30 de junho de 2021, sob a orientação da Dra. Cecília Caetano.

Os relatórios anteriormente referidos são apresentados no formato de análise SWOT (Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças), seguindo os termos estipulados pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

ABSTRACT

The present document is part of the evaluation of the curricular unit named "Curricular Internship", and was developed as part of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra. Three distinct parts are explicit in it: both reports concerning the curricular internship and the monograph entitled "Dual-drug cocrystals".

First Part

Initially, the report of the internship carried out in Farmácia Perdigão, in Caldas da Rainha, from 11th January until 17th April of 2021, under the supervision of Dr. Maria José Perdigão is exposed.

Second Part

Next, in the second part is presented the report of the internship regarding the professionalizing experience in the Pharmaceutical Services of the Caldas da Rainha Hospital Unit, belonging to the Centro Hospitalar do Oeste, which began on 3rd of May and ends on 30th of June of 2021, under the guidance of Dr. Cecília Caetano.

The aforementioned reports are presented in the SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats) analysis format, following the terms stipulated by the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra.

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Perdigão

Janeiro-Abril de 2021



Sob a orientação da Dra. Maria José Perdigão e a colaboração de toda a equipa

ABREVIATURAS

AC - Avaliação do Colesterol

AG - Avaliação da Glicémia

AT - Avaliação dos Triglicéridos

CF - Consulta Farmacêutica

DT - Diretora Técnica

EC - Estágio Curricular

FC - Ficha de Cliente

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FM - Farmácia Melo

FP - Farmácia Perdigão

FP IX - Farmacopeia Portuguesa número IX

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM-EF - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

MUV - Medicamentos de Uso Veterinário

PVF - Preço de Venda à Farmácia

PVP - Preço de Venda ao Público

RE - Receita Médica Eletrónica

RH - Receita de Homeopatia

RMM - Receita Médica Manual

SI - Sistema Informático

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

UC - Unidade Curricular

INTRODUÇÃO

“Em todo o mundo, e apesar de terem sido decretados estados de emergência em muitos países que implicaram o encerramento da quase totalidade dos estabelecimentos de atendimento ao público, as farmácias permaneceram abertas... Para além deste serviço vital, os farmacêuticos e restantes colaboradores das farmácias têm desempenhado um importante papel de saúde pública na informação e aconselhamento ao público sobre a COVID-19, os seus modos de transmissão e medidas preventivas.” [1]

A citação referida anteriormente tem como propósito refletir sobre o papel das farmácias comunitárias e do farmacêutico comunitário, em especial, em momentos de necessidade de saúde pública, que dão resposta às infinitas necessidades da população.

No decorrer dos cinco anos do curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), são instruídos essencialmente conteúdos teóricos, funcionando como bases para a atividade a exercer pelo futuro farmacêutico a nível profissional. Ainda que seja promovida a autonomia dos estudantes, a parte prática, sendo fulcral, é concretizada a nível curricular, somente no último semestre do curso, dando a oportunidade de uma experiência profissionalizante não só em Farmácia de Oficina, mas em diversas áreas nas quais o farmacêutico tem um papel essencial numa sociedade que vive do bem-estar e da saúde. [1,2]

A realização do estágio em Farmácia Comunitária, incluído na Unidade Curricular (UC), denominada “Estágio Curricular” (EC), ainda que obrigatório, é na minha perspetiva essencial para obter experiência do quotidiano de um farmacêutico comunitário. Além de constituir um modo de aprendizagem com uma equipa de colegas que instrui, mas também que sabe ajudar a ultrapassar momentos mais difíceis, é uma oportunidade para crescer como cidadão e como futuro profissional de saúde, sendo um momento que permite ter uma visão de uma instituição considerada fundamental na área da saúde em Portugal e no mundo. [2,3]

O início deste EC começou pela escolha, livremente, do local, incorrendo na opção de uma farmácia que anteriormente, mesmo durante a pandemia, me permitiu a realização do estágio no Verão. Ambos os estágios tiveram aprendizagens distintas, mas complementares e tiveram um real impacto na minha formação. O EC na Farmácia Perdigo decorreu entre o período temporal compreendido entre o dia 11 de janeiro e 17 de abril do ano de 2021, sob a orientação da Diretora Técnica (DT), a Dra. Maria José Perdigo e com a participação de todos os colaboradores. Primeiramente, o estágio de Verão

permitiu-me integrar e aprender, para que no estágio curricular pudesse, logo desde o primeiro dia, ter a confiança da DT da farmácia, de ficar no atendimento com a supervisão, mas muitas vezes autossuficiente.

O relatório é descrito utilizando a análise SWOT, brevemente apresentada quanto à sua forma e utilidade no contexto de reflexão dos aspetos referentes à própria sigla, nomeadamente *Strengths* (Forças) e *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). [6, 7, 8, 9]

Decorrente desta análise, evidencia-se também as oportunidades dadas à estagiária, bem como os aspetos que mais dificuldades causaram no decorrer neste estágio. Em suma, o sentimento de dever cumprido esteve presente na execução das tarefas diárias, após cumprir os objetivos delineados, usufruindo da liberdade e autonomia para aplicar os conhecimentos de cariz científico, adquiridos durante do curso, e aplicados nos casos práticos, apresentados no final, após a análise SWOT. [6, 7, 8, 9]

ANÁLISE SWOT

Com intuito de realizar uma introspeção crítica, com a finalidade de projetar uma melhoria no futuro da vida profissional, usufruí do instrumento de análise SWOT para avaliar a experiência no estágio curricular na Farmácia Perdigão. Na atualidade, este meio de analítico, desenvolvido por Albert Humphrey é utilizado para promover a melhoria dos aspetos menos positivos em destaque e incentivar o crescimento, seja de um negócio, seja de uma atividade ou a nível pessoal. [6, 7, 8, 9]

A sigla SWOT preconiza os termos em inglês *Strengths* (Forças) e *Weaknesses* (Fraquezas) remetendo a uma análise interna, ou seja, uma autoanálise, sobre os aspetos dependentes apenas do próprio. Já a parte externa, referente aos termos anglo-saxónicos *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), relacionam-se com aspetos não controlados pelo próprio. Deste modo, esta análise, representada no Anexo I, pode aplicar-se no fim da etapa do estágio em farmácia de oficina, expondo os aspetos que podem ser modificados para obter uma melhor experiência e desempenho no futuro da vida profissional. [6, 7, 8, 9]

I. FORÇAS

I.1. Instalações, localização e meio envolvente da Farmácia

A Farmácia Perdigão foi a elegida para a realização do meu estágio curricular, liderada pela Diretora Técnica, a Dra. Maria José Perdigão, que para além de uma

farmacêutica exímia, de um grau elevado de conhecimento e exigência, também é uma pessoa que se dispõe sempre no auxílio ao próximo. [4]

A FP estando localizada numa metrópole, próxima do centro da cidade, tem utentes habituais, residentes e turistas que visitam a cidade, estudantes deslocados. Para além disso, tem o hospital na mesma cidade, o que muitas vezes incorre na procura pela farmácia, após alta médica do hospital, o que permite diversificação de casos de atendimento, em especial nas noites de serviço.

Como farmácia já estabelecida há um tempo significativamente longo, também tem os seus utentes regulares que confiam e priorizam a FP, o que permite criação de ficha de cliente e controlo melhor de patologias crónicas que os utentes tenham, facilitando muito a função do farmacêutico.

As CR são conhecidas como zona associada a cultivo de frutas e quando há a sua colheita, ocorrem também 3 situações muito comuns, infeções urinárias, em especial nas mulheres, queimaduras solares e reações alérgicas, quer na pele, quer a nível respiratório, o que permitiu também observar alguns casos práticos na realidade e ter uma intervenção na sua resolução aplicando conhecimentos teóricos mais adequados aprendidos ao longo da formação do curso.

A farmácia tem uma equipa grande e de várias idades, mas adequada à dimensão da população da cidade das Caldas da Rainha, outrora uma cidade bastante rica devido à estadia da Rainha D. Leonor que, tendo desenvolvido as termas e o hospital termal, também hoje um local de referência para tratamentos de pele, permitiu a expansão da cidade e o desenvolvimento das pessoas residentes. [4]

1.2. Grupo Farmácias Perdigão

A Farmácia Perdigão está hoje integrada no grupo Farmácias Perdigão, do qual fazem também parte a Farmácia Correia Mendes, localizada na Moita dos Ferreiros, tendo sido a primeira do grupo a ser adquirida, e a Farmácia Falcão, próxima de Mafra, em Vila Franca do Rosário. [5]

As três farmácias apesar de independentes quanto à direção, trabalham muito em conjunto, com a finalidade de melhorar o atendimento, obter melhores propostas a nível comercial, e funcionam como um todo em questões de aquisições de grande volume. Em termos de dimensões, tipo de utentes, e horário, são díspares entre as três, pois tudo isto foi adaptado a cada uma, no entanto a equipa de cada farmácia rege-se toda pelos mesmos

valores, empatia, ajudar os colegas de trabalho, espírito de equipa, promover ações educativas da população, e acima de tudo realizar um bom trabalho, tendo foco no utente.^[5]

1.3. Qualidade e Dimensão da Equipa de Trabalho

A excelente qualidade e as boas relações interpessoais com toda a equipa de trabalho bem como com os utentes, permitiram-me desenvolver conceitos na prática, explorar áreas pouco conhecidas, como o caso do conhecimento de MUV, tudo o que é relacionado com legislação, nomeadamente os prazos de devolução de medicação, indicados no anexo, aplicar os conhecimentos da preparação de um manipulado em ácido bórico à saturação, de acordo com a FP IX desde a sua preparação, ao seu registo, ao cálculo do preço e respetiva rotulagem. Outro dos aspetos importantes de referir remete-se à qualidade do trabalho de todos os elementos da farmácia e a partilha de conceitos, experiências, interajuda, que permitiu o crescimento pessoal, como futura profissional de saúde, e no aconselhamento dos utentes.

A equipa integrante na Farmácia Perdigão detém 4 farmacêuticas (Dra. Sofia Fonseca, Dra. Maria José Perdigão, Dra. Diana Castilho e a Dra. Carolina Carvalho), dois Técnicos de Farmácia (Técnico Alberto Simão e Técnica Ana Martins), e 4 Técnicos Auxiliares de Farmácia (Técnico Hernâni Félix, Técnica Sandra Vigia, Técnica Cátia Lopes e a Técnica Berta Duarte). Para além disso a farmácia ainda dispõe de quatro colaboradores essenciais quer em finanças, quer em termos informáticos, ou de limpeza (Colaboradora Carla Santos, Colaboradora Natália Todica, Colaborador Filipe Fagundes e Colaboradora Luminitsa Krihan).^[4]

A Colaboradora Natália, bem como o Técnico Hernâni, o Sr. Humberto Perdigão (pai da diretora técnica, fundador do grupo Farmácias Perdigão e aposentado técnico de farmácia) e a Dra. Maria José realizam mais o trabalho de *backoffice*, nomeadamente as duas encomendas diárias, assistir a apresentações de produtos de delegados médicos, a verificação de faturas, pagamentos, resposta a *e-mails*, legislação do INFARMED, registo dos termo-higrómetros, reparações, entre outras coisas.^[4]

Para além dessas funções, todos os meses a Colaboradora Carla, escriturária, é responsável pelo tratamento de todo o receituário em papel e eletrónico. Também é responsável pela caixa e pelo *cash-guard*, e ainda está incumbida das marcações e da assistência nas consultas promovidas pela farmácia, na área da nutrição (*easyslim*[®]), da podologia, do pé diabético, entre outras. A aprendizagem passou por verificar em conjunto com esta colaboradora, o receituário manual, todos os meses, que é depois encaminhado

para posteriormente ser ressarcido o valor correspondente da comparticipação das respetivas entidades, nomeadamente do SNS, quer a nível de verificação de receitas, quer a nível informático, para no fim ser enviado também em papel através do correio.

As tarefas que todos teríamos de aprender incluíam receção de chamadas telefónicas, que poderiam ser para encomendas, para questões do foro medicinal, ou esclarecimento de dúvidas acerca de serviços. Para além disso é fulcral ter conhecimento ao nível de onde encontrar os produtos fisicamente e também a nível do programa informático para um atendimento otimizado.

1.4. Atendimento e contacto com o público

O atendimento ao balcão foi um dos pontos mais fortes do estágio, pois desde o primeiro dia, ter a possibilidade de experienciar a interação com os diversos tipos de utente, conseguir que alguns utentes quisessem preferencialmente ser atendidos por mim, e ainda receber o carinho das pessoas foi excelente. Para além disso, a aprendizagem na prática é muito mais educativa no meu entender e permite aplicar mais facilmente os conhecimentos teóricos, mesmo que tenhamos dificuldade no programa informático, com ajuda, e na vez seguinte tudo é melhorado.

A situação de pandemia permitiu o despertar o pensamento e sentimento da falta pelas relações humanas, que muitas vezes são a primeira coisa que procuram no atendimento numa farmácia, a compaixão pelo outro, um carinho, e posso afirmar que é talvez das coisas mais importantes nesta profissão, o pensamento sobre o outro, o cuidado pelo outro, a procura em ajudar, fazer o outro sorrir, dar uma palavra de conforto, pois é por isso que às farmácias e os farmacêuticos são os que estão mais próximos e é isso que faz a diferença.

1.5. Funções diversificadas

Como a FP tem vários serviços, inclusive a consulta farmacêutica que a meu ver é um ponto muito relevante que determina muitas vezes a melhoria da vida dos utentes, permitiu que o estágio fosse dinâmico.

Desde a arrumação dos medicamentos, trabalhar com o *robô* de arrumação, aprender sobre faturas, sobre o sistema informático, realização de PIM, coordenação de pedidos de manipulados, auxílio por telefone, demonstração de aparelhos ortopédicos, a realização de encomendas para entrega ao domicílio e a própria entrega, verificação de termo-higrómetros, disposição dos produtos nos lineares, assistir a formações.

O volume de encomendas é proporcional à necessidade, ainda que maior em oposição às outras duas farmácias, sendo necessário passar no *scanner*, com o sistema de fatura aberto, conferir e arrumar tudo o mais célere possível, permitindo uma resposta rápida e eficaz, equiparada às necessidades dos colegas de equipa no atendimento.

A receção de encomendas e verificação da fatura, estão compreendidas nas primeiras etapas realizadas, ainda que seja um trabalho mais destinado a técnicos de farmácia, é importante saber verificar faturas, os valores, as quantidades, pois se algo estiver diferente, é necessário reportar ao fornecedor para trocar, ou devolver, ou pedir novamente um certo produto.

Outro dos aspetos de destaque na receção de encomendas é a arrumação, pois tudo tem o seu lugar a fim de facilitar o atendimento. A FP dispõe de um *robô* de arrumação, no entanto nem todos os produtos são colocados no mesmo, nomeadamente MNSRM-EF, Produtos de Ortopedia, Dispositivos Médicos, Suplementos e todos os produtos de Cosmética e que não sejam Medicamentos não podem ser colocados neste equipamento. No *robô* apenas é colocado MNSRM e MSRM que tenham as dimensões e o formato adequados à arrumação disponibilizada pelo *robô*.

Os produtos dispostos nos lineares à disposição do público, antes de colocados passam por um processo de etiquetagem com o preço e código de leitura de barras, bem como de uma etiqueta de alarme, sejam de dietética, de cosmética, ou de ortopedia.

1.6. Empatia com os utentes

A primeira coisa e a mais essencial transmitida são as relações humanas, com os colegas de trabalho e com os utentes, e que isso é o mais presente e com aquilo que mais me identifico, especialmente na área da saúde, e o que permite evoluir e crescer a nível científico e como sociedade.

Qualquer utente atendido na FP tem direito a boa disposição compreensão, a possibilidade de ser ouvido e ajudado quer em questões relacionadas com medicamentos, ou não, por vezes a pessoa só necessita de uma palavra amiga, de alguém que facilite o acesso a cuidados, demonstrar possíveis participações, como ser encaminhado para problemas de especialidade, entre outras coisas.

O mais importante para um aconselhamento é sempre a capacidade de escutar, com a finalidade de fornecer a melhor resposta possível consoante as necessidades do outro.

1.7. Sistema informático intuitivo

O sistema informático Logitools[®] usado na FP, apesar de durante a formação no curso de MICF não ter sido o utilizado, é bastante intuitivo permitindo ao utilizador, mesmo que sem conhecimento prévio, obter facilmente o que necessita, desde pesquisa de vendas, acesso a fichas de clientes, acesso a faturas, preços, de forma muito direta e *userfriendly*, o que permitiu facilitar bastante a integração nas tarefas executadas no quotidiano da farmácia.

Outro dos aspetos facilitadores é permitir a visualização da quantidade de determinado produto nas outras farmácias do grupo, o que no atendimento pode ser uma mais-valia para facilitar o acesso de algo a um utente.

O SI também permite visualizar o histórico do cliente, pesquisar vendas anteriores e se necessário imprimir segundas vias, acesso ao preço estabelecido pelo INFARMED, gravar dados necessários para a venda de medicamentos psicotrópicos, entre outras coisas.

No geral, a experiência de contactar com outro SI foi um ponto positivo a fim de impulsionar a aprendizagem e de permitir desenvolver outras capacidades e ultrapassar aquilo que seria à partida uma dificuldade que foi superada.

1.8. Ficha de Cliente

A ficha de cliente criada é sempre um ponto a favor, quer para o utente quer para o profissional de saúde, pois auxilia um acompanhamento mais próximo do utente, uma vez que contém os dados do mesmo, as marcas que o próprio costuma utilizar, permite obter o histórico de produtos utilizados (muito útil em caso de esquecimento dos nomes por parte do utente).

Para além do referido anteriormente, permite adicionar participações que o utente tenha direito, permite ter um seguimento se o utente está ou não a realizar a medicação de forma adequada, permite verificar a evolução em estados de patologias crónicas, nomeadamente na diabetes, perante a medicação comprada, se usa ou não insulina, se apenas faz um medicamento para a diabetes, entre outras patologias.

O utente valoriza muitas vezes é a efetividade do atendimento, ou seja, o melhor aconselhamento aliado à rapidez, e a FC é sem dúvida um meio de otimizar a interação com o utente, através da personalização do atendimento, o que conduz à sua satisfação.

2. FRAQUEZAS

2.1. Receita médica manual (RMM)

As receitas manuais ainda que em menor uso são ainda em grande número, e muitas vezes induzem ao erro médico mais facilmente. No início do estágio, detetei o erro de validade, devido à mudança do ano, o médico por descuido colocou 2020, em vez de 2021, e a utente em causa deixou de obter a comparticipação por esse erro mínimo.

Infelizmente esse não é um caso isolado associado à RMM, pois existem diversas coisas que podem falhar, quer da parte do médico, quer na dispensa, seja na aplicação de portarias, na adição de entidades de comparticipação no ato da dispensa de medicamentos, na realização de reservas, qualquer que seja a ação, a possibilidade de erro é muito superior à receita sem papel.

Outra das problemáticas associadas a este tipo de receitas é a logística associada ao envio das mesmas como comprovativos para receber o valor da comparticipação, enquanto a RME já não detém esses inconvenientes.

Em última análise, acho que seria importante conseguir minimizar mais o seu uso, ou facilitar de alguma forma, a fim de diminuir os erros associados às mesmas.

2.2. Entidades de Comparticipação

As entidades de comparticipação para além de pertencerem a uma lista extensa, podem ser problemáticas na aplicação de determinadas receitas. Primeiramente, uma das situações difíceis é a sua aplicação em receitas manuais, pois só poderá ser efetuada no final de colocar os produtos todos que a pessoa quiser levar que estejam na receita e para a pessoa obter o desconto, terá sempre de proceder à assinatura dos papéis, e tudo tem de bater certo para no final o dinheiro ser pago pela entidade.

Outra das situações ocorre quando a pessoa deixa de ter a comparticipação, como é o caso do cartão Abem da Dignidade[®], que deve ser renovado a sua necessidade pelo utente, com alguma periodicidade.

Também após constatar a diversidade de entidades de comparticipação que desconhecia, também me deparei com os vários passos que implica a devolução do valor participado à farmácia, nomeadamente no fecho do mês, na necessidade de envio de comprovativos das receitas, quer eletrónicas, quer manuais, e respetivos talões assinados pelos utentes portadores dos cartões das mesmas.

