



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Predição *in silico* da permeabilidade intrínseca
determinada pelo ensaio *in vitro* Double-Sink
PAMPA utilizando redes neuronais artificiais**

**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Gonçalo Filipe Relvas Campos

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Gilberto Alves

Covilhã, junho de 2013

*"Learn from yesterday, live for today, hope for tomorrow.
The important thing is not to stop questioning."*

Albert Einstein (1879-1955)

Dedicatória

Não podendo ser de outra forma, dedico este trabalho final aos meus Pais, sem os quais este percurso académico não seria possível.

Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Doutor Gilberto Alves por todo o apoio, amizade, disponibilidade e dedicação demonstrada durante a execução da componente de investigação, bem como pelos seus conhecimentos e experiência profissional, fundamentais para o trabalho desenvolvido.

Ao Dr. Carlos Tavares e a todos os elementos da Farmácia São Cosme, na Covilhã, pela sua disponibilidade, simpatia e dedicação, que tornaram o meu estágio curricular em Farmácia Comunitária numa experiência extremamente enriquecedora, tanto a nível pessoal quanto profissional.

À Prof.^a Olímpia Fonseca e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira EPE, por toda a disponibilidade, simpatia, dedicação e toda a formação e conhecimentos transmitidos durante o estágio curricular em Farmácia Hospitalar.

Ao Prof. Hugo Proença pela disponibilidade que apresentou e pelos valiosos conhecimentos transmitidos.

A todos os meus amigos e colegas por todo o apoio e amizade.

À Evgenia, por permanecer sempre a meu lado e por todo o apoio e incentivo, mesmo nos piores momentos.

Aos meus Pais, pelo exemplo que são para mim, por todo o apoio incondicional e pela confiança depositada em mim.

Ao meu irmão, por me lembrar que não apenas de trabalho é feita a vida.

Resumo

O estágio curricular, realizado no final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, apresenta-se como a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos de estudo, constituindo uma importante aproximação à prática profissional e uma oportunidade de contato com as tarefas e atividades desenvolvidas pelo Farmacêutico. De forma igual à realização do estágio curricular, este relatório encontra-se organizado em três partes distintas: a primeira referente à componente de investigação desenvolvida, a segunda referente ao estágio em Farmácia Comunitária, e por último, a terceira referente ao estágio em Farmácia Hospitalar.

No primeiro capítulo encontra-se a componente de investigação desenvolvida, intitulada: "Predição *in silico* da permeabilidade intrínseca determinada pelo ensaio *in vitro* *Double-Sink* PAMPA utilizando redes neuronais artificiais". Os ensaios *in vitro* são imprescindíveis na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. O PAMPA, *Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*, é um exemplo de grande utilidade nos processos de *screening in vitro* da permeabilidade intestinal, permitindo priorizar as moléculas com propriedades mais favoráveis. Apesar da utilidade dos modelos *in vitro*, é hoje consensual a necessidade do desenvolvimento e aplicação prévia de modelos *in silico* nas fases iniciais de descoberta de fármacos. Os ensaios *in silico*, embora menos exatos que os *in vitro*, possibilitam um *screening* rápido, a baixo custo, de milhares de moléculas, permitindo selecionar as mais promissoras para posterior avaliação *in vitro*. Neste âmbito, as redes neuronais artificiais têm vindo a assumir um papel relevante na avaliação farmacológico *in silico*. Desta forma, com este trabalho pretende-se desenvolver um modelo computacional (*in silico*) para a predição da permeabilidade intrínseca (P_o) de compostos utilizando redes neuronais artificiais (ANNs), construído com observações feitas em 273 moléculas, utilizando apenas descritores calculados *in silico*.

No segundo capítulo encontra-se descrito o estágio curricular em Farmácia Comunitária. Este estágio foi realizado na Farmácia São Cosme, na Covilhã, entre os dias 4 de fevereiro e 3 de maio de 2013. Sob a orientação do Dr. Carlos Tavares e toda a equipa presente na Farmácia, foi-me dada a oportunidade de integrar uma equipa de trabalho e acompanhar e experienciar todas as atividades desenvolvidas pelo Farmacêutico neste âmbito profissional. Com este relatório pretende-se descrever o funcionamento de uma Farmácia Comunitária, bem como as tarefas e responsabilidades do farmacêutico nesta.

Por último, no terceiro capítulo encontra-se descrito o estágio curricular em Farmácia Hospitalar, realizado nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Cova da Beira, entre os dias 6 de maio e 21 de junho de 2013. Sob orientação da Prof.^a Olímpia

Fonseca e colegas presentes nas diversas áreas, tive a oportunidade de participar nas diversas tarefas e atividades desenvolvidas neste serviço. Com este relatório pretende-se assim descrever as atividades que acompanhei e realizei, bem como as competências técnicas que adquiri.

Palavras-chave

DS-PAMPA; Permeabilidade intrínseca; Predição *in silico*; Descritores moleculares; Redes neuronais artificiais; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar.

Abstract

The final traineeship, held at the end of the Pharmaceutical Sciences master's degree program, presents itself as an opportunity to apply the knowledge gained over the five years of study, as well as it is an important approach to the professional practice and a chance to observe the tasks and activities developed by the Pharmacist. Similarly to the traineeship, this report is organized into three distinct parts: the first related with the research component, the second related with Community Pharmacy traineeship, and lastly, the third related with the Hospital Pharmacy traineeship.

The first chapter describes the research component developed, entitled: "*In silico* prediction of the *in vitro* intrinsic permeability determined in Double-Sink PAMPA by using artificial neural networks". *In vitro* assays are essential in the discovery and development of new drugs. PAMPA, Parallel Artificial Membrane Permeability Assay, is an example of great interest for screening of intestinal permeability, allowing the prioritization of molecules with more favorable properties. Despite the usefulness of *in vitro* models, it is now generally agreed to the need for development and prior application of *in silico* model in the early stages of drug discovery. *In silico* assays, although less accurate than the *in vitro* assays, are powerful tools for a rapid virtual screening of thousands of compounds at low cost, allowing to select the most promising for further *in vitro* evaluation. In this context, artificial neural networks have come to play a relevant role in the *in silico* evaluation of pharmacological properties. Thus, this work aims to develop a computational model (*in silico*) to predict the intrinsic permeability (P_o) of compounds using artificial neural networks (ANNs), built with observations made in 273 molecules, using only *in silico* calculated descriptors.

The second chapter describes the traineeship in Community Pharmacy. This traineeship was conducted in Pharmacy São Cosme, in Covilhã, between February 4th and May 3rd, 2013. Under the guidance of Dr. Carlos Tavares and the whole team present in the pharmacy, I was given the opportunity to join a team and experience all activities carried out by the pharmacist in this professional field. This report aims to describe the working of a Community Pharmacy, as well as the tasks and responsibilities of the Pharmacist in it.

Finally, the third chapter describes the traineeship in Hospital Pharmacy, conducted in the Pharmaceutical Services of Centro Hospitalar Cova da Beira, between May 6th and June 21st of 2013. Under the guidance of Prof.^a Olímpia Fonseca and coworkers assigned to the different areas of the Pharmaceutical Services, I was given the opportunity to participate in various tasks and activities developed in this service. This report aims to describe the activities performed as well as the technical skills acquired.

Keywords

DS-PAMPA; Intrinsic permeability; *in silico* prediction; Molecular descriptors; Artificial neural networks; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy.