2.3. Aplicação de Descontos Promocionais

Os descontos promocionais seja da farmácia, seja associado aos cupões da Holon[®], seja por via da própria marca, como é o caso de produtos da TILMAN[®], quer de acordos com a PSP, têm de ser aplicados pela diretora técnica, ou pelo Técnico Hernâni, uma vez que necessitam de um utilizador do programa que tenha essa permissão, por isso não é um passo intuitivo nem independente. Por esse motivo é possível realizar todos os passos, exceto o final da aplicação do desconto. Então se existir momentos que não se encontram ambos, o desconto não poderá ser aplicado, ou a pessoa terá de aguardar vez seguinte.

2.4. Produtos Homeopáticos

A FP, como muitas farmácias, vende produtos homeopáticos manipulados pela Farmácia Melo (FM) em Lisboa, nomeadamente grânulos, glóbulos e gotas, e não manipulados da marca Boiron[®]. Pessoalmente, a minha experiência foi de providenciar a encomenda dos produtos solicitados na receita de homeopatia, posteriormente avisar o utente que estaria pronto para ir buscar e efetuar o seu registo para pagamento. No entanto sinto um total desconhecimento em aconselhamento desses produtos, o meu envolvimento foi minoritário nesse campo, e a existência de Receitas de Homeopatia (RH) foi uma descoberta, realizar qualquer tipo de pedido, por que meio e qual a funcionalidade de cada produto. Poderá a vir a ser uma área a explorar, pelo menos para conhecer.

2.5. Devoluções

As devoluções em geral não são realizadas, devido à não garantia de conservação dos produtos adquiridos, no entanto, em certos produtos que tenham sido comprados num curto espaço de dias, e estando selados, e não estando danificados, por vezes realiza-se a devolução, exceto medicamentos.

As devoluções são dificultadas a nível informático, e por diversas vezes necessitei de auxílio, pois não basta ter o talão, se for mudança de mês, a faturação já vai ser diferente, se tiver comprado mais que um produto na mesma fatura, medicamentos ou não, tem de ser novamente faturado, e só depois é finalizada a devolução do dinheiro.

Por esse motivo, este ato deverá ser evitado, no meu entender, pois a possibilidade de erro na faturação é maior, inclusive já noutras situações deu problemas, não de erro humano, mas a nível informático.

3. OPORTUNIDADES

3.1. Entregas ao domicílio

As entregas ao domicílio permitiram reforçar a relação com os utentes e surgiram também devido ao problema induzido pela pandemia que, por lei, impedia utentes em isolamento de se deslocarem à farmácia. A título de solução, foi implementado o serviço de entregas ao domicílio, sendo que toda a logística teve de ser adaptada, regulamentando as condições de entrega, pagamentos e o transporte. Foi uma medida não só necessária, mas também bastante enquadrada na atualidade de serviços de entrega e que cada vez mais tem procura, podendo ser uma das ferramentas o crescimento da farmácia.

Estive envolvida em várias partes do processo da sua implementação, desde integrar a reunião para verificar as condições de entrega, quem asseguraria a entrega, os passos necessários para a inclusão no atendimento do serviço de entrega, e também a divulgação do serviço. Para além disso, efetuei também a preparação de encomendas, a confirmação da data e local de entrega com o utente que solicitava e inclusive a entrega. No geral, os utentes tiveram uma boa adesão à medida implementada, e ficaram satisfeitos pelo serviço existir, inclusive alguns fizeram questão de agradecer à DT.

3.2. Divulgação em Plataformas na Internet

As restrições de deslocações também incutiram a ideia de ser necessário a criação de uma página na Internet que permitisse não só ao utente conhecer os colaboradores do grupo das farmácias Perdigão, mas também ter a oportunidade de pedir produtos *online*, usufruindo ou não de descontos e com entrega ao domicílio.

A disponibilização do serviço de entrega ao domicílio foi criada uma vez que as 3 farmácias do grupo têm utentes regulares que residem em concelhos limítrofes, mas em situação pandémica viram proibida a deslocação a essas farmácias por ser decretado por lei o impedimento de deslocações fora do concelho de habitação. Posto isto, foi crucial a divulgação do *site*, e a disponibilização do serviço, ajudando aqueles que são mais importantes, os utentes da FP.

3.3. Experiência nas Farmácias Falcão e Correia Mendes

Após algum tempo de aprendizagem na Farmácia Perdigão, surgiu por parte da DT Maria José Perdigão e por vontade de mim própria, a oportunidade de experienciar o trabalho numa das outras farmácias do grupo, durante dois dias. A Farmácia Falcão, sendo muito semelhante à Farmácia Correia Mendes, ao nível de meio circundante, são distintas

em termos de estrutura, espaço e modernidade. A Farmácia Correia Mendes, a mais antiga do grupo, localizada na aldeia de Moita dos Ferreiros, tem um papel fulcral na vida das pessoas que ali vivem, sendo a mais perto disponível, e que dá apoio na preparação e fornecimento de medicação do lar pertencente à mesma terra.

Uma vez que já tinha realizado uma visita à Farmácia Correia Mendes, decidiu-se que iria experienciar a dinâmica da Farmácia Falcão. Esta farmácia, apesar de relativamente pequena em dimensões, e não ter um *robô*, permite ter outro ritmo de trabalho. Sendo uma farmácia situada num meio mais rural, denotei alguma diferença ao nível da aceitação dos utentes no aconselhamento farmacêutico dado sobre um medicamento ou produto de saúde recomendado.

Outra das situações que destaque foi a autonomia e responsabilidade acrescida devido ao facto de a equipa ser mais reduzida e as tarefas serem as mesmas da farmácia das Caldas da Rainha, logo obrigatoriamente é necessário mais organização e distribuição de tarefas pelos 4 elementos integrantes da equipa.

A Diretora Técnica Dra. Sara Ferreira, a farmacêutica e a técnica Adriana Esteves estão as três responsáveis pela receção e arrumação das encomendas e verificação de faturas, verificação e envio do receituário em formato de papel e o atendimento dos utentes. Para além destas tarefas, a DT também tem a responsabilidade de efetuar as devoluções de medicamentos e outros produtos de saúde, verificar faturas, organização de horário e planeamento de férias, proceder às faltas e respetivas encomendas diárias e urgentes, verificação dos termo-higrómetros e processar a informação graficamente, verificar as recomendações do INFARMED e a legislação e manter registos contínuos sobre informações importantes, *stocks* errados, entre outras tarefas.

A farmacêutica Dra. Luísa Lourenço está responsável pelas consultas financiadas pela ROCHE®, para diabéticos não-insulínicos e por preparar o consultório quer para essa consulta, quer para a consulta de nutrição e dietética e também para a podologista. As duas farmacêuticas estão igualmente responsáveis pelos testes de glicémia, colesterol e triglicéridos disponíveis para a realização aos utentes. A colaboradora Rosário Clemente procede à manutenção da limpeza da farmácia e arrumação.

Os dois dias que tive o prazer de participar no dia-a-dia desta equipa, o que permitiu desenvolver mais competências ao nível de MUV, muito relevante neste meio rural, e que se verificou, no segundo dia ao final da tarde, importante no aconselhamento que irei apresentar num dos casos práticos. Ao nível de encomendas do procedimento de

encomendas diárias da farmácia, da aquisição de produtos esgotados e de fornecedores diferentes, também existiu curiosidade da minha parte por ser diferente o processo.

Também procedi à arrumação das encomendas nos respetivos sítios, sendo que o sistema de arrumação de MSRM eram todos colocados em gavetas por ordem alfabética e com os preços diferentes, ou seja, preço antigo e preço novo, tinham de ser sinalizados, mas colocados na mesma gaveta. O mesmo se aplicava também a produtos de validade curta, sendo que se a validade estivesse ainda na janela que permitisse devolver sem prejuízo, teriam de ser colocados noutra armário identificado.

Uma das sugestões que referi para beneficiar a nível monetário a farmácia e também ao nível de aconselhamento de MNSRM seguros para crianças, englobou a introdução do Ben-u-ron® xarope de 250 mL, recentemente no mercado nesta categoria, e muitas vezes solicitado em meios rurais, por falta de consultas médicas, excetuando as urgentes, e que auxilia em diversos casos.

Na minha perspetiva, foi ótimo ter outro tipo de experiência profissional, outro ritmo mais calmo, num meio mais rural, ter a sensação de mais importância da pelos utentes durante o aconselhamento e a oportunidade de aprender outras áreas realizadas por pessoas em *backoffice*.

3.4. Ações de Formação online

As ações de formação ainda que em reduzido número foram uma oportunidade para melhorar o aconselhamento, ajudar na compreensão de outros elementos da equipa a enquadrarem-se no contacto com alguns produtos, aplicar conceitos anteriormente adquiridos e também uma forma de aproximação aos produtos existentes na farmácia.

A experiência que tive foi a marca Aboca que explicou produtos como o Melilax®, neoFiteroiD® e outros que após a explicação de mecanismos de atuação e faixas etárias de aplicação, e vantagens do seu uso, permitiu dar-me segurança aquando solicitação de produtos para resolver situações que seja indicado o uso desse tipo de produtos.

As formações contínuas e atuais são importantes para concretizar um melhor aconselhamento dos produtos existentes no mercado e ter segurança e garantir a eficácia de determinado medicamento ou produto adequando ao tipo de utente que nos consulta.

Estas formações são mais interativas quando presenciais, e permitem captar melhor a informação, no entanto, na ausência de outras opções, a via *online* pode e deve ser usada.

3.5. Arrumação com e sem robô

O estágio numa farmácia que possui um *robô* de arrumação permitiu-me ter a experiência no uso do mesmo, mas também o lado menos positivo de trabalhar com um *robô*. Inicialmente, comecei por aprender qual a forma correta de arrumação, quais os produtos que não poderiam ser arrumados pelo *robô* devido às características das suas embalagens, e tem de facto benefícios quer a nível de espaço de arrumação, redução do tempo de atendimento, e facilita também na verificação de *stocks*.

No entanto, durante o tempo de estágio, por mais que uma vez, o *robô* teve falhas, e avariou, e por isso tornou-se necessário retirar muitos produtos, então como solução distribuímos os medicamentos por ordem alfabética em caixas da transportadora OCP, e sempre que tínhamos de procurar um medicamento, era mais fácil. Numa das situações que o *robô* teve mais tempo sem trabalhar recorreu-se à arrumação por ordem alfabética dos medicamentos nas gavetas anteriormente destinadas à arrumação de MNSRM e colocámos os MNSRM por ordem e por formulação (gotas, pomadas...) num gabinete da farmácia.

Em última análise considero que a aprendizagem com os dois sistemas foi enriquecedora, e a título pessoal, permitiu desenvolver capacidades de ultrapassar dificuldades com sucesso.

4. AMEAÇAS

4.1. Falta de integração das farmácias no SNS

As farmácias portuguesas, ainda que com um papel fundamental no SNS, não são consideradas integrantes ao nível de apoios, de integração dos profissionais de saúde, e mesmo a nível burocrático, apesar de ter regras institucionais de cariz público, são geridas por sectores privados.

A instituição farmácia comunitária é o sítio de proximidade de saúde primário, especialmente em localizações mais remotas, e por esse motivo, deveria ser dado a devida importância e as devidas condições aos profissionais de saúde que priorizam o bem-estar dos utentes.

Um dos problemas associados à problemática da não integração das farmácias no setor público advém da dificuldade de integração da CF, nomeadamente em casos que seriam essenciais, como em patologias crónicas, e que por falta de meios humanos e físicos, deixa de ser possível muitas vezes. Outro dos aspetos é o acesso ao histórico de saúde dos

doentes, que em muitos casos permitiria melhorar o aconselhamento, e também ajudaria a referenciar e a informar os utentes para obterem melhores cuidados de saúde.

4.2. Constante descredibilização pelo papel do farmacêutico

O papel do farmacêutico atualmente é fundamental nas demais áreas da saúde, estando envolvido em todos os momentos desde o desenvolvimento e produção do medicamento e outros produtos de saúde até depois da toma pelo utente. Todas as áreas nas quais o farmacêutico atua são essenciais para melhorar a qualidade de vida em sociedade e promover saúde.

Contrariamente ao que referi, as políticas desenvolvidas neste país, em sua maioria não só têm despromovido a profissão ao longo do tempo, como incentivam a valorização de outras profissões em detrimento do farmacêutico.

Num país que durante a comemoração do SNS exclui os farmacêuticos, claramente demonstra um desrespeito pela profissão que tanto realiza pela sociedade. E ao desvalorizar, preconiza mais dificuldades no exercício da profissão e mais desigualdades a vários níveis. Mantendo este curso de ideias, o futuro quer das farmácias, quer dos farmacêuticos poderá estar em perigo.

4.3. Falhas consecutivas no SI nacional de leitura de RM

No decorrer do estágio curricular, o SI de leitura de receitas médicas falhou em vários momentos, no mesmo dia, em dias diferentes, na mesma semana, o que impediu o acesso às receitas de medicamentos, e, por conseguinte, à venda dos medicamentos. Nestas situações, a única possibilidade de atendimento era de outros medicamentos ou produtos sem a necessidade de receita, e nos casos de pessoas que não se importassem de esperar, ou deixar as receitas e o contacto telefónico, assim que o sistema voltasse, trataríamos de realizar a dispensa de medicamentos e avisar o utente para se dirigir novamente à farmácia a fim de adquirir os seus medicamentos.

Infelizmente todos os SI podem falhar, mas deveria existir uma solução para colmatar esse problema, não só devido ao transtorno causado pelas filas criadas, mas também por vezes o tempo que os utentes perdem quando têm de aguardar, ou voltar novamente à farmácia.

4.4. Variações contínuas de preços de medicamentos

Inúmeras são as situações durante o estágio que no ato de conferência de fatura e receção de encomendas. Uma das etapas necessárias, implicava a confirmação do preço do

medicamento e se fosse verificado ter um novo preço, teria de se confirmar as quantidades do mesmo e conferir se estavam corretas. No final, os medicamentos eram divididos em gavetas de acordo com o critério de preço novo ou o preço em escoamento, sendo que no ato da venda, o primeiro a sair teria de ser o preço em escoamento.

Outra das situações que acontecia, no ato da venda do medicamento, se por exemplo a pessoa necessitasse de levar 2 caixas, tendo elas 2 preços diferentes, era necessário fazer uma conta separada, e pedido a alteração de preço do medicamento entre vendas, o que aumentava o tempo de espera do utente, e dificultava o processo.

Também outra situação problemática associada às variações de preço acontecia quando existia uma reserva paga de determinado medicamento, mas depois o preço do medicamento encomendado era diferente do preço que estaria registado na compra, então teria de ser tudo alterado e com a receita.

Os próprios utentes faziam um ar depreciativo quando determinado medicamento subia de preço e teriam de pagar mais, ou muitas vezes não pagavam nada anteriormente, devido a escolherem o genérico mais barato, e com a alteração de preço já teriam de pagar.

Em suma, o ideal seria existir mais regularidade e durante um maior período de tempo na atribuição de preços de medicamentos, com especial atenção nos medicamentos de uso crónico.

4.5. Indistinguibilidade do profissional nas propostas de trabalho

As propostas de trabalho em farmácia comunitária são muitas vezes colocadas em anúncios que visam a contratação de um profissional de saúde que detenha opcionalmente um curso de TAF, ou um curso de Técnico de Farmácia, ou o curso de Ciências Farmacêuticas.

Estas propostas, também decorrentes da fraca legislação e regulação da má prática instituída, causam não só confusão, mas também incutem que a entidade não valorizará as competências diferentes desses profissionais, sendo uma ameaça à profissão de farmacêutico comunitário e com a evolução negativa ao longo do tempo, poderá mesmo diminuir a qualidade do serviço prestado pelas farmácias portuguesas.

Cada instituição patronal, uma vez que as farmácias comunitárias são privadas, pode combater este problema, solicitando especificamente determinada profissão, e expondo as funções que irá desempenhar. No entanto, o Estado Português, nomeadamente no Ministério da Saúde, após audição e troca de ideias com a Ordem dos Farmacêuticos,

poderia criar um grupo de trabalho responsável pelo desenvolvimento destas questões que tanto afetam o mercado de trabalho desta área farmacêutica.

4.6. Legislação insuficiente na regulação de outros locais de venda de medicamentos

Os locais de venda de medicamentos que não a farmácia comunitária, deveriam de ser mais controlados e também exigência da presença obrigatória e contínua no tempo de um farmacêutico. Decorrente do que já foi a minha experiência, não só como utente, mas também como profissional, já assisti a várias situações sem ocorrer qualquer tipo de aconselhamento de determinado produto, no qual deveria ser advertido as situações em que não se deve tomar, ter atenção a patologias incompatíveis, e em várias das situações foi vendido medicamentos como se fosse uma venda de qualquer produto de supermercado. Esta situação poderá colocar em perigo a saúde da pessoa, e se não for averiguado, a pessoa que vendeu não será responsabilizada, podendo conduzir a um aumento de despesa em saúde, quer do utente, quer do Estado, no caso de deslocação ao médico ou ao hospital.

Em conclusão, esta matéria deveria ser discutida pelos governantes, e após consulta com a Ordem dos Farmacêuticos poderiam ser aplicadas determinadas medidas que impedissem esta situação de ser recorrente, e para punir o incumprimento, poderiam ser determinados valores como coimas, a fim de financiar a regulação deste setor.

CONCLUSÃO

Ao longo do curso, em todas as UCs, de uma forma ou de outra, o trabalho em equipa é promovido e, no EC, essas competências sociais de interajuda e compreensão, com a finalidade de todos obterem uma melhor prestação, são colocadas em análise.

Uma das situações que os finalistas deste ano do curso tiveram de ultrapassar juntos foi aulas à distância, exames, entre outras adversidades devido à pandemia. No entanto, a capacidade de trabalho em conjunto e de partilha de grupo ajudou a superar essas adversidades, e pela minha experiência de convívio com este grupo, todos nos tornámos melhores e resilientes, o que se refletirá também na vida profissional.

CASOS PRÁTICOS

Caso Clínico I

D.J., de 43 anos, do sexo masculino, dirigiu-se à FP no dia em que realizámos um rastreio gratuito da patologia *Diabetes Mellitus*.^[10]

O utente já fazia medicação habitual para a hipertensão, (também detetada no decorrer de medições na farmácia e, posteriormente, após ter sido encaminhado para consulta com essa indicação, foi confirmado o diagnóstico pelo médico).

O sr. decidiu participar no rastreio para medição da glicose presente no sangue, e após efetuar a primeira medição de glicémia, que segundo o próprio, estaria em jejum, o valor obtido foi de 258 mg/dL, que independentemente de ser em jejum ou após ingestão alimentar, era claramente superior aos valores indicadores de patologia diabética, que de acordo com a norma da DGS compreendem os seguintes valores: Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL; glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL. Após a obtenção deste valor, questionei ao próprio se já teria anteriormente sido diagnosticado com diabetes e se nesse caso faria medicação, ao qual o sr. afirmou que não.

Posto isto, foi firmemente aconselhado que o sr. fosse encaminhado para o médico a fim de realizar testes de confirmação, pedindo para confirmar ou não o valor obtido na farmácia, após ser fornecido um papel com a data, a hora, e o valor de glicémia em jejum.

Tratamento não farmacológico: Para além disso, foi feito aconselhamento para o sr. começar a diminuir o consumo de hidratos de carbono (pão, massa, arroz), e passa-se a realizar mais caminhadas, e que após consulta com o médico, voltasse à farmácia para dar continuidade ao acompanhamento e avaliação da evolução da situação.

Após consulta médica foi feito um *follow-up*, e o utente começou a iniciar metformina 500 mg, um medicamento antidiabético, e começou a alterar a sua dieta e a melhorar hábitos de exercício físico, tendo melhorias em nova medição, em jejum, e após realização de novo teste de glicémia em jejum, já teve um valor de 115 mg/dL, ou seja, uma clara melhoria.

Caso Clínico II

M.F., uma senhora de 28 anos, dirigiu-se à FP e refere que sente desconforto ao urinar e dor, que esteve nos últimos dias a trabalhar ao sol a apanhar fruta, e muitas vezes sem muitas idas à casa de banho.^[11]

Após esta exposição, procedi à análise da situação, colocando algumas questões, nomeadamente, para especificar o desconforto ao urinar, a janela temporal na qual começou, se sentia ardor ao urinar e/ou depois, se verificou a presença de sangue na urina, ou mudança de cor para mais escuro. Após confirmação de alguns destes sintomas, exceto a presença de sangue na urina, concluí que poderia ser uma infeção urinária precoce, uma vez que tinha sido detetada à menos de um dia os sintomas.

Indicação Terapêutica: indiquei a toma de um suplemento usado em situações de infeções urinárias com extrato de arando vermelho e *Uvae ursi*, o Uriflash® da Holon®, com toma de 1 cápsula 2 vezes ao dia, com intuito de inibir a adesão de bactérias *Eschericia coli*, às células pertencentes ao trato urinário e em simultâneo também promove a diminuição da sintomatologia referida anteriormente. Em caso de não melhoria dos sintomas, após 1/no máximo 2 dias, teria de dirigir-se ao médico para reavaliação e possível indicação de toma de antibiótico, após urocultura para verificar a suscetibilidade da bactéria em causa aos antibióticos.

Tratamento não farmacológico: neste caso, são fundamentais as medidas não farmacológicas, que reforcei junto da utente, tais como: a ingestão abundante de água ou infusões, proceder à correta higiene vulvogenital, usando gel íntimo de limpeza, como o da Saugella®, a fim de evitar alterações de pH nessa zona, uma vez que o pH deste gel é compatível com o presente na zona íntima. Para além disso, é fulcral o uso de água tépida para a higiene diária, idas à casa de banho mais frequentes, evitar o uso de pensos diários, evitar o uso de roupa interior sintética, priorizando tecidos de algodão. E após finalização do tratamento, fazer um reforço de vitamina C, por exemplo o Vitacê®, um acidificante da urina, o que desfavorece a produção bacteriana, impedindo o seu desenvolvimento.

Caso Clínico III

L.C., senhora de 75 anos, refere que tem tido tosse por vezes seca, por vezes com expetoração. ^[12]

Após algumas questões, não apresenta febre, nem dores no corpo, sem dores na garganta, e anteriormente tinha realizado um teste ao SARS-CoV-2 que tinha dado negativo no dia anterior e sendo que o único sintoma é a tosse, que referiu ter aparecido há 2 dias. Interrogada acerca da medicação que toma ou patologias que tenha, refere ser diabética, não sendo insulino dependente, mas que está controlada.

Indicação Terapêutica: Após estas questões, aconselho o xarope Bissoltussin 2 em 1 sem açúcar®, 2 colheres de sopa (10 mL) 3 vezes ao dia, sendo que este xarope impede

as oscilações na glicemia e é recomendado para tosse seca, por meio da ação mucoadesiva associada Altea e ao Glicerol presentes na formulação, conferindo proteção em relação a agentes irritantes; no caso da tosse com expetoração, através da ação quer da tanchagem, quer do tomilho, ocorre um aumento da hidratação e fluidificando o muco produzido, o que conduz à sua expelição. Há também uma ação calmante da garganta resultante do efeito de revestimento associado à alteia e da tanchagem que é emoliente, e do tomilho que tem a funcionalidade de antioxidante.

Tratamento não farmacológico: reforcei também a ingestão de líquidos, verificação da evolução dos sintomas, consumo de bebidas de temperaturas mais quentes, como infusões ou chá e adicional mel para diminuir a irritação na garganta, evitar ambientes poluídos com fumo e o consumo de alimentos ou bebidas frescas até melhoria, bem como diferenças de temperatura.

Caso Clínico IV

Rapaz, 26 anos, deslocou-se à FP com dores de cabeça e congestão nasal. ^[13]

O rapaz demonstrou explicou que estava sempre com o nariz “tapado” já recorrentemente e dores de cabeça, na altura da primavera, sendo que agravava à noite, e disse ter “pingo no nariz”, mas só de manhã. Afirmou também sofrer de rinite.

Indicação Terapêutica: depois de realizar um breve questionário oralmente, acerca da duração, da intensidade dos sintomas, a existência de alguma patologia crónica e a toma de medicação habitual ou em SOS, consegui concluir que apesar de ter frequentemente esta sintomatologia e ter sido diagnosticado com rinite alérgica, não realizava qualquer medicação, nem limpeza nasal. Para a congestão nasal aconselhei um Pulmicort® 64 µg (corticosteroide nasal e MNSRM-EF), que terá efeito apenas 3 a 4 dias depois, para ser aplicado de manhã, até no máximo 2 semanas. Quanto à dor de cabeça, provavelmente associada à congestão nasal, aconselhei o MNSRM-EF vasoconstritor oral, Sinutab II®, com a atenção que este rapaz não ter historial de hipertensão arterial.

Tratamento não farmacológico: Sugeri adicionar à rotina diária a lavagem com água do mar Stérimar® nariz alérgico, e expliquei-lhe a importância de fazer diariamente lavagens regulares com esta solução salina. A mucosa nasal se estiver limpa, há limitação da congestão nasal, criando um ambiente não pactuante à proliferação bacteriana e, por conseguinte, diminuindo o edema e inflamação dos seios nasais e perinasais (presente nas situações de rinite).

Caso Clínico V

Senhora de 30 anos, queixa-se de ter as unhas dos pés amarelas e quebradiças, e mau cheiro. [14]

Após solicitar a sua presença no gabinete para verificar as unhas, que estavam sem brilho, baças adicionando ao que a senhora já tinha dito, e questionei há quanto tempo estaria assim, se já teve anteriormente, e constato que estamos perante uma onicomicose, nomeadamente subungueal distal e lateral, pelo relato da pessoa, sendo recente e a primeira vez. A onicomicose é uma infeção fúngica provocada por dermatófitos (fungos que ingerem a queratina), altamente contagiosos e proliferam-se na presença de sítios húmidos e quentes, o habitat natural do calçado fechado e não respirável, usado pela senhora em questão. Questionei se sofria de outras patologias, nomeadamente diabetes, o que foi indicado com uma resposta negativa.

Indicação Terapêutica: existem terapêuticas orais que devem ser prescritas pelo médico, no entanto, numa infeção inicial não recorrente, recomendei a terapêutica com o verniz Locetar EF[®], que contém amorolfina, um fungicida de espectro alargado e alta atividade em dermatófitos. Após limar a unha e limpar com álcool (vem com o kit), aplica-se o verniz uma vez por semana nas unhas afetadas, durante 9 a 12 meses nas unhas dos pés. Reforcei a importância de realizar o tratamento de forma consistente.

Tratamento não farmacológico: sempre que possível usar sapatos abertos, como sandálias ou chinelos, em especial de pele ou tecido, alternar de sapatos e deixar arejar após o seu uso; no caso de utilização de meias, trocar diariamente, após lavagem dos pés, secar bem, com toalha individual para esse propósito; manter os pés secos e hidratar a pele seca; não partilhar corta-unhas, toalhas e limas, desinfetar os utensílios antes e após a sua utilização e manter o comprimento das unhas curto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PAULINO, Ema - APDH - O CONTRIBUTO DO FARMACÊUTICO COMUNITÁRIO, PARA QUE FIQUE TUDO BEM [Consultado a 1 de junho de 2021]. Disponível em www.apdh.pt/artigo/31.
2. Estágio Curricular - Unidade Curricular - Universidade de Coimbra [Consultado a 9 de julho de 2021]. Disponível em https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86966/20001/2021-2022?common_core=true&type=ram&id=1172.
3. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Farmácia - Universidade de Coimbra [Consultado a 30 de maio de 2021]. Disponível em www.uc.pt/ffuc/candidatosoes/MICF/.
4. Sobre | Farmácia Perdigão [Consultado a 28 de outubro de 2021]. Disponível em <https://farmaciasperdigao.pt/pt/sobre>.
5. Início | Farmácia Perdigão [Consultado a 28 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://farmaciasperdigao.pt/pt/>.
6. SWOT Analysis Explained – Forbes Advisor [Consultado a 4 de maio de 2022]. www.forbes.com/advisor/business/what-is-swot-analysis/.
7. SWOT Analysis: The Most Overlooked Business Tool, And How To Use It [Consultado a 2 de junho de 2022]. Disponível em www.forbes.com/sites/forbesbusinesscouncil/2022/02/24/swot-analysis-the-most-overlooked-business-tool-and-how-to-use-it/?sh=53dc40ef612a.
8. PUYT, Richard W. *et al.* - Origins of swot analysis. 80th Annual Meeting of the Academy of Management 2020: Understanding the Inclusive Organization, AoM 2020. . ISSN 0065-0668. 2020). doi: 10.5465/AMBPP.2020.132.
9. How To Conduct A Personal SWOT Analysis [Consultado a 2 de junho de 2022]. Disponível em www.forbes.com/sites/lisaquast/2013/04/15/how-to-conduct-a-personal-s-w-o-t-analysis/?sh=1c29dbe628d8.
10. DEPARTAMENTO DA QUALIDADE NA SAÚDE - DGS: Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. 2015).
11. PEREIRA LOURENÇO, Ana Raquel - Suplementos Alimentares e Dispositivos Médicos na Prevenção e Tratamento de Cistites Recorrentes na Mulher atual. 2015. [Consultado a 9 de abril de 2021]. Disponível em https://eg.uc.pt/bitstream/10316/79834/1/M_Rquel%20Lourenço.pdf.
12. DGS - Abordagem Imagiológica da Pessoa com Tosse Médicos do Sistema Nacional da Saúde [Consultado a 9 maio de 2021]. Disponível em https://ordemdosmedicos.pt/wpcontent/uploads/2017/09/044___Abordagem_Imagiologica_da_Pessoa_com_Tosse.pdf.
13. SIMÓN, Aurora - Rinite alérgica. [S.l.] : Mosby Inc., 2020, atual. 1 out. 2020. [Consultado a 26 de junho de 2021]. Disponível em www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_rinite_alergica_155866024560d316df6b9b3.pdf.
14. SIMÓN, Aurora - How to treat fungal nail effectively. [S.l.] : Royal Pharmaceutical Society, 20 Nov. 2018

ANEXOS

Anexo I: Esquema Análise SWOT do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária [6, 7, 8, 9]



Anexo II: Contextualização da Farmácia Perdigão [5]

Contextualização da Farmácia Perdigão	
Localização	Rua Dr. Augusto Saudade e Silva, 15 2500-805 Caldas da Rainha
Horário de Funcionamento	Segunda à Sexta: 9h-13h e das 15h-19h
Propriedade e Direção Técnica	Dra. Maria José Belo Perdigão
Contactos	E-mail: farmacia.perdigao.encomendas@gmail.com Telefone: 262 840 580 WhatsApp: 918 200 575 Website: https://farmaciasperdigao.pt/

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Serviços Farmacêuticos das Caldas da Rainha

Maio - Julho de 2021



Sob a orientação da Dra. Cecília Caetano e da Dra. Filomena Cabaça e a colaboração de toda a equipa

ABREVIATURAS

ADR-SU - Área de Doenças Respiratórias-Serviço de Urgência

CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHOeste - Centro Hospitalar do Oeste

CR - Caldas da Rainha

DT - Diretora Técnica

EC - Estágio Curricular

INFARMED - Autoridade de Medicamentos e Produtos de Saúde em Portugal

Kardex[®] - Sistema de auxílio na arrumação, controlo de stocks e dispensa de medicação

Lasa - *Look a like, Sound a like*

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PCR - *Polymerase Chain Reaction* / Reação em cadeia da polimerase

PDA - Instrumento eletrónico usado para controlo de stocks e respetiva atualização

Pe - Peniche

PLH - Sistema informático do hospital usado para atividades de gestão de doentes de meios

SClínico - Sistema de acesso à informação clínica do doente no hospital

SFH - Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunités and Threats*

TF - Técnicos de Farmácia

TV - Torres Vedras

UHCR - Unidade Hospitalar das Caldas da Rainha

UHD - Unidade de Hospitalização Domiciliária

ZEBRA[®] - Equipamento de impressão de etiquetas de identificação

INTRODUÇÃO

O estágio curricular (EC) do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Universidade de Coimbra dá a possibilidade da realização de mais um estágio além do obrigatório em farmácia de oficina. ^[1,2] Ainda que exista a unidade curricular “Farmácia Hospitalar” lecionada no último ano do curso, para além de apresentar apenas a generalidade da profissão, insurgiu-me curiosidade para observar o quotidiano desta área. ^[3]

Depois de várias incertezas quanto ao percurso académico nesta temática, também imposto pela crise sanitária vivida, na qual poderia ser impedido ou cancelado a concretização de estágios, a escolha, que posteriormente foi aceite pelo hospital, recaiu em experimentar durante os 2 meses de estágio as funções desempenhadas nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) no Centro Hospitalar do Oeste (CHOeste), aceite pela Diretora Técnica, a Dra. Luíza Leal, mais especificamente na Unidade Hospitalar das Caldas da Rainha (UHCR). ^[4,5,6]

A experiência profissionalizante nos SFH da UHCR, pertencente ao CHOeste, teve início a 3 de maio e com término a 30 de junho de 2021, sob a orientação da Dra. Cecília Caetano. O meu percurso nesta área iniciou-se após a firmação de contrato obrigatório e de apresentação de teste PCR negativo, requisitos essenciais para o início do estágio. Todo o período de estágio foi realizado em segurança sanitária, com controlos quinzenais, relativamente à pesquisa de vírus *Sars-Cov 2*, através de realização de teste PCR bem como controlo diário da temperatura e sintomas, sendo obrigatório o uso de máscara cirúrgica.

O relatório foi executado usando como meio de análise SWOT, que será brevemente apresentada quanto à sua forma e utilidade no contexto de reflexão dos aspetos referentes à própria sigla, nomeadamente *Strengths* (Forças) e *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). ^[7,8]

Após o término do estágio, existe um sentimento em mim de dever cumprido, mas também que existe muito para explorar e melhorar a nível de apresentação de oportunidades e também criação de novos serviços funcionais na área hospitalar. A residência farmacêutica, será um passo para melhorar a experiência e valorização dos farmacêuticos como profissionais de saúde, bem como a aquisição de competências nesta área menos explorada a nível prático, antes do último ano de curso.

ANÁLISE SWOT

A fim de proceder à avaliação do estágio de hospitalar decorrente de 2 meses de aprendizagem, procedi novamente à utilização da ferramenta de análise SWOT, que compreende os termos em inglês *Strengths* (Forças) e *Weaknesses* (Fraquezas) quanto à parte de análise interna, logo, uma autoanálise, sobre os aspetos dependentes apenas do próprio. Enquanto a parte externa remete para os termos anglo-saxónicos *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), que pressupõe elementos não controlados pelo próprio. [7,8]

Assim, no Anexo I é apresentado os aspetos referentes ao estágio em farmácia hospitalar mais significativos e posteriormente serão explorados de seguida.

I. FORÇAS

I.1. Contextualização dos SFH das CR

Os serviços farmacêuticos no hospital instituído nas Caldas da Rainha estão alocados em contentores adjacentes ao hospital, no entanto em relativa distância. A equipa compreende 2 farmacêuticas, a Dra. Cecília Caetano e a Dra. Filomena Cabaça, 6 técnicas de farmácia, 2 administrativas e 3 auxiliares de saúde.

Existe uma grande capacidade de trabalho dos elementos desta equipa, apesar da carência de farmacêuticos para auxiliar e coordenar as diferentes atividades necessárias ao bom funcionamento dos SFH.

Os SFH da UHCR estão responsáveis por proceder, semanalmente ao aprovisionamento do hospital de Peniche (Pe) na maioria da medicação e outros produtos de saúde. Por sua vez, o serviço de aprovisionamento de Torres Vedras (TV) está responsável pela proceder a concursos, e assegurar a medicação e produtos de saúde necessários, realizando os pedidos dos três hospitais.

No decorrer do estágio constatei que existe muito trabalho administrativo, sendo distribuído pelas senhoras administrativas, mas também pelas farmacêuticas. No anexo II é possível obter toda a informação acerca de quando e como contactar os SFH da UHCR.

I.2. Hospital das CR integrante no CHOeste

O CHOeste engloba três unidades hospitalares que, ainda que independentes, funcionam em simbiose, uma vez que certos serviços são centralizados num hospital, como é o caso do Serviço de aprovisionamento. [4,6,9,12,13]

O hospital das Caldas da Rainha, o Hospital de Peniche e o Hospital de Torres Vedras estão integrados no CHOeste, e diariamente existe diversas interações entre os três. Por esse motivo, é necessária uma rede de transportes entre os hospitais que permita o intercâmbio não só de recursos humanos, mas também de recursos materiais, nomeadamente medicamentos e outros produtos de saúde. Existe também constante comunicação entre os diferentes profissionais de saúde integrantes de cada unidade hospitalar, dentro de cada hospital e entre hospitais.

A existência dos três hospitais integrados na mesma rede pode ser benéfica do ponto de vista de mais espaço, maior interação entre as unidades, e poderá incorrer a mais conhecimento, no entanto também tem gastos implicados, nomeadamente no transporte diário realizado, quer pelas pessoas, quer com intuito de encaminhar pedidos necessários a outros hospitais. [9]

Por outro lado, pode colocar-se a questão de sobrecarga dos serviços devido aos pedidos e trocas entre hospitais.

1.3. Qualidade da Equipa de Trabalho

A equipa de trabalho dos SFH sempre foi bastante atenciosa, disponível na ajuda em compreender os procedimentos, as tarefas diárias, existiu grande abertura para conhecer o hospital e contactar com os diversos serviços nos quais realizam preparação de medicação em dose unitária. A equipa tem pessoas com mais e com menos experiência, mas existe uma complementaridade no trabalho realizado por todos no circuito do medicamento.

1.4. Horário de Trabalho

Os SFH das Caldas da Rainha têm um horário compreendido entre as 8h30 e as 18h, de segunda à sexta, sendo que a zona de ambulatório tem um horário mais reduzido (das 9h às 17h). A maior parte das vezes realizei o horário das 8h30 às 18h, pois como o tempo de estágio era mais reduzido, quis ter oportunidade de aprender o mais possível, e a vantagem do horário era a possibilidade de aproveitar mais o dia no parque D. Carlos I. Outro ponto positivo foi a flexibilidade no horário, seja para pausas, ou para ficar mais tempo, a autonomia disponibilizada também permitia gerir melhor o tempo para concretizar as tarefas.

1.5. Demonstrações Informáticas para Validação Terapêutica

A Dra. Cecília Caetano explicou-me o funcionamento do sistema informático e pediu para a criação de um utilizador num computador destinado a mim (o que foi uma grande ajuda para desenvolver mais competências no estágio), para poder ir explorando e depois poder auxiliar na realização de tarefas no quotidiano dos SFH. Demonstrou-me os vários passos necessários para a realização de cada tarefa, de cada situação e depois deu-me autonomia para a realização dessas funções, no entanto, sempre que tinha uma dúvida, a própria disponibilizava-se para a esclarecer.

Posteriormente, ia apontando por escrita manual e criando um documento para organização das tarefas solicitadas e os passos necessários para realizar as mesmas.

1.6. Integração dos vários Serviços de Unidose

Os SFH são responsáveis pela distribuição em dose unitária de vários serviços, e esta é realizada no horário da tarde, mas cada serviço está organizado em dias diferentes. As técnicas são responsáveis pela validação da medicação, devoluções e confirmação de altas médicas para os diferentes serviços.

As maletas devolvidas são recolhidas pelos auxiliares ao mesmo tempo que deixam no serviço respetivo as maletas a serem utilizadas pelos utentes pelo período de dois dias no caso de dias de semana, ou três dias no caso de incluir o fim-de semana.

Existem medicamentos que têm, necessariamente, autorização especial para uso no hospital, nomeadamente o Entresto[®] (associação de sacubitril com valsartan), que só após validação da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), terá aval para ser enviado em unidose. Também é necessário conferir se existe toda a medicação solicitada pelo médico prescritor, pois se necessário, terá de ser realizada a sua compra ao exterior ou empréstimo por outro hospital e coordenar horários de transportes e entregas.