Índice

| | |
|--|----|
| Capítulo I - Predição <i>in silico</i> da permeabilidade intrínseca determinada pelo ensaio <i>in vitro</i> Double-Sink PAMPA utilizando redes neuronais artificiais | 1 |
| 1. Introdução | 1 |
| 1.1. Administração oral de fármacos | 1 |
| 1.2. Desenvolvimento de novas entidades terapêuticas | 2 |
| 1.3. PAMPA | 4 |
| 1.4. Redes neuronais artificiais | 9 |
| 2. Objetivos | 14 |
| 3. Metodologia/Materiais e métodos | 14 |
| 3.1. Recolha dos dados | 14 |
| 3.2. Cálculo <i>in silico</i> dos descritores moleculares | 16 |
| 3.3. Redução inicial do número de descritores moleculares | 16 |
| 3.4. Redução final do número de descritores moleculares | 17 |
| 3.5. Construção dos modelos preditivos | 19 |
| 3.6. Análise estatística | 19 |
| 3.7. Aplicabilidade do modelo | 19 |
| 4. Resultados | 20 |
| 4.1. Redução do número de descritores moleculares | 20 |
| 4.2. Construção dos modelos finais | 22 |
| 4.3. Aplicabilidade do modelo | 24 |
| 5. Discussão | 27 |
| 5.1. Construção dos modelos e validação | 27 |
| 5.2. Interpretação dos descritores moleculares utilizados | 29 |
| 5.3. Aplicabilidade do modelo | 30 |
| 5.4. Comparação com outros trabalhos | 31 |
| 6. Conclusões | 32 |
| 7. Bibliografia | 33 |
| | |
| Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária | 39 |
| 1. Introdução | 39 |
| 2. Caracterização geral da Farmácia São Cosme | 39 |
| 2.1. Localização e instalações | 40 |
| 2.1.1. Localização e exterior | 40 |
| 2.1.2. Instalações físicas e equipamentos | 41 |
| 2.2. Horário de funcionamento | 42 |
| 2.3. Recursos humanos e funções | 43 |

| | |
|---|----|
| 2.4. Documentação científica e suporte informático | 44 |
| 3. Medicamentos e outros produtos de saúde | 45 |
| 4. Aprovisionamento e armazenamento | 47 |
| 4.1. Encomendas | 47 |
| 4.2. Receção e verificação das encomendas | 49 |
| 4.3. Marcação de preços | 50 |
| 4.4. Armazenamento | 50 |
| 4.5. Controlo de prazos de validade | 51 |
| 4.6. Devoluções | 52 |
| 5. Interação farmacêutico-utente-medicamento | 52 |
| 6. Dispensa de medicamentos | 54 |
| 6.1. Medicamentos sujeitos a receita médica | 55 |
| 6.1.1. Regimes de participação | 56 |
| 6.1.2. Medicamentos sujeitos a receita médica especial | 57 |
| 6.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica | 58 |
| 6.3. Vendas suspensas | 58 |
| 7. Automedicação | 58 |
| 8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde | 60 |
| 8.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal | 60 |
| 8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial | 61 |
| 8.2.1. Produtos dietéticos infantis | 61 |
| 8.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais | 62 |
| 8.4. Produtos de uso veterinário | 62 |
| 8.5. Dispositivos médicos | 63 |
| 9. Outros serviços prestados pela Farmácia | 64 |
| 10. Preparação de medicamentos | 65 |
| 11. Contabilidade e gestão | 66 |
| 12. Conclusão | 68 |
| 13. Bibliografia | 68 |
| | |
| Capítulo III - Estágio em Farmácia Hospitalar | 73 |
| 1. Introdução | 73 |
| 2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos | 74 |
| 2.1. Seleção de medicamentos | 74 |
| 2.2. Sistemas e critérios de aquisição | 75 |
| 2.3. Receção e Conferência dos produtos | 76 |
| 2.4. Armazenamento | 76 |
| 2.4.1. Controlo de prazos de validade e contagem de <i>stocks</i> | 78 |
| 3. Distribuição | 79 |
| 3.1. Distribuição tradicional | 80 |