No final disto, as maletas são identificadas com os dias da semana e respetiva data, e cada gaveta é identificada com o número da cama e respetivos dados do doente, com etiquetas que normalmente são impressas usando uma Zebra[®]. Após impressos os mapas, inicia-se a colocação da medicação pela seguinte ordem: a gaveta é dividida em 3 partes por 2 divisórias, sendo a mais perto para colocar só quantidades equivalentes a 1 unidade de medicamento; na segunda coloca-se as correspondentes a 2 unidades; e a mais afastada inclui 3 ou mais unidades do mesmo medicamento, desde que seja possível colocar e fechar

assim a gaveta. O que não for possível colocar em gavetas, terá de ir em sacos à parte identificados com os dados do utente, como por exemplo, bolsas de alimentação.

No final de terminar a reposição de medicação é tudo conferido por outra técnica, e se não ocorrerem alterações, as maletas são encaminhadas para o serviço, normalmente pelo horário das 16h00/ 16h30. Como medida de controlo de qualidade e para correção de erros, as técnicas preenchem uma tabela sobre os erros detetados e o tipo de erro efetuado. Estas funções foram importantes para a aprendizagem do circuito no hospital, mas não são realizadas na sua maioria das vezes por farmacêuticos.

1.7. Visita no Hospital na Reposição de Stocks

A deslocação para reposição de stocks é diária, com auxílio de um PDA que permite ler os códigos de barras com o nível de cada medicamento e por subtração do valor que colocamos, existente na gaveta, é calculada a quantidade necessária para a reposição. Os serviços estão organizados pelos dias da semana, e pelas pessoas disponíveis para a realização dessa tarefa.

As técnicas responsáveis acompanharam-me aos seus serviços, explicando quais os locais da medicação e quais os dias em que teriam de ir aos mesmos para a sua reposição. Depois da leitura e da transferência de dados, é gerada uma lista com cada serviço para repor a medicação e no final de prepararmos e ser conferido, é transportado pelos auxiliares para os respetivos locais e por fim arrumado pelas técnicas. De referir que este trabalho é executado na parte da manhã, pois na parte da tarde é executado pelas técnicas a dose unitária de cada serviço, ou seja, colocar a medicação validada para cada doente na respetiva gaveta e dar saída de tudo para cada um.

1.8. Preparação de Medicação para UHD, Reposição Semanal da Maleta

Uma das tarefas que, após o período de adaptação, me foi incumbida trata-se da preparação de medicação para distribuição ao domicílio (normalmente no máximo 6 doentes), que são utentes que já não necessitam de estar no hospital, mas têm necessidade de cuidados e monitorização ao domicílio, durante um curto período. ⁽¹¹⁾

Após confirmação de altas e validação da prescrição pela farmacêutica, a Dra. Cecília, o mapa é impresso e as respetivas etiquetas de identificação individual das caixas de preparação da medicação. A medicação é preparada às segundas, quartas com a quantidade para 2 dias, e sextas para 3 a fim de incluir o fim-de-semana. Depois de colocar a medicação nos respetivos separadores (jejum, pequeno-almoço, almoço, lanche, jantar e

deitar), é conferido se está correto e verificado se não ocorreu nenhuma alteração de medicação no mapa, e no final dá-se saída no sistema das quantidades de cada medicamento no respetivo doente.

Um passo também importante que realizei compreende a reposição de medicação na maleta de Unidade de Hospitalização Domiciliária (UHD). Para além de verificar os prazos de validade dos medicamentos na maleta é necessário também repor os níveis (quantidade que cada gaveta tem de ter de determinado medicamento), apontar as quantidades colocadas e ajustar a medicação necessária para esse serviço.

1.9. Aprendizagem a Executar Devoluções

No hospital existe o envolvimento de elevadas quantidades de medicamentos, e cada um terá o seu custo associado. Aprender a realizar corretamente a devolução de medicação é primordial, uma vez que influencia o stock desse medicamento e por sua vez dá uma indicação do consumo e da necessidade de posteriormente efetuar nova encomenda do mesmo.

Quando as caixas do UHD, ou das gavetas dos serviços de unidose vêm com medicação não tomada pelos doentes, por diversos motivos, é necessário realizar a sua devolução no SI e no respetivo local físico.

No caso de a caixa conter identificação, a respetiva medicação é devolvida através do doente; se por motivos alheios, se for impossível saber o doente que não tomou, é realizado a devolução ao respetivo serviço, conferindo sempre as quantidades de cada medicamento. Posteriormente é arrumada a medicação devolvida aos SF nos locais respetivos, tendo em atenção às validades, ou seja, se tiver uma validade mais curta terá de se colocar de forma identificada e ser utilizada primeiramente, de acordo com a regra “*First Expired, First Out*”.

2. FRAQUEZAS

2.1. Bases Teóricas Insuficientes

O estágio curricular permite um contacto próximo com a realidade do trabalho hospitalar, no entanto, senti alguma dificuldade no conhecimento de algumas terapêuticas de contexto hospitalar, que não são incluídas no programa de ensino do curso de MICE, mas em contexto hospitalar são essenciais.

Nomeadamente o conhecimento de toda a terapêutica oncológica, ou protocolos de terapêutica biológica, ou até mesmo quais os moldes de organização a nível de medicamentos e outros produtos de saúde, no contexto de determinada área do hospital.

A título sugestivo, este aspeto poderá ser melhorado de duas formas, ou mais estágios curriculares ou extracurriculares durante o curso, ou realização de formação ainda que curta (por exemplo formações extracurriculares direcionadas para parte hospitalar), mas numa fase mais precoce do curso.

2.2. Período de Estágio Curto

A área hospitalar teve um impacto positivo no meu desenvolvimento, e por esse motivo, o tempo associado ao estágio (2 meses), foi insuficiente do meu ponto de vista, podendo ser uma forma de futuro ser mais tempo ou existirem outras soluções.

Mesmo nas condições de um curto estágio, o que consegui alcançar a nível de conhecimento foi considerável, e mesmo não tendo uma estrutura de estágio delineada, tive alguma rotatividade nas áreas existentes no hospital das CR.

De futuro, uma vez que é uma área que gostaria de desenvolver, proporia a disponibilização de mais informação e mais prática dada aos ainda alunos de Ciências Farmacêuticas, mesmo nos anos mais iniciais, a disponibilização de um programa para passar por exemplo uma semana em determinado hospital, nos SF, no período pós-escolar.

3. OPORTUNIDADES

3.1. Manual de Funcionamento dos SFH

A título próprio e de forma a conseguir consolidar a minha aprendizagem, consegui de num formato geral, concretizar os conhecimentos adquiridos num manual para a atividade desempenhada diariamente nos SFH.

À medida que realizei algumas das funções, fui escrevendo o modo como executar as mesmas, os registos necessários e a respetiva dinâmica que isso implicaria. Ao obter este documento resumo, podendo visualizar-se uma amostra no anexo I e consultado na íntegra usando o link presente na bibliografia, tive a oportunidade de ajudar também na produção de um documento mais completo produzido pelos SFH das Caldas da Rainha.

3.2. Visita do INFARMED

A visita de inspeção do INFARMED logo na primeira semana de estágio, na ausência da Dra. Cecília, a uma sexta-feira, foi não só um momento para captar conhecimentos das

exigências dos inspetores, mas também na aprendizagem dada pela Dra. Filomena na concretização de respostas assertivas com sucesso ao solicitado.

À exceção das falhas anteriormente apontadas, devido a falta de condições do local, de equipamentos, e de financiamento, nas quais a equipa não pode intervir, os SF do hospital passaram na inspeção, que teve interesse mais focado em equipamentos que anteriormente tiveram problemas, como é o caso dos frigoríficos, e também verificaram registos de termo-higrómetros e *dataloggers*. Para além disso, verificaram todos os sítios diferentes dos serviços, o ambulatório, a zona de receção de encomendas, armazém, reembalagem de medicamentos e a preparação de dose unitária.

3.3. Criação do Stock de Medicação da ADR-SU

A primeira função solicitada compreendeu várias etapas, com o objetivo final da abertura da nova ADR-SU.

Inicialmente, foi analisado as listagens de medicação associadas à anterior ZTR, que estava destinada atualmente aos doentes com a doença respiratória Sars-CoV-2. Nessa sequência, estabeleceu-se stocks para cada medicamento, preparou-se as maletas, os armários e gavetas, respetivamente identificadas com etiquetas plastificadas, com os códigos de leitura de barras para cada medicamento, e estabelecido a quantidade de medicação necessária para o carro de emergência e para o cofre.

Outro dos passos é a colocação da medicação nos respetivos locais e confirmar as validades colocadas.

Por fim, é necessário criar as listagens intituladas ADR-SU, com as sub-identificações (de soros, alimentação...), com intuito de obter um stock desta nova área, o qual será usado para efetuar os pedidos de necessidades de medicação ao SFH das CR.

3.4. Reunião Informativa: Novo Injetável Biológico

Confrontada com a possibilidade de assistir a uma formação dada pela indústria que produz o injetável biológico Guselcumab[®], prontamente aceitei e foi importante a fim de comparar informações adquiridas por pesquisa, e para melhor servir os utentes que iriam iniciar esse tipo de terapêutica.

3.5. Reatribuição de Medicação para o Controlo da Hepatite C

A medicação da hepatite C representa um valor elevado, a nível económico para o hospital, e como tal, deverá ser utilizada de forma racional.

Uma das situações que ocorrem no hospital, seja por desistência do tratamento, por alteração, ou por falecimento, é medicação destinada a determinado doente, deixar de ser utilizada para esse doente. Como o hospital tem mais doentes a realizar essa medicação, a prática correta é de novamente reatribuir essa medicação na íntegra a um doente que já tenha autorização, dada pela CFT, para iniciar a terapêutica antirretroviral, e deverá ser todo o processo escrito, e numerado, e identificar a respetiva medicação de cada doente com os dados do mesmo em formato de etiqueta. Para além de todos esses passos, é preciso avisar o doente que a medicação já se encontra disponível no ambulatório.

3.6. Interação com os Utentes no Ambulatório

Durante o estágio, o tempo dispensado no ambulatório foi inferior, no entanto, foi perceptível todo o trabalho *backoffice* necessário para o atendimento dos utentes que se deslocavam ao serviço. É muito importante os registos de quantidades de medicação que saem dos SFH, verificar se o doente tem ido às consultas de acompanhamento, apontar situações que decorram da conversa com o utente, que se considerem de relevância para a situação do utente.

De destacar também que a mesma Técnica está também responsável pela medicação oncológica, que anteriormente referido, não se efetua a sua preparação nos SFH das Caldas, e por esse motivo, é necessário preparar logisticamente (marcação de transporte de medicamentos, preparação da mala de refrigeração segundo as normas, e colocação do registo da temperatura usando *dataloggers*), e também dar saída da medicação para cada doente, e identificar sempre tudo.

3.7. Visita aos Hospitais de Torres Vedras e de Peniche

Para enriquecer o meu estágio, a Dra. Cecília Caetano solicitou autorização aos seus homólogos das outras unidades hospitalares para me acolherem por um dia.

Assim, aceite o convite e marcado o transporte, realizei uma visita ao hospital de Peniche, onde conheci o Dr. Vítor Videira, responsável pelos SF nesse hospital. Os SFH de Pe são substancialmente mais pequenos e para além do Sr. Dr. Vítor, existem mais 2 técnicas e 1 auxiliar, no entanto têm um menor volume de trabalho em comparação com as outras duas unidades.

Após uma visita pelo hospital, foi-me dado a conhecer quais os processos diferentes das outras unidades, o único percalço, mas prontamente resolvido pela assistência imediata,

foi um desfalecimento meu, com originado por hipotensão momentânea, provavelmente devido ao calor.

No dia seguinte, já no hospital de TV, pude conhecer a DT, a Dra. Luiza Leal, as três farmacêuticas assistentes, Dra. Ana, Dra. Cristina e a Dra. Patrícia, que me mostraram o funcionamento dos serviços de unidose, do Kardex[®], do ambulatório e a reembalagem, o local de recepção de encomendas e por fim, a disposição do armazém com as respectivas etiquetas segundo os critérios *Lasa* (*Look a like, Sound a like*) definidos pela DGS para distinguir a identificação de medicamentos com fonética semelhante.

No geral, as duas visitas foram enriquecedoras e permitiram-me ter uma visão do funcionamento de outras unidades hospitalares.

3.8. Residência Farmacêutica

A residência farmacêutica hospitalar já tem data prevista para começo, quanto à parte de avaliação escrita, uma vez que o acesso é limitado por um número de vagas reduzido. No entanto, ao fim deste tempo todo, uma ideia em papel, finalmente será posta em prática.

Isto será uma oportunidade que irá marcar a vida de muitos farmacêuticos, pois esta área sempre foi de acesso difícil e, para quem sai de uma faculdade, em pouco tempo, não tinha o privilégio de ficar a aprender no hospital, como funciona na prática o papel do farmacêutico, tendo de realizar vários anos de estágio.

Neste momento, é um grande privilégio poder ver essas pequenas mudanças que valorizam a nossa profissão e que também melhoram o SNS. Apesar de ser uma área que me motivou e na qual tenho curiosidade, sinto que tenho de aprender mais, e para além disso, gostava de verificar como irá acontecer a primeira vez, e só depois pensar se será uma opção de carreira.

4. AMEAÇAS

4.1. Falta de Condições de Trabalho

Os SFH das CR estão alocados em estruturas de contentores (temporárias há 15 anos), localizadas fora da estrutura hospitalar. No entanto, os espaços são poucos para o volume de trabalho, inclusive, por falta de condições, a preparação de manipulados foi imputada pelo INFARMED, pela inexistência de condições do serviço para a realização desse procedimento em segurança e com rigor. Também por falta de espaço, certos requisitos são difíceis de cumprir em áreas como a reembalagem, ou o armazém. No

entanto, os profissionais do serviço, ainda que com menores condições, mantêm uma elevada qualidade no desempenho das suas funções, tentando criar soluções e sugerindo as mesmas à gestão hospitalar.

Os PDA's, as Zebras[®] são meios essenciais na agilização para as funções diárias nos SF, no entanto, eram insuficientes em número e por vezes não estavam funcionais, o que desencadeou atrasos, adiar reembalagem de medicamentos, demora em preparar unidose, ou até na preparação dos pedidos de aprovisionamento dos serviços.

4.2. Elevado Volume de Trabalho versus N° de Profissionais de Saúde

A quantidade de trabalho diária é crescente e com a continuidade de introdução de novos medicamentos, novos decretos-lei, novas circulares, existe uma necessidade de mais profissionais de saúde no serviço, nomeadamente de farmacêuticos.

Este problema põe em causa o bom funcionamento do hospital, pois as funções são crescentes, mas os farmacêuticos são os mesmos, e existe pouca abertura quer por parte da gestão hospitalar, quer por parte da legislação portuguesa que não favorece o interesse e a aquisição de mais farmacêuticos nas unidades hospitalares.

4.3. Sistema Informático não *userfriendly*

Em relação ao sistema informático (SI) utilizado, considerei pouco intuitivo, apesar de ter conseguido ao fim de algum tempo e com várias experiências conseguir fixar os passos para cegar a determinado separador para realizar uma certa tarefa. No entanto, comparando com a experiência do SI usado na farmácia comunitária, este SI do hospital dificulta e requer um manual para conseguir aceder.

4.4. Falta de Acesso ao SClínico

Infelizmente, o SClínico utilizado por diversos profissionais de saúde no hospital, confere acessos diferentes consoante a profissão desempenhada.

Uma das situações que ocorreram pelo menos por duas vezes foi a lacuna na visualização da prescrição de um medicamento que necessita de autorização, que no acesso dado ao médico estaria disponível, mas, no fornecido ao farmacêutico, a informação não existia em nenhum dos separadores. Também outro dos problemas associados é a falta de ligação entre o sistema PLH (interno do hospital e usado nos SFH), e o SClínico, o que impede o acesso direto a doentes que necessitem de medicação, mas que ainda não foi atribuído informaticamente a respetiva cama e serviço no SI do PLH.

4.5. Preparação de Manipulados Comprometida

A preparação de manipulados poderia ser um momento de aprendizagem, neste caso, em especial de citotóxicos, mas por motivos de encerramento dessa prática, devido à falta de condições para concretizar em segurança e com qualidade essa tarefa, não foi possível a sua realização. Gostaria de ter tido essa experiência, mas poderá acontecer ainda no futuro.

4.6. Incompatibilidade entre ideias de gestores hospitalares e necessidades dos serviços

A gestão de muitos hospitais é muitas vezes realizada por pessoas com formação económica do que na área da saúde. Uma das problemáticas constantes durante o estágio foi a observação de acumulação de problemas desde falta de recursos humanos e de bens, dificuldade em conseguir obter resolução de problemas urgentes junto da administração. A ausência de deslocação aos serviços por quem detém o poder poderá ser um fator que influencia a qualidade posterior dos serviços, quer os SF quer os demais.

Torna-se claro, após os 2 meses de estágio no CHOeste, que as pessoas integrantes dos serviços fazem todos os dias um esforço para que tudo funcione sem causar distúrbios na qualidade dos serviços, no entanto os meios aos quais têm acesso são escassos, e por vezes isso poderá causar atrasos temporais, que impede uma resposta imediata ao utente que necessite.

No meu entender, deveria estar um elemento representativo de cada área do hospital nas reuniões com os gestores, e estes deveriam também colocar-se no papel dos mesmos, assistindo ao decorrer de um dia em cada serviço, com uma periodicidade de 1 vez a cada 2 meses, a fim de aplicar medidas de melhoria posteriormente e avaliar as mesmas.

4.7. Valorização e Incentivo dos TF em oposição de Farmacêuticos

Atualmente, existe dificuldade de acesso à realização de carreira de farmácia hospitalar no caso dos farmacêuticos. No entanto, segundo a lei, cada SFH tem de ter um diretor técnico, obrigatoriamente farmacêutico, e deveria ter por cada área um farmacêutico responsável, no entanto a realidade que existe é a ausência de farmacêuticos nos SFH, ficando muitas vezes reduzido aos serviços mínimos.

Outro dos aspetos recorrentes é a valorização dos técnicos de farmácia, que de acordo com a lei, têm direitos de progressão de carreira, e existe um claro abismo salarial

e de condições de trabalho entre estes profissionais e os farmacêuticos, sendo que a responsabilidade do serviço é inteiramente dos farmacêuticos desse serviço.

Esta situação deveria ser corrigida, pois as diferenças impedem que muitos farmacêuticos ambicionem esta carreira hospitalar, apesar de existir interesse, sem condições melhores, os farmacêuticos optam por outras áreas nas quais são mais valorizados.

4.8. Problemas Informáticos e de Equipamentos

Durante o meu estágio ocorreram várias situações problemáticas, como o caso de um dos frigoríficos ter tido oscilações de temperatura o que conduziu a um alerta, e posteriormente houve medicação e vacinas que tiveram de ser colocados em quarentena e também foi solicitada informação às respetivas indústrias qual a forma de proceder, recorrendo ao registo de quantidades, lotes e validades.

Também assisti a impedimentos para imprimir etiquetas com a finalidade de identificação de gavetas/maletas, ou para reembalagem de medicamentos, devido a uma falha do equipamento Zebra[®], que ao demonstrar problemas de calibração na impressão ficou inutilizada cerca de 1 semana e meia até o técnico conseguir solucionar o problema.

Outro problema mais grave colocou-se no sistema informático que demonstrava medicação prescrita diferente da que estava em validação, uma situação importante do ponto de vista clínico, no SI usado, quando a Dra. Filomena estava para validar a prescrição, o próprio sistema mostrava uma prescrição do médico, diferente por um medicamento, do que estava disponível para validação pelo farmacêutico. Este foi de facto um erro crasso efetuado pelo SI, mas no qual a intervenção do farmacêutico foi essencial a fim de evitar um erro médico.

4.9. Dificuldade de acesso à carreira hospitalar

A carreira farmacêutica hospitalar é atualmente um desafio dos farmacêuticos que a desejem, pois as dificuldades e imposições são várias, as vagas disponíveis são ínfimas e os próprios farmacêuticos vêm-se em posições desconfortáveis a nível financeiro para conseguirem suportar os custos para alcançar a tão desejada carreira hospitalar.

Ainda que exista legislação, é pouca e não favorece em nada os farmacêuticos que, por oposição, vêm outros profissionais como os técnicos de farmácia, a obterem diversas regalias no campo das leis do trabalho e a nível económico e de tempo ao serviço do hospital.

A residência farmacêutica poderá ser um passo importante e fulcral na melhoria das carreiras hospitalares, mas ainda há um longo caminho a percorrer.

CONCLUSÃO

As experiências realizadas durante o período de aprendizagem são um ponto de partida para melhoria e, de futuro, um meio para obter mais competências que poderão culminar em propostas de emprego nessa área. Durante este curto período de estágio em farmácia hospitalar, consegui adquirir conhecimentos, mas também pude constatar a solidariedade por parte de todos os que me receberam.

Numa visão mais pessoal, após observação, considero de tamanha importância referir que os serviços farmacêuticos hospitalares são essenciais no quotidiano dos hospitais, e, muitas vezes, ainda que sem condições para tal, conseguem obter os melhores resultados, ultrapassando as dificuldades impostas.

No meu ponto de vista, os serviços farmacêuticos hospitalares portugueses iriam obter maior desenvolvimento se a legislação e as normas exigidas fossem mais claras e mais homogêneas, sendo que deveriam ter os mesmos critérios, mas também exigência no acesso a recursos humanos e a recursos materiais, pois muitas vezes os hospitais pecam pela falta de interesse e de investimento em áreas essenciais.

Como o Sr. Professor Doutor José Feio referiu anteriormente, na unidade curricular “Farmácia Hospitalar”, o hospital assemelha-se a um porta-aviões e tudo tem de funcionar bem, e para isso, não é só importante o conhecimento, mas também ter recursos humanos e materiais de qualidade, para um serviço eficaz, e posso dizer que os farmacêuticos são um pilar essencial em toda a dinâmica hospitalar, podendo não fazer mais, por não conseguirem multiplicarem-se e não lhe concederem mais e melhores recursos.

Neste momento é uma área que não pondero seguir, mas de futuro, na presença de melhores condicionantes, poderá ser um percurso a percorrer, pois teve um impacto positivo, e é uma área completamente diferente, mas muito relacionada com a parte clínica e torna-se interessante nesse aspeto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Farmácia - Universidade de Coimbra [Consultado a 9 de junho de 2021]. Disponível em www.uc.pt/ffuc/candidatosaoes/MICF/.
- 2 - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Farmácia - Cursos - Universidade de Coimbra [Consultado a 20 de abril de 2021]. Disponível em <https://apps.uc.pt/courses/PT/course/1172>.
- 3 - Farmácia Hospitalar - Unidade Curricular - Universidade de Coimbra [Consultado a 9 de julho de 2021]. Disponível em https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/77434/20001/2021-2022?common_core=true&type=ram&id=1172.
- 4 - Centro Hospitalar do Oeste - Início [Consultado a 29 de junho de 2021]. Disponível em www.choeste.min-saude.pt/.
- 5 - Serviços Farmacêuticos – CH | Oeste [Consultado a 9 de julho de 2021]. Disponível em www.choeste.min-saude.pt/servicos-de-apoio/suporte-a-prestacao-de-cuidados/servicos-farmaceuticos.
- 6 - Unidade de Caldas da Rainha – CH | Oeste [Consultado a 9 de julho de 2021]. Disponível em www.choeste.min-saude.pt/unidade-de-caldas-da-rainha/.
- 7 - SWOT Analysis Explained – Forbes Advisor [Consultado a 1 de julho de 2021]. Disponível em www.forbes.com/advisor/business/what-is-swot-analysis/.
- 8 - How To Conduct A Personal SWOT Analysis [Consultado a 1 de julho de 2022]. Disponível em www.forbes.com/sites/lisaquast/2013/04/15/how-to-conduct-a-personal-s-w-o-t-analysis/?sh=257ee6bf28d8.
- 9 - Instituição – CH | Oeste [Consultado a 7 de julho de 2021]. Disponível em www.choeste.min-saude.pt/instituicao/.
- 10 - Contactos – CH | Oeste [Consultado a 7 de junho de 2021]. Disponível em www.choeste.min-saude.pt/contactos/.
- 11 - Mais de 800 doentes assistidos pela Hospitalização Domiciliária do CHOeste em três anos – CH | Oeste [Consultado a 7 de junho de 2021]. Disponível em www.choeste.min-saude.pt/noticias/mais-de-800-doentes-assistidos-pela-unidade-de-hospitalizacao-domiciliaria-do-choeste-em-tres-anos/.
- 12 - Unidade de Peniche – CH | Oeste [Consultado a 9 de julho de 2021]. Disponível em www.choeste.min-saude.pt/unidade-de-peniche/content/uploads/2017/09/044__Abordagem_Imagiologica_da_Pessoa_com_Tosse.pdf.
- 13 - Unidade de Torres Vedras – CH | Oeste [Consultado a 9 de julho de 2021]. Disponível em www.choeste.min-saude.pt/unidade-de-torres-vedras/.

ANEXOS

Anexo I: Análise SWOT do Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar ^[8]



Anexo II: Tabela de Contextualização dos Serviços Farmacêuticos do CHOeste- Hospital das CR ^[10]

Contextualização dos SF do CHOeste-Hospital das Caldas da Rainha	
Localização	Rua Diário de Notícias- Armazém I 2500-176 Caldas da Rainha
Horário de Funcionamento	Segunda à Sexta: 8h30-18h00
Direção Técnica	Dra. Maria Luiza da Silva Leal
Contactos	E-mail: farmacia.caldas@choeste.min-saude.pt Telefone: 262 830 364

Anexo III: Exemplo de procedimento incluído no Manual de procedimentos pessoal nos SFH. Consultar:

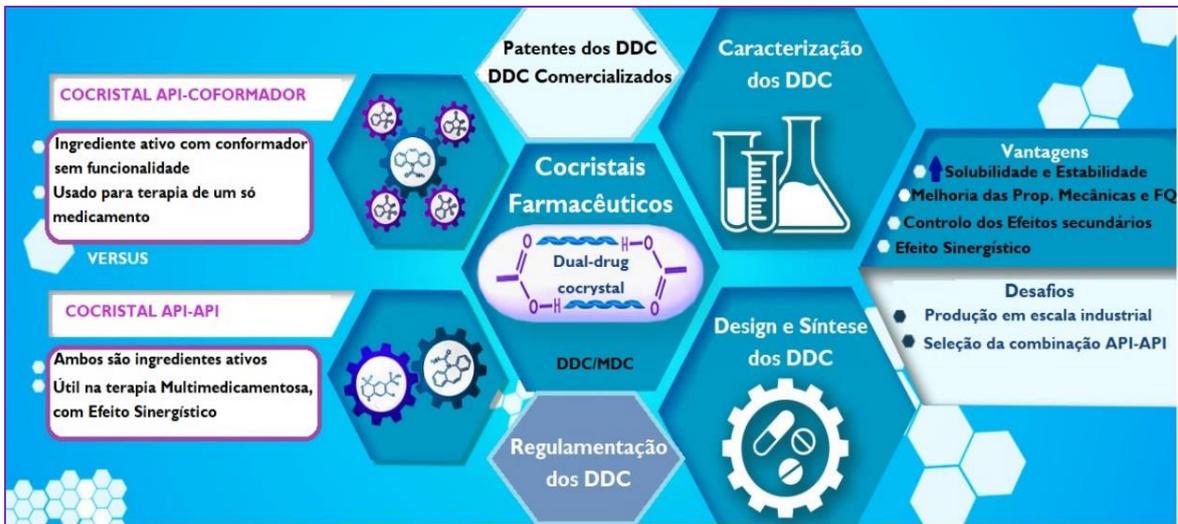
<https://mega.nz/file/jiolUbCA#73TyhqtOCtngSZRNeGTAmNp0NAVeBLJIOMbHpnMKMI>

1. *INTRANET CHO caldas da rainha -> APP PLH : colocar códigos de entrada, enter
2. *Execução Operacional -> Outras movimentações internas -> Saídas Genéricas
3. *Preencher Formulário
4. *Tipo de documento selecionar: CH registro de Hemoderivados
5. *Serviço: (Pesquisar pelo que está na folha)
6. *Armazém:1
7. *Preencher: Nº do documento Interno- Folha dos Hemoderivados(Nº canto esp. Superior)
8. *Preencher dados do doente
9. *Doente: CHO+ nº do processo(na folha onde o doente-etiqueta/escrito)
10. *Epiódio: Selecionar o que está de acordo com a ficha e por cento
11. *Colocar serviço correspondente e código do médico
*Clicar na seta para voltar
12. *Adicionar o Produto na folha, ctd e lote(na restante é automático) e gravar(símbolo da disquete) Confirmar e apontar nº Choxx na folha onde o registro de distribuição
13. *Ir a Gestão de Produtos -> Consultas -> Consultas de Prod. Farmacêuticos, colocar o código do produto e ir a Ref. de Lotes: Encontrar o lote e Colocar o CAUL correspondente

Parte III

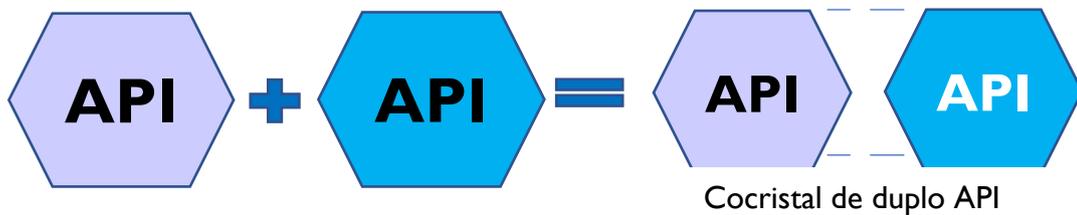
Monografia Intitulada

“Dual-Drug Cocrystals”



Adaptado do resumo gráfico do artigo [19]

Ligações fracas



RESUMO

Os *Dual-Drug Cocrystals* são cocristais formados por duas substâncias ativas diferentes (APIs), diferenciando-se assim dos outros tipos de cocristais. Os cocristais na área farmacêutica surgem da necessidade de colmatar problemas associados a substâncias ativas características da classe II do sistema de classificação biofarmacêutico (BCS).

Apesar do desenvolvimento desta área ser recente, já existem medicamentos produzidos e comercializados recorrendo a esta técnica, e muitas são aqueles que estão ainda em investigação em áreas como a dor crónica, HIV, para tratamento da diabetes, cancro, infeções bacterianas, entre outras patologias.

Nesta monografia pretende-se realizar uma compilação de informação crucial e atual sobre os *dual-drug cocrystals*, nomeadamente sobre a sua composição, investigação e desenvolvimento dos DDCs/ MDCs, compreendendo um resumo dos métodos de síntese, métodos e equipamentos de análise para caracterização dos cocristais, e avaliação da sua atividade farmacêutica, vantagens e desvantagens, regulamentação e formulações já comercializadas.

As perspetivas futuras incluem novos DDCs, atualmente em investigação e ensaios clínicos, respetivas áreas de atuação, aplicações e desafios e quais as próximas etapas, nomeadamente usufruindo de Inteligência Artificial e outras bases de dados que permitam diminuir o tempo de Investigação, reduzindo os custos dos DDCs.

Em conclusão, utilizando esta técnica, adicional a outros meios, poderá ser possível obter melhor qualidade de vida, mais e melhores tratamentos de doenças que, até ao momento o seu tratamento ou cura é inexistente, em especial as doenças mais complexas.

Aliado a estes benefícios de terapêutica mais eficaz e novas terapêuticas, a Indústria Farmacêutica tem em sua posse um potencial meio de diminuir a despesa na Investigação e Desenvolvimento de novos medicamentos, logo, menor custo e melhores resultados preconizam boas oportunidades para investimento em *dual-drug cocrystals*.

Palavras-chave: Cocrystal de duplo ativo farmacêutico, DDC/MDC, Cocrystal de API-API, Cocrystal de multi-API, Cocrystal de múltiplo fármaco

ABSTRACT

The Dual-Drug Cocrystals are cocrystals formed by two different active substances, thus differentiating themselves from other types of cocrystals. The cocrystals in the pharmaceutical area arise from the need to solve problems associated with active substances characteristic of class II of the biopharmaceutical classification system (BCS).

Although the development of this area is recent, there are already medicines produced and commercialised using this technique, and many are still under investigation in areas such as chronic pain, or for the treatment of the human immunodeficiency virus (HIV), treatment of diabetes, cancer, bacterial infections, among other pathologies.

This monograph aims to carry out a crucial and current compilation of information on dual-drug cocrystals, namely on the composition, research and development of DDC, including a summary of the methods of synthesis, methods and analysis equipment for characterization of cocrystals, and evaluation of their pharmaceutical activity, advantages and disadvantages, regulations and formulations already marketed.

Future prospects include new DDC, currently under investigation and clinical trials, and respective areas of expertise, applications and challenges and what are the next steps, including using artificial intelligence (AI), and other databases to reduce research time, decreasing the costs of DDC.

In conclusion, using this technique, in addition to other means, it may be possible to achieve a better quality of life, more and better treatments of diseases that, so far their treatment or cure is non-existent, specially the most complex diseases.

Combined with these benefits of more effective therapy and new therapies, the Pharmaceutical Industry has in its possession a potential means of reducing expenditure on Research and Development of new drugs, therefore, lower cost and better results advocate good opportunities for investment in dual-drug cocrystals.

Keywords: Dual-drug cocrystal, DDC/MDC, Drug-drug cocrystal, Multi-API cocrystal, Multidrug cocrystal

ABREVIATURAS

API – *Active Pharmaceutical Ingredient/ Ativo farmacêutico*

BCS - Sistema de Classificação Biofarmacêutico

CSD - *Cambridge Scrtutural Database/ Base de dados estrutural de Cambridge*

DSC - Calorimetria de Diferencial de Varrimento

DDC - *Dual-Drug Cocrystral/ Drug-drug cocrystral/ API-API cocrystal/ Cocristal de duplo-API/ Cocristal API-API*

DVS - Sorção de vapor dinâmico

EAFUS - *Everything Added to Food in the USA*

EMA - Agência Europeia do Medicamento

FDA - *Food and Drugs Administration*

FDC - *Fixed Dosed Combination*

FFS – Forma Farmacêutica Sólida

FTIR - Espectroscopia de Infravermelho por transformada de Fourier

GRAS - *Generally Regarded as Safe*

HTS - *High-throughput screening / Pesquisa e seleção de Alto Rendimento*

IF - Indústria Farmacêutica

MDC - *Multi-Drug Cocrystal /Cocristal de Multi-API/ Cocristal de Múltiplo API*

PXRD - Difração de Raios-X em pó

QbD - *Quality by Design*

RAM - Mistura Acústica Ressonante

SCXRD - Difração de Raios-X de cristal único

SSNMR - Ressonância Magnética Nuclear do estado Sólido

TGA - Análise Termogavimétrica

TSE - Extrusão de parafuso duplo

INTRODUÇÃO

Atualmente, os maiores desafios na saúde têm sido doenças complexas, tal como patologias infecciosas, cardiovasculares, metabólicas, como a diabetes, dor crônica, ou cada vez mais presente na população, o cancro, entre outras, associadas a inúmeras alterações nas vias moleculares e interações complexas. ^[1] Ao considerar qual a melhor estratégia para tratamento destas patologias é necessário ter em conta a sua complexidade, sendo a monoterapia, com um só alvo de atuação, limitativa e até insuficiente. ^[1] Nestes casos, ativos farmacêuticos (APIs) combinados numa dose única, podem ser benéficos. O uso de combinações de APIs com dose fixa (FDCs) e múltiplos alvos terapêuticos apresenta, frequentemente, efeitos positivos superiores, o que permite reduzir tanto a quantidade de APIs (dosagem), como o número de tomas (dose) e a duração do tratamento, aumentando a *compliance* do paciente. ^[1,2]

Por diversos motivos conhecidos, a via oral é primordial, sendo mais simples, mais barata, não invasiva e amigável do paciente. ^[1-7] O desafio começa por obter ativos farmacêuticos múltiplos compatíveis, numa mesma formulação, sob forma farmacêutica sólida e através da via oral, conseguindo chegar aos alvos terapêuticos, causando o mínimo de reações adversas, obtendo o melhor resultado e no menor tempo possível. ^[1,6]

Aproximadamente 40 % das entidades farmacêuticas no mercado, administradas via oral, são portadores de baixa solubilidade em água, das quais 30 % pertencem à classe II e 10% à classe IV, do sistema de classificação biofarmacêutico (BCS). ^[3,8-10] No caso de novos candidatos em estudo, existem 2 grupos de estudos com percentagens diferentes quanto à solubilidade: no primeiro grupo, cerca de 60-70 % das novas moléculas têm baixa solubilidade ^[7,11-13]; no segundo grupo, essa percentagem é de 90 % ^[3,8-10]. EM 2018, de acordo com Emami *et al.*, 40 % estão na classe IV e 70 % enquadram-se na classe II do BCS, o que significa que têm alta permeabilidade e baixa solubilidade, o que implica dificuldade na biodisponibilidade oral e, por sua vez, mais dificuldade em criar medicação de uso oral com fármacos desta classe (ver anexo I). ^[3]

A Indústria farmacêutica (IF) focou-se sempre em melhorar as características físico-químicas e farmacocinéticas do medicamento, em todos os aspectos, mas em primazia, na biodisponibilidade oral de formas sólidas, uma vez que a via oral é primordial, podendo ser visualizado no anexo II um resumo das formas farmacêuticas sólidas optimizadas. ^[3,9] Nos últimos anos, o crescimento da área de investigação farmacêutica tem sido exponencial, em especial na cocrystalização e a engenharia cristalina, permitindo um crescente surgir de

novos medicamentos com esta tecnologia e a melhoria de terapêuticas já existentes, mas com dificuldades físico-químicas. [1,4,9,10]

Ao surgirem estudos nesta área, existiu a necessidade de regulamentar e esclarecer o que seria um cocrystal. As autoridades na área farmacêutica de destaque, quer Agência Europeia do Medicamento (EMA), quer a Food and Drug Administration (FDA), publicaram regulamentação que instituí informação sobre os cocrystal farmacêuticos. [22,23] De acordo com a definição da EMA, é uma estrutura cristalina e homogênea, (uma só fase) constituída por duas ou mais estruturas, segundo uma relação estequiométrica definitiva, na qual o arranjo na estrutura cristalina não tem por base as ligações iónicas (caso dos sais), mas sim ligações de hidrogénio, de van der Waals ou outras mais fracas entre as moléculas. As moléculas que compõem o cocrystal podem ser neutras ou ionizadas (apenas em aductos de três ou mais moléculas distintas) (ver anexo III). [22]

Os cocrystal farmacêuticos pertencem a uma subclasse de cocrystal, sendo constituídos todos pela junção de pelo menos uma substância ativa (API) e um coformador. O coformador a ser utilizado deverá enquadrar-se numa das listas autorizadas, nomeadamente a *Everything Added to Food in the USA* (EAFUS), ou a *Generally Regarded as Safe* (GRAS), ou seja, moléculas consideradas seguras, ou, no caso do tema central desta monografia, outro API. [4,5,9,18,21-23]

Ao utilizar este método de cocrystalização na IF, pretende-se aumentar a solubilidade destas moléculas, permitindo o seu uso como forma farmacêutica sólida (FFS), optimizando algumas propriedades físico-químicas, a biodisponibilidade, incrementando a sua estabilidade, o que conduz a um maior poder de processabilidade, essencial na produção de medicamentos de FFS e também proporcionar melhores resultados na interação medicamento-paciente, com objetivo de melhorar os resultados terapêuticos e a satisfação do doente (ver anexo IV). [1-20]

A nível regulamentar, os cocrystal farmacêuticos aquando têm o objetivo de serem patenteados por uma entidade, são vistos como análogos de novos polimorfos, a fim de facilitar a reivindicação da sua propriedade intelectual, e como tal, seguem as mesmas regras de autorização de moléculas consideradas polimórficas, não sendo necessários novos estudos farmacológicos, sendo então só pedido os estudos de dose-resposta e de solubilidade. [22,23]

Apesar de a área farmacêutica ter um elevado destaque no uso de cocrystal, também estes podem ser usados por outras indústrias, nomeadamente na indústria

alimentar (pigmentos), na área agrícola (agroquímicos), na área da construção (explosivos), na área de nutrição (nutracêuticos). [10,24]