| | |
|--|-----|
| 3.2. Distribuição por reposição de <i>stocks</i> nivelados | 80 |
| 3.3. Distribuição semiautomática através do sistema Pyxis™ | 81 |
| 3.4. Distribuição em dose unitária | 81 |
| 3.5. Distribuição de medicamentos a doentes em ambulatório e de medicamentos sujeitos a controlo especial (hemoderivados e medicamentos psicotrópicos e estupefacientes) | 84 |
| 3.5.1. Setor ambulatório | 84 |
| 3.5.2. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório | 85 |
| 3.5.3- Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial: Hemoderivados e Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos | 89 |
| 3.5.3.1. Hemoderivados | 89 |
| 3.5.3.2. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos | 90 |
| 4. Farmacotecnia | 91 |
| 4.1. Preparação de nutrição parentérica (NP) e outras preparações estéreis | 92 |
| 4.2. Preparação de Fármacos Citotóxicos e Biológicos | 94 |
| 4.3. Preparação de Fórmulas magistrais não estéreis | 96 |
| 4.4. Reembalagem | 98 |
| 4.5. Purificação de água | 99 |
| 5. Farmácia Clínica | 99 |
| 5.1. Acompanhamento da visita clínica | 100 |
| 5.2. Farmacocinética clínica | 101 |
| 5.3. Informação sobre medicamentos | 101 |
| 6. Farmacovigilância | 103 |
| 7. Ensaio clínicos | 104 |
| 8. Comissões Técnicas | 105 |
| 9. Qualidade, certificação e acreditação | 106 |
| 10. Conclusão | 106 |
| 11. Bibliografia | 107 |
| | |
| Anexos | 111 |
| Anexo I - Valores de $\log P_0$ recolhidos da literatura, grupo a que pertence a molécula, valor previsto pelo modelo e o respetivo erro | 111 |
| Anexo II - Cálculo da P_m para as moléculas utilizadas na aplicabilidade do modelo | 118 |
| Anexo III - Relações entre as variáveis de entrada para a resposta ($\log P_0$) produzida pelo modelo final | 121 |

| | |
|---|-----|
| Anexo IV - Margens máximas de comercialização dos medicamentos comparticipados e não participados | 123 |
| Anexo V - Resumo da informação presente na Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio | 124 |
| Anexo VI - Modelos da Receita médica de prescrição por via eletrónica (e guia de tratamento) e Receita médica manual, respetivamente, constantes do Despacho n.º 15700/2012 | 129 |
| Anexo VII - Informação constante no talão de faturação, impressa no verso da receita | 131 |
| Anexo VIII - Modelo da impressão do talão de faturação no verso da receita | 132 |
| Anexo IX - Participações Especiais exclusivas em Farmácia de Oficina, habitualmente referidas como Diplomas | 133 |
| Anexo X - Documentos/registos de psicotrópicos e estupefacientes de envio obrigatório ao INFARMED | 135 |
| Anexo XI - Lista de situações passíveis de automedicação | 136 |
| Anexo XII - Hospitais cuja prescrição de produtos dietéticos destinados aos doentes afetados de erros congénitos do metabolismo é participada a 100% nas Farmácias | 139 |
| Anexo XIII - Definições de alguns documentos contabilísticos utilizados na Farmácia Comunitária | 140 |
| Anexo XIV - Participações especiais de medicamentos de dispensa exclusiva em Farmácia Hospitalar | 142 |
| Anexo XV - Termo de responsabilidade assinado pelo doente na primeira dispensa de medicação em regime ambulatorio | 146 |
| Anexo XVI - Folheto informativo desenvolvido durante o estágio | 147 |
| Anexo XVII - Documento de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados, com "via farmácia" e "via serviço", respetivamente | 148 |
| Anexo XVIII - Requisição de estupefacientes e psicotrópicos | 150 |
| Anexo XIX - Impresso para notificação de reações adversas a medicamentos do Sistema Nacional de Farmacovigilância | 151 |
| Anexo XX - Constituição e funções da Comissão de Farmácia e Terapêutica | 153 |
| Anexo XXI - Constituição e funções da Comissão de Controlo de Infeção | 154 |
| Anexo XXII - Constituição e funções da Comissão de Ética para Saúde | 155 |
| Anexo XXIII - Objetivos e indicadores de qualidade adotados pelos SFH do CHCB | 156 |