Na IF, no caso de utilizarmos dois API's num cocrystal, denominamos como “*Dual-Drug Cocrysal*” (DDC) (denominação de língua inglesa), e em língua portuguesa tem a denotação de cocrystal de duplo fármaco, também há quem use a terminologia de “*Drug-Drug Cocrysal*” (DDC), ou seja, cocrystal de fármaco-fármaco ou cocrystal API-API. Existe também a nomenclatura de “*Multidrug cocrysal*” (MDC), uma vez que podem ser 2 ou mais APIs no mesmo cocrystal. [1,9,10,19,25] Na IF o destaque para os cocrystal tem sido exponencial, e os DDC são uma resposta para algumas patologias. [1,15,26] Os resultados já são visíveis em algumas patologias que têm comercializados medicamentos benéficos a nível clínico e a nível de síntese eficaz. [1,26-29]

Nesta monografia, os temas destacados resultam num sumário de informação crucial na investigação e desenvolvimento dos DDCs, compreendendo um resumo de métodos de design e síntese, métodos e equipamentos de análise para caracterização dos cocrystal, e avaliação da sua atividade farmacêutica, vantagens e desvantagens, regulamentação e formulações já comercializadas e atualmente no mercado. [1,4,10,17,19,26-28,30-34]

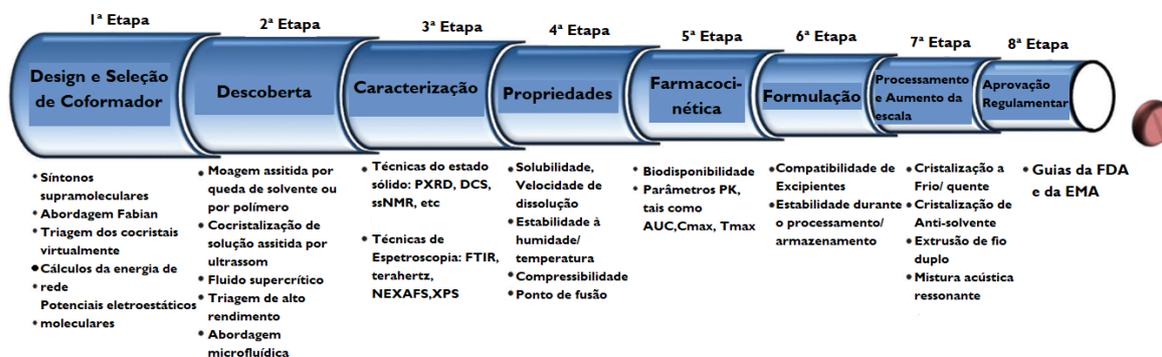
Também serão referidos novos DDCs, atualmente em investigação e as respetivas áreas de atuação, aplicações. [9,35-39] Por fim, existe uma reflexão acerca dos desafios e das perspetivas futuras, nomeadamente usufruindo de Inteligência Artificial, *Quality by Design* (QbD) e outras bases de dados que permitam diminuir o tempo de Investigação, reduzindo os custos dos DDCs. [1,5,30,40-42]

PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO E COMERCIALIZAÇÃO DE DDCs

A síntese dos DDCs compreende diversas etapas, que são similares a qualquer cocrystalização realizada para obter cocrystal farmacêutico. [1,4-6,10,12,17,19,27,28,32-34,38,43-45] A produção completa com sucesso do DDC depende do método utilizado. A mecanoquímica, pode ser o melhor método, pois é simples e o melhor a nível custo-efeito, para preparar o DDC. Uma compreensão extensa dos componentes do sistema DDC garante a formação de cocrystal bem-sucedida. A compatibilidade de ambos deve ser estabelecida. Ambos os APIs devem possuir grupos funcionais complementares necessários para interações intermoleculares. A possibilidade de formação de cocrystal com APIs iónicos é um fator que favorece a cocrystalização sobre a formação de sal e, claro, a necessidade desse cocrystal em particular no mercado motivar a pesquisa, o rastreio e os processos de produção. [39]

O esquema I mostra as oito etapas necessárias para constituir um cocristal farmacêutico, obter o melhor DDC e ser aprovado para comercialização.^[4]

Esquema I: Ilustração das etapas de desenvolvimento dos cocristais farmacêuticos, nomeadamente DDCs.



Legenda: Esquema representativo do processo e respetivas etapas decorrentes do estudo, preparação, análise, melhoria, escalar da produção e comercialização. O processo compreende 8 etapas: 1) design e deleção de coformador (neste caso outro API), 2) descoberta, caracterização, 3) estudo das propriedades do DDC, 5) farmacocinética, 6) formulação, 7) processamento e aumento da escala, 8) aprovação regulamentar. (Adaptado do esquema 4 do artigo [4])

I. DESIGN E SÍNTESE DOS DDC

I.1. Design e Seleção dos APIs usados nos DDCs

A engenharia de cocristalização é o princípio que será aplicado com intuito de prever a eventual formação de cocristais entre dois ou mais APIs. O primeiro passo é entender as interações que sustentam e direcionam o empacotamento cristalino.^[4,19] Como tal, tendo em atenção o esquema I e o anexo V, deve ser efetuado um estudo dos APIs selecionados, nomeadamente em relação à química supramolecular de sintões (a propensão de ligação por ligações de hidrogénio entre homossintões e heterossintões), a abordagem de Fabien, usar meios informáticos e computacionais para previsão das interações moleculares, tendo como base os sintões presentes na *Cambridge Structural Database* (CSD), realizar os cálculos de energia de rede, verificar os potenciais eletrostáticos moleculares, a complementaridade molecular, o pKa, o parâmetro de solubilidade de Hansen e o diagrama de fases baseado na solubilidade e na fusão. Depois de realizar estes estudos, e obter os dois APIs, procedemos à síntese do DDC.^[1,4-6,10,12,17,19,27,28,32-34,38,43-45]

De referir que a aproximação menos dispendiosa inclui os meios que permitem verificar a complementaridade dos locais dos APIs para efetuar ligações por ligações de hidrogénio adicionalmente ao uso de meios informáticos preditivos, e normalmente são

mais benéficos para o ambiente (*green*), ainda que tenham menor eficácia do que usando o método experimental *High-throughput screening* (HTS). [43]

No anexo VI são apresentadas as técnicas de design mais utilizadas com a respetiva descrição. [28]

1.2. Métodos de Preparação

Os métodos de preparação de DDCs são similares aos métodos usados na preparação de cocrystal. Após escolher os dois APIs com as características pretendidas, para sintetizar um DDC, podemos utilizar diferentes tipos de métodos, que podem classificar-se em quatro tipos diferentes: métodos do estado sólido, métodos baseados em solução, métodos de fluido supercrítico e métodos mistos (ver anexo V). [1,4-6,10,12,17,19,27,28,32-34,38,43-45] Na tabela I são apresentados os métodos disponíveis para síntese dos cocrystal, respetiva classificação e descrição. [28]

Tabela I: Resumo dos métodos de produção de cocrystal. (Adaptado da tabela 3 do artigo [28])

CATEGORIA	MÉTODO	DESCRIÇÃO
MÉTODOS DO ESTADO SÓLIDO	Formação por contacto	O API e o coformador são misturados num ambiente controlado o que conduz à formação espontânea de um cocrystal
	Moagem pura ou seca (NG)	Mistura forçada de um API e um coformador num pilão de argamassa ou moinho automático através da aplicação de pressão
	Moagem por gota de solvente (SDG)	Utilização de uma micro quantidade de solvente que é incorporada antes da moagem na mistura do API com o coformador
	Extrusão (TSE)	O API e coformador são processados a uma temperatura inferior ao seu ponto de fusão através do uso de uma extrusora de parafuso duplo
	Extrusão a quente (HME)	API e coformador são e combinados simultaneamente em relação molar utilizando uma extrusora de parafuso aquecida
	Granulação de alto peso de cisalhamento	Os aglomerados de componentes de cocrystal são preparados em meio líquido utilizando aglutinante através de granulação húmida de alto cisalhamento
MÉTODOS BASEADOS EM SOLUÇÃO	Cristalização evaporativa	Os precursores para cocrystal são dissolvidos num solvente comum e evapora-se na condição apropriada para obter cristal de cocrystal ou cristal único
	Cristalização por arrefecimento	Molécula alvo e coformador adicionados em solvente e misturados em grande recipiente a alta temperatura para dissolver componentes, e sistema refrigerado que leva a precipitação do cocrystal
	Cristalização por reação	Envolve a adição de um reagente a um produto saturado ou quase solução saturada de outro reagente que forma uma solução supersaturada de cocrystal
	Conversão de pasta isotérmica	Suspensão do API e coformador num solvente geralmente em razão molar com fase sólida em excesso
MÉTODOS DE FLUIDO SUPERCRÍTICO	Cocrystalização usando o fluido supercrítico	O poder do solvente CO ₂ supercrítico é utilizado para suspender o API e o coformador como uma pasta em líquido ou CO ₂ supercrítico
	Expansão rápida dos solventes supercríticos	Saturação do fluido supercrítico como CO ₂ com API e coformador antes da depressurização da fase CO ₂ fase através de um bocal numa câmara de secagem em pressão atmosférica
	Cristalização anti-solvente supercrítica	O fluido supercrítico (CO ₂) é utilizado como anti-solvente no qual o API e coformador precipitado para formar cocrystal
MÉTODOS MISTOS	Secagem por pulverização assistida por CO ₂ supercrítico	Pulverização de uma solução de componentes dissolvidos de cocrystal através de um bocal com CO ₂ supercrítico para uma secagem câmara à pressão atmosférica
	Irradiação a laser	Misturas em pó de componentes de cocrystal estão expostas ao alto poder CO ₂ para induzir a sua recristalização a uma estrutura de cocrystal
	Cocrystalização induzida eletroquimicamente	Utilização do princípio da eletroquímica para a cocrystalização
	Mistura Acústica ressonante (RAM)	API e coformador intimamente misturados usando líquido por mistura acústica de ressonância sem moagem
	Secagem por spray	Pasta de API e coformador em solvente adequado convertido em pó sólido através de secagem por spray
	Secagem por arrefecimento	Congelamento de API e coformador e a pressão é reduzida de repente, o que permite que a água congelada suba diretamente desde a fase sólida até à fase gasosa
	Tecnologia de eletrospray	Solução de API e coformador passou por bocal capilar mantido com elevado potencial através do campo elétrico que forma gotículas de solução que são secas para obter partículas

2. ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO DO DDC FORMADO

A título de confirmação e análise do produto formado, usamos técnicas e respetivos equipamentos que permitem realizar uma análise estrutural, de propriedades farmacocinéticas e físico-químicas do novo DDC formado. Posteriormente, realizam-se testes de características farmacodinâmicas, nomeadamente de solubilidade, biodisponibilidade, entre outras, a fim de ser previsível qual o comportamento do DDC perante a sua toma por via oral. [1,4,19,27,28,44] No anexo VII é apresentado um esquema resumo da caracterização e métodos para o realizar. [19]

2.1. Tipos de equipamentos

Após *screening* e posterior síntese dos cocrystalis, temos de estudar o produto obtido, usando diversas técnicas laboratoriais e equipamentos. Para analisar moléculas que compõem os DDC, são utilizados nomeadamente as técnicas de microscopia, calorimetria de diferencial de varrimento (DSC), sorção de vapor dinâmico (DVS), espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), espectroscopia de Raman, difração de raios-X de cristal único (SCXRD), difração de raios-X de pó (PXRD), ressonância magnética nuclear do estado sólido (SSNMR), e Análise de Termogravimetria (TGA), entre outros, que são essenciais para verificar a formação dos cocrystalis, a sua disposição, a rede cristalina, o seu comportamento térmico, as suas propriedades físico-químicas. [1,4,6,10,12,17,19,27,28,32-34,38,43-45] Podemos visualizar outros nos anexos VII e VIII. [19,27]

3. AVALIAÇÃO E OPTIMIZAÇÃO DO DDC FORMADO

Posteriormente, como verificado no anexo VIII, são realizados testes quanto ao nível molecular, partícula, de massa, e quanto às propriedades biofarmacêuticas. Após avaliar estas propriedades, podem ser alterados certos parâmetros de modo a obter o DDC mais eficaz e nas melhores condições físico-químicas, medicinais e cinéticas. [27]

4. SCALE UP (Transposição de Escala)

Um dos desafios na produção de cocrystalis é a transposição de escala que, segundo o esquema I, pode ser realizado por vários processos, no entanto, a RAM e a TSE (ver a tabela II) são as técnicas preferidas para este passo, segundo Solares-Briones *et al.*, em 2021. A TSE proporciona um maior cisalhamento e acesso a uma maior amplitude térmica do que a RAM. Quando a formação de cocrystalis ocorre por um intermediário eutético, a TSE é mais apropriada do que a RAM. Aquando aumento de escala, a RAM é adequada para

produzir centenas de gramas a 1 kg do cocrystal desejado, enquanto a TSE é adequada para escalas de fabrico maiores (vários quilogramas). [43]

5. REGULAMENTAÇÃO/ PATENTES

A regulamentação necessária para patentear um DDC está descrita em vários artigos de regulamentação de cocrystal farmacêuticos, no entanto, a tabela presente no anexo III permite verificar os documentos necessários a serem entregues, dependendo se o objetivo é ser nos Estados Unidos da América (EUA) ou na União Europeia (EU), sendo alguns requisitos distintos. [22,23,28,29,38]

DDCS EM INVESTIGAÇÃO ATUALMENTE

Atualmente, existe uma corrida na investigação para descoberta de novos medicamentos usando a técnica de cocrystalização, e, nomeadamente, combinando API's que atuem na mesma patologia, mas com melhores resultados combinados em cocrystal de duplo API. [1,4-6,10,12,17,19,27,28,32-34,38,43-45]

Em investigação temos DDCs que se incluem em diferentes grupos, podendo ser observados em formato de tabelas resumo os diferentes grupos (AINEs, antituberculosos, antiuréticos, e outras associações) e respetivas características de melhoria. [1,6,47]

I. AINEs (Dor crónica)

A dor crónica é uma área de oportunidade em relação aos DDCs, nomeadamente os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), representados na tabela II. [1,6,19]

Tabela II: DDCs de AINEs em investigação na última década. (Adaptado dos artigos [1,6,19])

API (1º) (atividade terapêutica)	API (2º) (atividade terapêutica)	CARACTERÍSTICAS
ASPIRINA (AINE)	Meloxicam (AINE)	Solubilidade cinética melhorada
	Sildenafil (disfunção erétil)	Aumento da taxa de dissolução intrínseca (IDR)
	Apremilaste (antipsoríase)	Aumento de solubilidade e IDR
	Teofilina (antiasmático)	Propriedades Farmacêuticas (PF) não avaliadas
	Carbamazepina (antiepilético)	PF não avaliadas
ÁCIDO SALICÍLICO (AINE)	Nevirapina (antirretroviral)	Aumento de solubilidade e IDR
	Piroxicam (AINE)	PF não avaliadas
	Tenoxicam (AINE)	Aumento do IDR
	Andrografolide (antiviral)	Aumento da solubilidade, taxa de dissolução mais rápida, maior libertação de medicamento, inibiu a transformação química do andrografólido no seu metabolito inactivo de sulfato
	Cloreto de tróspio (antiespasmódico)	PF não avaliadas
NICOTINAMIDA (restituidor da pele)	Etionamida (antituberculoso)	Aumento da IDR
	Ácido mefenâmico, flufenâmico, niflumico, tolfenâmico (AINE)	PF não avaliadas
	Naproxeno (AINE)	Aumento da IDR
	Indometacina (AINE)	PF não avaliadas
	Acemetacina (AINE)	Aumento da solubilidade
Celecoxib (AINE)	PF não avaliadas	

	Ibuprofeno (AINE)	Aumento de solubilidade do ibuprofeno e efeito analgésico <i>in vivo</i>
	Curcumina (AINE)	Aumento do IDR e potência anticoncepcional/anti-inflamatória
TEOFILINA (antiasmático)	Diflunisal e Diclofenac (AINE)	Aumento de solubilidade e taxa de dissolução
	Ácido Flufenâmico (AINE)	Aumento de solubilidade e estabilidade higroscópica
ACECLOFENAC (AINE)	Paracetamol (analgésico)	Aumento de solubilidade
INDOMETACINA (AINE)	Carbamazepina (antiepilético)	PF não avaliadas
ÁCIDO FLUFENÂMICO (AINE)	Etensamida (AINE)	Aumento da solubilidade
IBUPROFENO (AINE)	Levetiracetam (antiepilético)	Resolução de problema quiral
PIROXICAM (AINE)	Clonix (AINE)	Estabilidade de hidratação melhorada
METACETAMOL (AINE)	Levofloxacina (antibacteriano)	Redução da higroscopicidade e melhoria da fotoestabilidade da levofloxacina
NAPROXENO (AINE)	Tramadol (analgésico opióide)	Aumento da estabilidade

2. Infecções Bacterianas e Dor crónica

Também existem investigações a decorrer, segundo o Shinozaki *et al.*, em 2019, produziu um cocrystal de metacetamol (um analgésico) em associação com levofloxacina (um antibacteriano de largo espectro, da família das fluorquinolonas). O DDC foi considerado em investigação devido a existir um consumo associado de analgésicos em situações de infeções que seja necessário a levofloxacina. Os primeiros testes foram promissores, destacando-se pela positiva, das substâncias homólogas com toma em simultâneo, mas de forma fisicamente separada. [46]

2.1. Tuberculose (exemplo)

O segundo grupo de destaque de DDCs em investigação são os antituberculosos. Podemos visualizar na tabela III alguns exemplos em investigação. [1]

Tabela III: DDCs de antituberculosos em investigação na última década. (Adaptado dos artigos [1,6,19])

API (1°) (antituberculoso)	API (2°) (atividade terapêutica)	CARACTERÍSTICAS
ISONIAZIDA	5-Fluorocytosine (antineoplásico)	Estabilidade de hidratação melhorada
	Entacapone (antiparkinsoniano)	Melhora a solubilidade e a permeabilidade de difusão
	Hidroclorotiazida (diurético)	Otimização da solubilidade e da difusão de membrana
	Furosemida (diurético)	Solubilidade e variações na difusão
	Nicotinamida (restituidor da pele)	Solubilidade comparável e IDR
ÁCIDO 4-AMINOSALICÍLICO	Pirazinamida (antituberculoso)	API-ponte-API, capacidade de formulação otimizada e efeitos sinérgicos <i>in vivo/in vitro</i>
	Isoniazida (antituberculoso)	PF não avaliadas
	Nicotinamida (restituidor da pele)	PF não avaliadas
	Carbamazepina (antiepilético)	Aumento da solubilidade
ETIONAMIDA	Ácido salicílico (AINE)	Aumenta a taxa de dissolução
PIRAZINAMIDA	Hidroclorotiazida (diurético)	Aumento do IDR
	Temozolomida (antineoplásico)	PF não avaliadas
	Entacapone (antiparkinsoniano)	Aumento da solubilidade e da permeabilidade de difusão

Um exemplo deste grupo é o cocrystal de pirazinamida (antituberculoso) e diflunisal (AINE). Este cocrystal desenvolvido e caracterizado físico-quimicamente pelos autores, entre os quais os Professores Doutores João Carlos Canotilho Lage e Ricardo António Esteves de Castro, poderá ser o futuro da medicação nesta área uma vez que demonstrou aumentar a solubilidade do anti-inflamatório, e diminuir os efeitos secundários do antituberculoso usado. Deverão ser realizados mais estudos, mas o cocrystal será promissor na área de medicamentos antituberculosos. [52]

3. Diuréticos (Hipertensão arterial)

A hipertensão arterial também é uma patologia de destaque na produção de DDCs, nomeadamente em diuréticos. Na tabela IV são expostos DDCs diuréticos em investigação. [1,19]

Tabela IV: DDCs de diuréticos em investigação na última década. (Adaptado dos artigos [1,6,19])

API (1º) (diurético)	API (2º) (atividade terapêutica)	CARACTERÍSTICAS
FUROSEMIDA	Nicotinamida (restituidor da pele)	PF não avaliadas
	Teofilina (broncodilatador)	Variações na solubilidade e difusão
	Isoniazida (antituberculoso)	Variações na solubilidade e difusão
HIDROCLOROTIAZIDA	Pirazinamida (antituberculoso)	Aumento do IDR
	Isoniazida (antituberculoso)	Otimização da solubilidade e da difusão de membrana
	Nicotinamida (restituidor da pele)	Melhoria da solubilidade e difusão/permeabilidade
ESPIROLACTONA	Grisefulvin (antifúngico)	PF não avaliadas
CLOROTIAZIDA	Carbamazepina (antiepilético)	Aumento da solubilidade
ACETAZOLAMIDA	Teofilina (broncodilatador)	PF não avaliadas