Lista de Figuras

- Figura 1 - Funções de transferência comumente utilizadas, da esquerda para a direita: sigmoide logarítmica, sigmoide tangencial e linear [30] 10
- Figura 2 - Exemplo ilustrativo da organização de uma rede neuronal artificial, com X_n como variáveis de entrada, N como neurónios e ω como as ponderações [32] 11
- Figura 3 - Gráfico do processo de redução de descritores moleculares, mostrando o MSE obtido utilizando o número de descritores correspondente 21
- Figura 4 - Representação gráfica dos resultados obtidos com o modelo final, com a linha contínua a mostrar uma correlação perfeita e as linhas tracejadas o intervalo de $\pm 1 \log P_0$ 24
- Figura 5 - Representação gráfica dos resultados obtidos na aplicabilidade do modelo, com (A) $\log P_0$ vs %HIA, (B) $\log(P_{m \text{ maior}})$ vs %HIA e (C) $\log(\Sigma P_m)$ vs %HIA, em que pontos triangulares representam uma %HIA superior ou igual a 75%, os quadrados e losangos representam uma %HIA inferior a 75% e a linha tracejada representa o *cutoff* adotado de -6.25 unidades logarítmicas 26

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Diferentes modelos PAMPA atualmente disponíveis [17, 18] | 5 |
| Tabela 2 - Rácios entre a quantidade total e a quantidade não ionizada de compostos ionizáveis [23] | 7 |
| Tabela 3 - Descrição dos 13 descritores moleculares utilizados na construção dos modelos | 22 |
| Tabela 4 - Avaliação estatística dos 6 melhores modelos construídos, para o grupo de treino, de validação, de teste e do total dos dados utilizados | 23 |
| Tabela 5 - Avaliação estatística da média dos 6 melhores modelos, para o grupo de treino, de validação, de teste e do total dos dados utilizados | 24 |
| Tabela 6 - Resumo dos resultados obtidos na exploração da aplicabilidade do modelo | 27 |

Lista de Acrónimos

| | |
|-----------|--|
| %HIA | Absorção Intestinal Humana |
| ACSS | Administração Central do Sistema de Saúde |
| ADM | Assistência na Doença aos Militares |
| ADSE | Direção Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Funções Públicas |
| AIM | Autorização de Introdução no Mercado |
| ANF | Associação Nacional das Farmácias |
| ANN | Rede neuronal artificial |
| AO | Assistente Operacional |
| ARS | Administração Regional de Saúde |
| ATC | <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> |
| AUE | Autorização de Utilização Especial |
| CA | Conselho de Administração |
| CCI | Comissão de Controlo da Infecção |
| CEDIME | Centro de Documentação e Informação de Medicamentos |
| CES | Comissão de Ética para a Saúde |
| CFT | Comissão de Farmácia e Terapêutica |
| CHCB | Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE |
| CIM | Centro de Informação de Medicamentos |
| CIMI | Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde |
| Corr | Índice de correlação de <i>Pearson</i> |
| DCI | Denominação Comum Internacional |
| DS-PAMPA | <i>Double-Sink PAMPA</i> |
| DT | Diretor Técnico |
| FA | Biodisponibilidade |
| FDS | <i>Fast Dispensing System</i> |
| FEFO | <i>First Expired First Out</i> |
| FGP | Formulário Galénico Português |
| FHNM | Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos |
| FSC | Farmácia São Cosme |
| <i>fu</i> | Fração não ionizada |
| GNR | Guarda Nacional Republicana |
| IF | Indústria Farmacêutica |
| INCM | Imprensa Nacional da Casa da Moeda |
| INFARMED | Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde |
| ISO | Organização Internacional para Padronização |
| IVA | Imposto de Valor Acrescentado |