O cocrystal desenvolvido recorrendo a telmisartan e hidroclorotiazida, ambos usados como hipotensores na problemática da hipertensão. No entanto, o telmisartan é pouco solúvel em água, então no estudo realizaram-se testes para produzir o cocrystal e comparar com as restantes soluções existentes no mercado. Ao ser cocrystalizado, o telmisartan aumentou a sua solubilidade em 7 vezes. Também in vitro obtiveram-se melhores resultados de libertação dos cocrystal em relação ao medicamento presente no mercado. Assim conclui-se que tem potencial para ser criado um novo medicamento mais eficaz no tratamento da hipertensão. [53]

4. Outras associações de DDCs

Tabela V: Outras associações de DDCs. (Adaptado dos artigos [1,19])

API (1°) (atividade terapêutica)	API (2°) (atividade terapêutica)	CARACTERÍSTICAS
5-Fluorocitosina (antineoplásico)	5-Fluorouracil (antineoplásico)	Pf não avaliadas
Sulfatiazol (antibacteriano)	Sulfanilamida (antibacteriano)	Pf não avaliadas
Lamotrigina (anticonvulsivante)	Fenobarbital (anticonvulsivante)	Solubilidade suprimida e IDR
Telmisartan (anti-hipertensor)	Atenol (anti-hipertensor)	Melhoria de IDR
Dapsone (antileprótico)	Sulfanilamida (antibacteriano)	Aumento da solubilidade
Pirimetamina (antimalárico)	Carbamazepina (antiepilético)	Pf não avaliadas
Ácido zolendrónico(anti-reasortivo)	Nicotinamida (restaurador da pele)	Aumento da solubilidade
Tegafur (antineoplásico)	Nicotinamida (restaurador da pele)	Aumento da solubilidade e IDR
Olanzapina (neuroléptico)	Nicotinamida (restaurador da pele)	Pf não avaliadas
Temozolomida (antineoplásico)	Nicotinamida (restaurador da pele)	Pf não avaliadas
Febuxostato (supressor de gota)	Nicotinamida (restaurador da pele)	Aumento do IDR
Tranilaste (antialérgico)	Nicotinamida (restaurador da pele)	Aumento da solubilidade e fotoestabilidade
Famotidina (anti-histamínico tipo 2)	Tiofilina (broncodilatador)	Aumento da estabilidade e diminuição do pH
Sulfatiazole (antibacteriano)	Tiofilina (broncodilatador)	Pf não avaliadas
Entacapone (antiparkinsoniano)	Tiofilina (broncodilatador)	Melhoria da solubilidade e permeabilidade de difusão
Pirimetamina (antimalárico)	Tiofilina (broncodilatador)	Pf não avaliadas

5. Neoplasias/ Cancro

O estudo da Silva, *et al.*, de 2019, reporta a descoberta de um novo DDC composto por 5-fluorocitosina (um antifúngico) e 5-fluoracilo (um antineoplásico), utilizando a síntese com base na mecanoquímica. Nesta investigação os autores conseguiram estabilizar este novo composto durante 6 meses, apesar da elevada humidade ambiental, e poderá ser um meio a utilizar para conseguir formas mais estáveis. [49]

DDC DISPONÍVEIS NO MERCADO

Existem vários medicamentos incluídos na categoria de cocrystal farmacêuticos, sendo que alguns deles só foram considerados como tal, após a sua análise estrutural, anos após a sua descoberta e lançamento no mercado. [48] Os cocrystal farmacêuticos incluem cocrystal com diferentes componentes, mas quando o coformador é classificado como um API, obtemos um DDC. Em comercialização temos dois medicamentos resultantes da combinação de dois APIs unidos por ligações por ligações de hidrogénio, após cocrystalização.

- **Cocrystal de valsartan e sacubitril (Entresto[®] / Neparvis[®])**

O Entresto[®] / Neparvis[®] / Azmarda[®] (Austrália), entre outros nomes comerciais, é um medicamento DDC composto por dois APIs de dose fixa de 1:1, usado na insuficiência cardíaca: valsartan (bloqueador do recetor da angiotensina II) e sacubitril (inibidor da neprililina). Esta combinação pode ser também descrita como ARNi (inibidor do recetor angiotensina-neprililina), aprovado atualmente pela EMA e pela FDA. (ver tabela VI) ^[1,5,19]

Tabela VI: Medicamentos comercializados com configuração de DDC. (Adaptado dos artigos [1,19,37,54])

Medicamento DDC	Componentes	INDICAÇÃO	VIA	ANO
Entresto [®]	Valsartan e Sacubitril	Ataque cardíaco	Oral	2015 (EMA e FDA)
Seglentis [®]	Tramadol e Celecoxib	Dor aguda	Oral	2021 (FDA)

- **Cocrystal de Tramadol e Celecoxib (Seglentis[®])**

Uma das áreas em destaque é a dor crónica, na qual muitas vezes existe predisposição em dificuldades de sensação de alívio, ao tomar a medicação usual. ^[54,55,56,57] O Seglentis[®], um DDC aprovado recentemente pela FDA em 2021, atua na área da dor aguda em adultos e compreende dois analgésicos com mecanismos sinérgicos diferentes: tramadol (liga-se aos recetores opioides μ e inibe a recaptção de noradrenalina e de serotonina) e o celecoxib (AINE, mais propriamente um coxib, ou seja, inibe seletivamente a enzima cicloxigenase 2, responsável pela inflamação e dor. Desta forma obtemos uma combinação sinérgica, usando menores quantidades de ativos e reduzindo número de tomas e de efeitos secundários. ^[58,59]

VANTAGENS dos DDCS

Os DDCCs compreendem um conjunto de vantagens desde potenciais benefícios sinérgicos, aumento da solubilidade e da dissolução, bem como a biodisponibilidade dos cocrystalis comuns. ^[19,37,39]

A multicristalização permite não só a vantagem de modificação de propriedades físico-químicas de um API, mas também novas estratégias para o desenvolvimento de terapias combinadas. Os DDCCs, devido às interações intermoleculares, podem estabilizar componentes instáveis, diminuindo a ocorrência de resistência farmacológica e efeitos secundários associados. ^[19,39,50]

DESAFIOS DOS DDCS

Não existem técnicas bem estabelecidas para a transposição de escala de cocristais farmacêuticos. A tecnologia de HME, secagem por spray, congelação por spray e fluido supercrítico, são atualmente utilizadas para o aumento de escala de cocristais. Outro desafio no aumento de escala dos cocristais é o controlo reproduzível da estequiometria, ^[5,10] a falta de propriedades de correlação entre *in vitro/ in vivo* dos cocristais, o que pode reduzir significativamente os tempos de desenvolvimento. ^[5,51]

A disponibilidade de alguns medicamentos baseados em cocristais no mercado indica que os desafios associados ao desenvolvimento de cocristais podem ser vencidos. ^[5]

PERSPETIVAS FUTURAS

De futuro, usufruindo das demais tecnologias de pesquisa, nomeadamente de Design de moléculas e de inteligência artificial (IA), o processo de investigação será mais curto e com menores custos, permitindo maior lucro e também melhores resultados a nível de saúde, podendo dar respostas em áreas terapêuticas complexas. A IA pode ser aplicada em vários processos, tais como a previsão de polimorfismo, análise da estrutura cristalina, previsão de propriedades cristalinas, *screening* de cocristais farmacêuticos, previsão de composição de cocrystal, e previsão de formação de cocrystal. ^[42] É uma nova direção de investigação que pode poupar custos experimentais e fornecer orientação teórica para estudos futuros, e deve ter contínua melhoria.

Os DDCs/MDCs têm um futuro promissor, pois diversos DDCs estão em estudo, já estão alguns patenteados, e assim no futuro próximo, podemos ter várias patentes nesta área, sendo que o último foi recentemente, Celecoxib e Tramadol, em 2021, pela FDA, e mais serão no futuro. ^[59]

CONCLUSÃO

Os DDCs /MDCs, apesar de terem uma cota de mercado pequena, são uma oportunidade para desenvolver medicamentos mais eficazes, com menores problemas de formulação, efeitos sinérgicos em patologias mais complexas, melhoria das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas, com redução dos efeitos secundários e melhoria da biodisponibilidade oral, sendo uma solução para novas patentes.

No entanto, existem ainda algumas melhorias a realizar, tal como a nível de previsão de interações supramoleculares, engenharia cristalina, mecanismos de cocristalização, que foram ainda pouco desenvolvidas e homogeneizadas para todos os cocristais.

A informação disponível sobre os DDC e as suas características é ainda limitada, e os produtos comercializados são raros, um ponto a melhorar num futuro próximo. Têm potencial para explorar novas vias de efeitos sinérgicos, nanocristais, e visar simultaneamente uma doença ou múltiplas perturbações. Os DDC podem surgir como um novo nicho em formas de dosagem farmacêutica e tornarem-se a terapêutica alternativa e eficaz em oposição aos medicamentos tradicionais. Toda a comunidade científica deverá proceder a mais estudos com novos e antigos medicamentos, realizar combinações experimentais, inclusive usando nutracêuticos, e dessa forma poderá ser uma forma de aumentar o crescimento de novos DDC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WANG, Xiaojuan et al. - *Drug-drug cocrystals: Opportunities and challenges*. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020). doi: 10.1016/J.AJPS.2020.06.004.
2. WANG, Jian Rong et al. - *Drug-drug co-crystallization presents a new opportunity for the development of stable vitamins*. *Chemical Communications*. ISSN 1364548X. 52:17 (2016) 3572–3575. doi: 10.1039/c5cc10297a.
3. EMAMI, Shahram et al. - *Recent advances in improving oral drug bioavailability by cocrystals*. *BiolImpacts*. ISSN 22285660. 8:4 (2018) 305–320. doi: 10.15171/bi.2018.33.
4. DUGGIRALA, Naga K. et al. - *Pharmaceutical cocrystals: Along the path to improved medicines*. *Chemical Communications*. ISSN 1364548X. 52:4 (2016) 640–655. doi: 10.1039/C5CC08216A.
5. KUMAR BANDARU, Ravi et al. - *Recent Advances in Pharmaceutical Cocrystals: From Bench to Market*. *Frontiers in Pharmacology*. ISSN 16639812. 12:2021). doi: 10.3389/fphar.2021.780582.
6. GARG, Utsav; AZIM, Yasser - *Challenges and opportunities of pharmaceutical cocrystals: A focused review on non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *RSC Medicinal Chemistry*. ISSN 26328682. 12:5 (2021) 705–721. doi: 10.1039/d0md00400f.
7. KIMOTO, Kouya et al. - *Pharmaceutical Cocrystal Development of TAK-020 with Enhanced Oral Absorption*. *Crystals* 2020, Vol. 10, Page 211. 10:3 (2020) 211. doi: 10.3390/CRYST10030211.
8. BUTREDDY, Arun et al. - *Polymer-Assisted Aripiprazole-Adipic Acid Cocrystals Produced by Hot Melt Extrusion Techniques*. *Crystal Growth and Design*. ISSN 15287505. 20:7 (2020) 4335–4345. doi: 10.1021/ACS.CGD.0C00020.
9. KAVANAGH, Oisín N. et al. - *Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application*. *Drug Discovery Today*. 00:2018). doi: DOI: 10.1016/j.drudis.2018.11.023.
10. KARIMI-JAFARI, Maryam et al. - *Creating cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications*. *Crystal Growth and Design*. 18:10 (2018) 6370–6387. doi: 10.1021/ACS.CGD.8B00933.
11. KAWABATA, Yohei et al. - *Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications*. *International Journal of Pharmaceutics*. ISSN 18733476. 420:1 (2011) 1–10. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.08.032.
12. CHAUDHARI, Shilpa et al. - *CO-CRYSTALS: A REVIEW*. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. ISSN 2250-1177. 8:6-s (2018) 350–358. doi: 10.22270/JDDT.V8I6-S.2194.
13. ERXLEBEN, Andrea - *Cocrystal Applications in Drug Delivery*. *Pharmaceutics*. 12:9 (2020) 1–3. doi: 10.3390/PHARMACEUTICS12090834.
14. WOUTERS, Johan; QUÉRÉ, Luc - *Drug Discovery: Pharmaceutical Salts and Co-crystals*. Cambridge CB4 0WF, UK: Royal Society of Chemistry, 2012 [Consultado a 30 de janeiro de 2021]. Disponível em www.rsc.org/Shop/Books/. ISBN 978-1-84973-158-4.
15. ROCHA, Alanny B. O. et al. - *COCRISTAIS: UMA ESTRATÉGIA PROMISSORA NA ÁREA FARMACÊUTICA*. *Quim. Nova*. 39:9 (2016) 1112–1125. doi: 10.21577/0100-4042.20160139.
16. SAVJANI, Jignasa - *Co-crystallization: An approach to improve the performance characteristics of active pharmaceutical ingredients*. *Asian Journal of Pharmaceutics*. ISSN 1998409X. 9:3 (2015) 147–151. doi: 10.4103/0973-8398.160309.
17. BOLLA, Geetha; NANGIA, Ashwini - *Pharmaceutical cocrystals: walking the talk*. *Chemical communications (Cambridge, England)*. ISSN 1364-548X. 52:54 (2016) 8342–8360. doi: 10.1039/C6CC02943D.

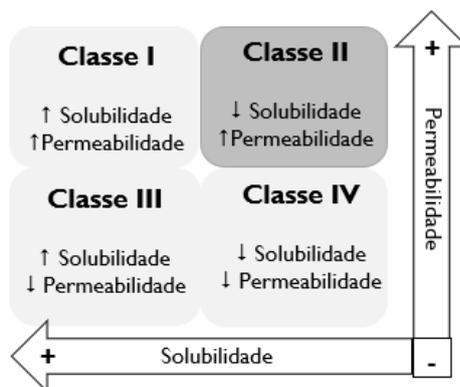
18. SALEM, Ala' et al. - *Synthesis and Characterization of Nano-Sized 4-Aminosalicylic Acid–Sulfamethazine Cocrystals*. *Pharmaceutics*. 13:2 (2021) 1–13. doi: 10.3390/PHARMACEUTICS13020277.
19. BANERJEE, Madhulika et al. - *Unlocking the potential of drug-drug cocrystals - A comprehensive review*. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*. ISSN 1873-4995. 348:2022) 456–469. doi: 10.1016/J.JCONREL.2022.06.003.
20. BATISAI, Eustina - *Solubility Enhancement of Antidiabetic Drugs Using a Co-Crystallization Approach*. *ChemistryOpen*. ISSN 2191-1363. 10:12 (2021) 1260–1268. doi: 10.1002/OPEN.202100246.
21. AAKERROY, B. Christer; SINHA, S. Abhjeet - *Co-crystals Preparation, Characterization and Applications*. Disponível em www.rsc.org/Shop/Books/. ISBN 978-1-78801-287-4.
22. MADICINES AGENCY, European - *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products*. Disponível em www.ema.europa.eu/contact.
23. FDA et al. - *Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry*. Disponível em www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm.
24. THAKURIA, Ranjit; SARMA, Bipul - *Drug-drug and drug-nutraceutical cocrystal/salt as alternative medicine for combination therapy: A crystal engineering approach*. *Crystals*. ISSN 20734352. 8:2 (2018). doi: 10.3390/cryst8020101.
25. HANEEF, Jamshed; CHADHA, Renu - *Drug-Drug Multicomponent Solid Forms: Cocrystal, Coamorphous and Eutectic of Three Poorly Soluble Antihypertensive Drugs Using Mechanochemical Approach*. *AAPS PharmSciTech*. ISSN 1530-9932. 18:6 (2017) 2279–2290. doi: 10.1208/S12249-016-0701-1.
26. SEKHON, Bhupinder Singh - *Drug-drug co-crystals*. *Daru: journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*. ISSN 1560-8115. 20:1 (2012). doi: 10.1186/2008-2231-20-45.
27. THIPPARABOINA, Rajesh et al. - *Multidrug co-crystals: towards the development of effective therapeutic hybrids*. *Drug discovery today*. ISSN 1878-5832. 21:3 (2016) 481–490. doi: 10.1016/J.DRUDIS.2016.02.001.
28. PANZADE, Prabhakar S.; SHENDARKAR, Giridhar R. - *Pharmaceutical cocrystal: a game changing approach for the administration of old drugs in new crystalline form*. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1810270>. ISSN 15205762. 46:10 (2020) 1559–1568. doi: 10.1080/03639045.2020.1810270.
29. RAJENDRAN, Maniyam Arun Pandian; ALLADA, Ravikiran; SAJID, Syed Shahnawaz - *Co-crystals for generic pharmaceuticals: An outlook on solid oral dosage formulations*. *Recent Advances in Drug Delivery and Formulation*. ISSN 26673886. 15:1 (2021) 15–36. doi: 10.2174/2667387815666210203151209.
30. CHAVAN, Rahul B. et al. - *Continuous manufacturing of co-crystals: challenges and prospects*. *Drug Delivery and Translational Research*. ISSN 21903948. 8:6 (2018) 1726–1739. doi: 10.1007/s13346-018-0479-7.
31. KUMAR, Saroj et al. - *Solvent-free Methods for Co-crystal Synthesis: A Review*. *Current Organic Synthesis*. ISSN 15701794. 16:3 (2019) 385–397. doi: 10.2174/1570179416666190329194926.
32. PANZADE, Prabhakar S.; SHENDARKAR, Giridhar R. - *Pharmaceutical Cocrystal: An Antique and Multifaceted Approach*. *Current drug delivery*. ISSN 1875-5704. 14:8 (2017). doi: 10.2174/1567201813666161018152411.

33. GUO, Minshan et al. - *Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications*. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. ISSN 2211-3835. 2021). doi: 10.1016/j.APSB.2021.03.030.
34. KARAGIANNI, Anna; MALAMATARI, Maria; KACHRIMANIS, Kyriakos - *Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs*. *Pharmaceutics*. 10:1 (2018). doi: 10.3390/PHARMACEUTICS10010018.
35. SHAH, Kunti Abhishek; PARMAR, Vijay - *Application of Cocrystallization Approach in Drug Development: Recent Patents Review*. *Recent Patents on Nanotechnology*. ISSN 18722105. 12:2 (2018) 143–154. doi: 10.2174/1872210512666180221153312.
36. WANG, Na et al. - *Cocrystal and its Application in the Field of Active Pharmaceutical Ingredients and Food Ingredients*. *Current Pharmaceutical Design*. ISSN 13816128. 24:21 (2018) 2339–2348. doi: 10.2174/1381612824666180522102732.
37. MANCHANDA, Deeksha; KUMAR, Arun; NANDA, Arun - *Recent Advancements in Pharmaceutical Cocrystals, Preparation Methods, and their Applications*. *Current pharmaceutical design*. ISSN 1873-4286. 27:44 (2021) 4477–4495. doi: 10.2174/1381612827666210415104411.
38. THAYYIL, Abdul Raheem et al. - *Pharmaceutical Co-crystallization: Regulatory aspects, design, characterization, and applications*. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. ISSN 22517308. 10:2 (2020) 203–212. doi: 10.34172/apb.2020.024.
39. NGILIRABANGA, Jean Baptiste; SAMSODIEN, Halima - *Pharmaceutical co-crystal: An alternative strategy for enhanced physicochemical properties and drug synergy*. *Nano Select*. ISSN 2688-4011. 2:3 (2021) 512–526. doi: 10.1002/nano.202000201.
40. RODRIGUES, Marisa et al. - *Pharmaceutical cocrystallization techniques. Advances and challenges*. *International Journal of Pharmaceutics*. ISSN 18733476. 547:1–2 (2018) 404–420. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.06.024.
41. DEVOGELAER, Jan Joris et al. - *Co-crystal Prediction by Artificial Neural Networks***. *Angewandte Chemie - International Edition*. 59:48 (2020) 21711–21718. doi: 10.1002/ANIE.202009467.
42. HENG, Tianyu et al. - *Progress in Research on Artificial Intelligence Applied to Polymorphism and Cocrystal Prediction*. *ACS Omega*. 6:24 (2021) 15543. doi: 10.1021/ACSOMEGA.1C01330.
43. SOLARES-BRIONES, Mizraín et al. - *Mechanochemistry: A Green Approach in the Preparation of Pharmaceutical Cocrystals*. *Pharmaceutics*. 13:6 (2021). doi: 10.3390/PHARMACEUTICS13060790.
44. PATEL, Diksha J.; PURANIK, Prashant K. - *Pharmaceutical Co-crystal: An Emerging Technique to enhance Physicochemical properties of drugs*. *International Journal of ChemTech Research*. ISSN 09744290. 13:3 (2020). doi: 10.20902/ijctr.2019.130326.
45. KUMAR, Sandeep; NANDA, Arun - *Approaches to Design of Pharmaceutical Cocrystals: A Review*. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. ISSN 15635287. 667:1 (2018) 54–77. doi: 10.1080/15421406.2019.1577462.
46. SHINOZAKI, Taeko et al. - *A Novel Drug-Drug Cocrystal of Levofloxacin and Metacetamol: Reduced Hygroscopicity and Improved Photostability of Levofloxacin*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. ISSN 15206017. 108:7 (2019) 2383–2390. doi: 10.1016/j.xphs.2019.02.014.
47. NUGRAHANI, Ilma; PARWATI, Rismaya Desti - *Challenges and Progress in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Co-Crystal Development*. *Molecules (Basel, Switzerland)*. ISSN 1420-3049. 26:14 (2021). doi: 10.3390/MOLECULES26144185.
48. PENG, Bo; WANG, Jian Rong - *Advances in drug-drug complexes based on the crystal engineering design*. *Yaoxue Xuebao*. ISSN 05134870. 55:10 (2020). doi: 10.16438/j.0513-4870.2020-0603.

49. DA SILVA, Cecilia C. P. et al. - 5-Fluorocytosine/5-Fluorouracil Drug-Drug Cocrystal: a New Development Route Based on Mechanochemical Synthesis. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. ISSN 19398042. 14:1 (2019) 50–56. doi: 10.1007/s12247-018-9333-1.
50. KUMAR, Arun; KUMAR, Sandeep; NANDA, Arun - A Review about Regulatory Status and Recent Patents of Pharmaceutical Co-Crystals. *Advanced pharmaceutical bulletin*. ISSN 2228-5881. 8:3 (2018) 355–363. doi: 10.15171/apb.2018.042.
51. YOUSEF, Malaz A. E.; VANGALA, Venu R. - Pharmaceutical cocrystals: molecules, crystals, formulations, medicines. *Crystal Growth and Design*. ISSN 15287505. 19:12 (2019). doi: 10.1021/acs.cgd.8b01898.
52. ÉVORA, António O. L. et al. - Pyrazinamide-diflunisal: A new dual-drug Co-crystal. *Crystal Growth and Design*. ISSN 15287483. 11:11 (2011) 4780–4788. doi: 10.1021/cg200288b.
53. KULKARNI, ALPANA et al. - NOVEL PHARMACEUTICAL COCRYSTAL OF TELMISARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. ISSN 0974-2441. (2020) 104–112. doi: 10.22159/ajpcr.2020.v13i3.36541.
54. EESAM, Shivarani et al. - Solubility enhancement of carvedilol using drug–drug cocrystallization with hydrochlorothiazide. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 6:1 (2020). doi: 10.1186/s43094-020-00083-5.
55. DOONER, Helen et al. - Pharmacokinetics of Tramadol and Celecoxib in Japanese and Caucasian Subjects Following Administration of Co-Crystal of Tramadol-Celecoxib (CTC): A Randomised, Open-Label Study. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. ISSN 2107-0180. 44:1 (2019) 63–75. doi: 10.1007/S13318-018-0491-9.
56. GASCON, Neus et al. - Co-crystal of tramadol-celecoxib: preclinical and clinical evaluation of a novel analgesic. *Expert opinion on investigational drugs*. ISSN 1744-7658. 28:5 (2019) 399–409. doi: 10.1080/13543784.2019.1612557.
57. LÓPEZ-CEDRÚN, José et al. - Co-crystal of Tramadol-Celecoxib in Patients with Moderate to Severe Acute Post-surgical Oral Pain: A Dose-Finding, Randomised, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Multicentre, Phase II Trial. *Drugs in R&D*. ISSN 1179-6901. 18:2 (2018) 137–148. doi: 10.1007/S40268-018-0235-Y.
58. CEBRECOS, Jesús et al. - Celecoxib-tramadol co-crystal: A Randomized 4-Way Crossover Comparative Bioavailability Study. *Clinical Therapeutics*. ISSN 1879114X. 43:6 (2021) 1051–1065. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.04.002.
59. O’SULLIVAN, Aaron et al. - Solid-state and particle size control of pharmaceutical cocrystals using atomization-based techniques. *International Journal of Pharmaceutics*. ISSN 18733476. 621:2022). doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.121798.
60. SHAIKH, Rahamatullah et al. - Pharmaceutical Cocrystal Drug Products: An Outlook on Product Development. *Trends in Pharmacological Sciences*. ISSN 0165-6147. 39:12 (2018) 1033–1048. doi: 10.1016/J.TIPS.2018.10.006.

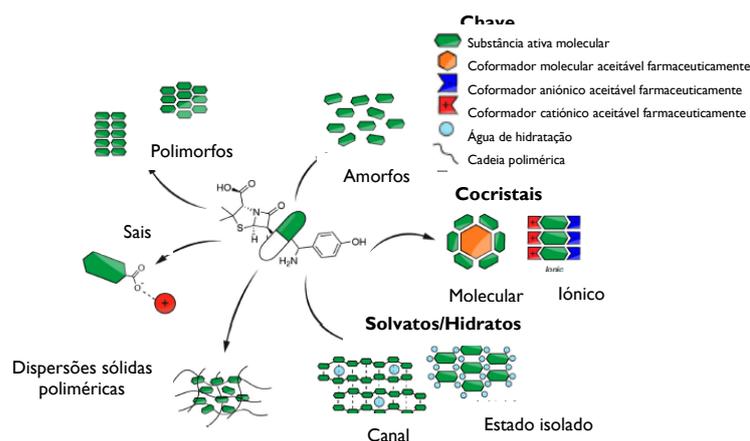
ANEXOS

Anexo I: Sistema de Classificação Biofarmacêutico com as diferentes classes.



Legenda: Sistema de Classificação Biofarmacêutico (BCS) quanto à solubilidade e à permeabilidade das substâncias ativas: **Classe I:** APIs com elevada solubilidade e elevada permeabilidade; **Classe II:** APIs com elevada solubilidade e elevada permeabilidade; **Classe III:** APIs com elevada solubilidade e baixa permeabilidade; **Classe IV:** APIs com baixa solubilidade e baixa permeabilidade. (Adaptado da Fig. 1 do artigo [11])

Anexo II: Resumo do desenvolvimento da otimização das formas sólidas.

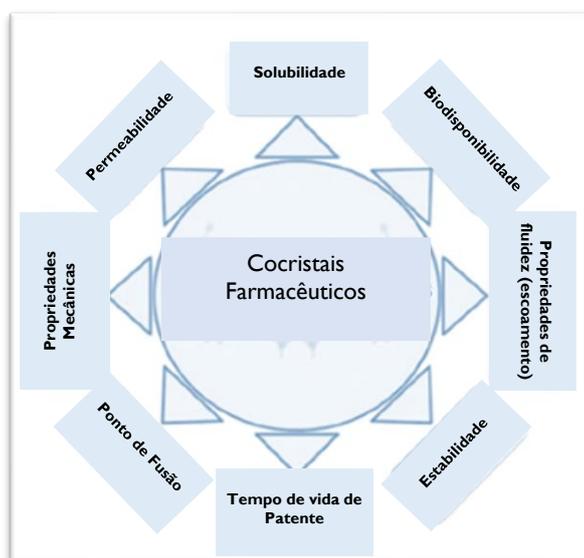


Legenda: Tipos de formas farmacêuticas sólidas: sais, polimorfos, amorfos, dispersões sólidas poliméricas, cocrystalis (moleculares e iônicos) e solvatos/hidratos (canal/estado isolado). (Adaptada da Fig. 1 do artigo [9])

Anexo III: Tabela de comparação entre a regulamentação dos cocrystalis na FDA e na EMA. [28,29,38]

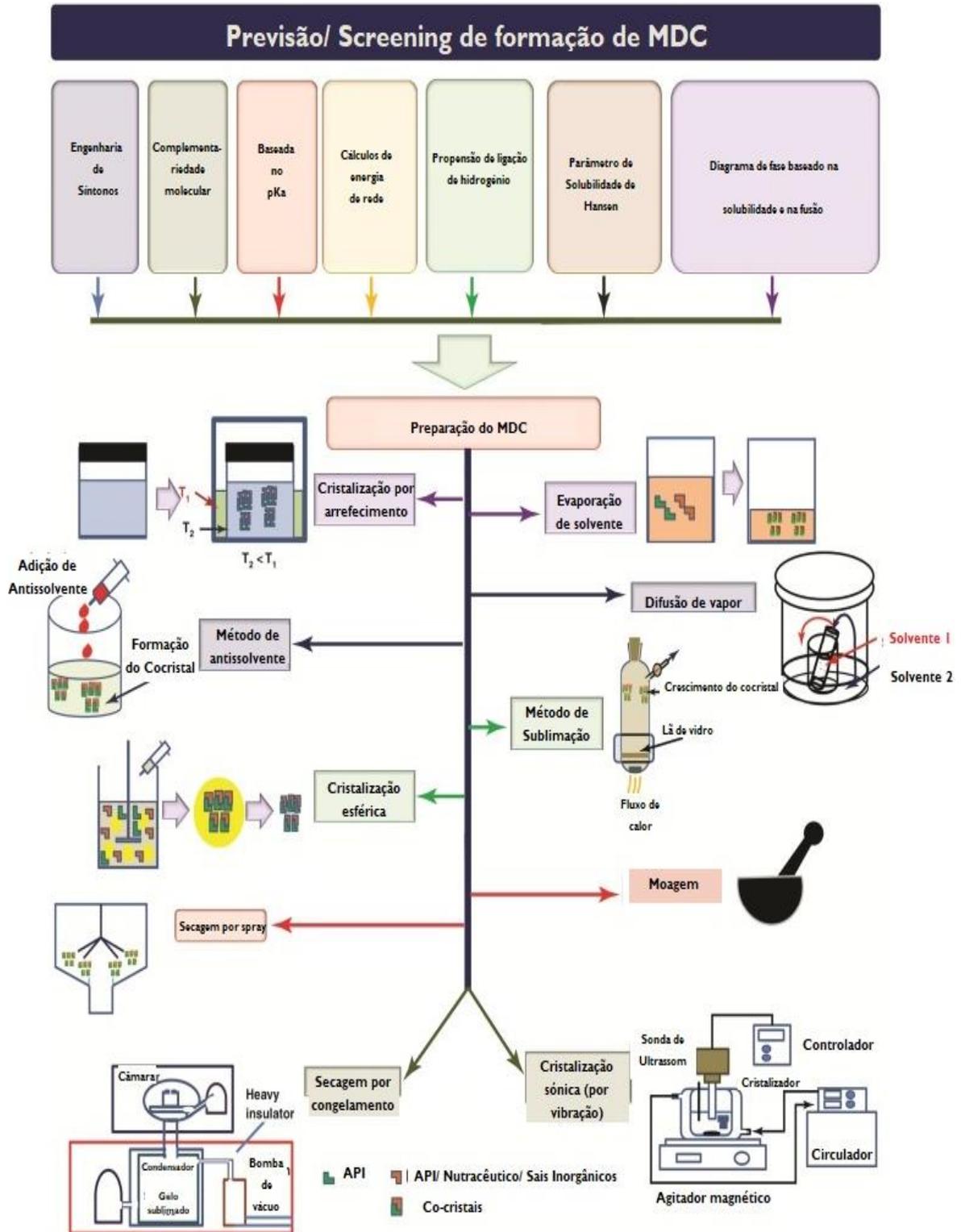
Parâmetros dos Cocrystalis	FDA (USA) [23]	EMA (União Europeia)[22]
Definição	“Materiais cristalinos compostos por duas ou mais moléculas diferentes, ingrediente farmacêutico tipicamente ativo (API) e formadores de cocrystalis (“coformadores”), na mesma estrutura cristalina”	“Estruturas cristalinas homogêneas (monofásicas) constituídas por dois ou mais componentes numa razão estequiométrica definida, em que a disposição na estrutura cristalina não se baseia em ligações iónicas (como acontece com os sais)”
Estatuto regulamentar	Não é possível o registo de novas substâncias ativas	Registo de novas substâncias ativas é possível se a eficácia ou segurança se revelarem diferentes
Classificação Regulamentar	Semelhante a um polimorfo do mesmo API	Cocrystalis é considerado semelhante ao sal do mesmo API
Constituição	API +API ou coformador de grau alimentício constituem o cocrystalis	API + coformador numa relação estequiométrica fixa
DMF (Drug Master File)/ ASMF (Active Substance Master File)	O registo pode ser possível por ASMF (EMA) ou DMF (USA)	O registo pode ser efetuado por ASMF (EMA) ou DMF (USA)
Regulamento/ Guia de Boas Práticas de manufatura aplicáveis (GMPs)/ (BPMs)	cGMP para a produção de medicamentos	Parte II do Guia de BPM EU (substâncias ativas) e ICH Q7 e em casos raros, Parte I do Guia de BPF da UE (produto acabado de medicamento)

Anexo IV: Impacto dos Cocrystalis Farmacêuticos nas Propriedades e Desenvolvimento de Fármacos



Legenda: Características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos cocrystalis farmacêuticos que melhoram as propriedades e desenvolvimento de fármacos: solubilidade, biodisponibilidade, propriedades de fluidez, estabilidade, tempo de patente, ponto de fusão, propriedades mecânicas, permeabilidade. (Adaptado da Fig. 5.2 do livro [21])

Anexo V: Representação pictográfica de métodos de previsão/ seleção e de síntese de MDC/DDC.



Legenda: Esquema gráfico do resumo de todos os processos, métodos e técnicas necessários para o design, previsão/ screening de formação dos DDCs/ MDCs. Inclui também os métodos de síntese utilizados e representado ilustrativamente os aparelhos e técnicas, respetivamente. (Adaptado da figura 1 do artigo [27])

Anexo VI: Tabela das Estratégias de Design de cocristais aplicada aos DDC. (Adaptado da tabela 2 do artigo [28])

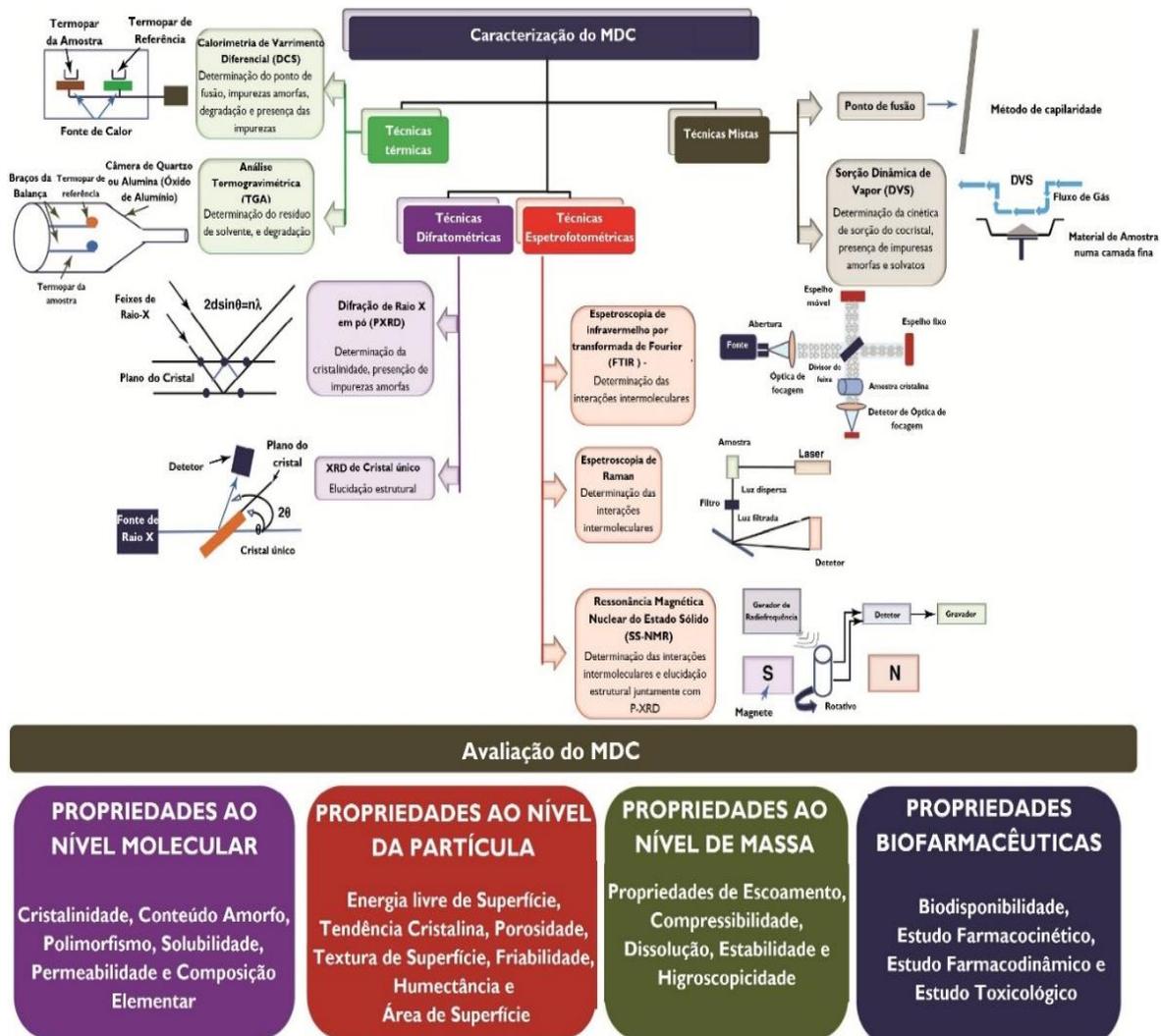
ESTRATÉGIA	DEFINIÇÃO
FERRAMENTA BASEADA NO pKa	A diferença de pKa entre os componentes de cocrystal que é $\Delta pK_a < 1$ prevê a formação de cocrystal. Se $\Delta pK_a \geq 1$ conduzirá à formação de sal.
CAMBRIDGE STRUCTURAL DATABASE (CSD)	A cristalografia de raios-X único catalogadas na CSD podem ser utilizadas para caracterizar a estrutura cristalina de um composto e assim poder prever ligações de hidrogénio entre API e coformador.
PARÂMETRO DE SOLUBILIDADE DE HANSEN	É utilizado para avaliar a miscibilidade entre componentes de cocrystal com base nos diferentes parâmetros de insolubilidade. Normalmente, a diferença nos parâmetros de solubilidade dos componentes $\leq 7 \text{ MPa}^{1/2}$ prevê a formação de cocrystal
ABORDAGEM SUPRAMOLECULAR DE SÍNTONOS	Homossintões supramoleculares, ou seja, entre grupos funcionais semelhantes e heterossintões, entre diferentes grupos funcionais pode ser utilizado para selecionar coformadores para preparar cocristais
DIAGRAMAS BINÁRIOS E TERINÁRIOS	O diagrama de fase binária permite conhecer a solubilidade entre o API e o coformador, e o ternário prevê a solubilidade do API, do coformador, e do solvente. Geralmente, o diagrama de fase em forma de "W" dá a formação de um cristal e "V" dá a formação de uma mistura eutética
MODELO DE RASTREIO DO TIPO CONDUTOR PARA SOLVENTES REAIS (CSMO-RS)	É uma técnica de rastreio computacional que funciona através da diferença de entalpia entre os componentes de monocristais. Se a entalpia do complexo API-coformador for maior do que a dos componentes originais dá a probabilidade de formação de cocrystal

Anexo VII: Esquema que representa os vários métodos de caracterização dos DDC



Adaptado da figura 12 do artigo [19]

Anexo VIII: Representação pictográfica das técnicas de caracterização e avaliação dos MDC/DDC.



Legenda: Resumo das técnicas de caracterização disponíveis e avaliação dos parâmetros disponíveis para análise dos MDC/DDC em estudo. (Adaptado da figura 2 do artigo [27])