| | |
|--------|--|
| JCI | <i>Joint Commission International</i> |
| Me | Erro médio |
| MEP | Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos |
| MNSRM | Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica |
| MSAR | Máquina Semiautomática de Reembalamento |
| MSE | Erro quadrático médio |
| MSRM | Medicamentos Sujeitos a Receita Médica |
| NP | Nutrição Parentérica |
| OCW | <i>Overall Connection Weight</i> |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| P_0 | Permeabilidade intrínseca |
| PAMPA | <i>Parallel Artificial Membrane Permeability Assay</i> |
| P_e | Permeabilidade efetiva |
| P_m | Permeabilidade membranas |
| PSA | Antígeno específico da próstata |
| PSP | Polícia de Segurança Pública |
| P_u | Coefficiente de permeabilidade da UWL |
| PVP | Preço de Venda ao Público |
| RAM | Reações adversas medicamentosas |
| RCM | Resumo das Características do Medicamento |
| RMSE | Raiz do erro quadrático médio |
| SA | Serviço de aprovisionamento |
| SC | Serviço Clínico |
| SFH | Serviços Farmacêuticos Hospitalares |
| SIE | Serviços de Instalações e Equipamentos |
| SMILES | <i>Simplified Molecular-Input Line-Entry System</i> |
| SNF | Sistema Nacional de Farmacovigilância |
| SNS | Sistema Nacional de Saúde |
| TDT | Técnico de Diagnóstico e Terapêutica |
| TGI | Trato Gastrointestinal |
| UCI | Unidade de Cuidados Intensivos |
| UWL | <i>Unstirred Water Layer</i> |
| WHIM | <i>Weighted Holistic Invariant Molecular</i> |

Capítulo I - Predição *in silico* da permeabilidade intrínseca determinada pelo ensaio *in vitro* Double-Sink PAMPA utilizando redes neuronais artificiais

1. Introdução

1.1. Administração oral de fármacos

A via oral é a via preferencial para administração de fármacos, sendo muitas vezes escolhida em detrimento de outras vias possíveis [1]. No entanto, a absorção oral engloba uma multiplicidade de eventos e intervenientes, constituindo um processo bastante complexo [2, 3]. Após a administração oral de um fármaco, este terá primeiro que se desagregar da sua forma galénica. A fase seguinte implica a solubilização do fármaco nos fluidos do trato gastrointestinal (TGI), passando à forma de dispersão molecular no local de absorção. Após a solubilização irá ocorrer a permeação do fármaco através das paredes do TGI, atravessando os enterócitos e alcançando a corrente sanguínea; neste processo pode ocorrer intervenção de proteínas transportadoras ou enzimas metabolizadoras intestinais [1]. Estes transportadores podem facilitar (transportadores de influxo) ou impedir (transportadores de efluxo) a entrada do fármaco na corrente sanguínea. As enzimas metabolizadoras, como a isoenzima do citocromo P450 3A4 (CYP3A4), alteram a estrutura original da molécula, provocando na maior parte das vezes a sua inativação, impossibilitando assim a ocorrência do efeito desejado. Todos estes processos são regulados tanto pelas características do fármaco em si mesmo, como pelo ambiente encontrado no intestino e a sua própria constituição [3].

Relativamente às características que o fármaco possui capazes de alterar o processo de absorção após administração oral podemos referir: o estado cristalino em que o fármaco se encontra, dificultando a sua solubilização quanto mais organizadas se encontrarem as moléculas (cristal); a lipofilicidade do fármaco, como medida de afinidade para superfícies apolares, possuindo um impacto positivo na capacidade das moléculas em atravessar membranas biológicas, como as encontradas no intestino (apesar de poder dificultar a solubilização, condição prévia necessária para posterior absorção); a ionização, possuindo claro impacto na capacidade de uma molécula se solubilizar quando esta se ioniza, mas impedindo também a travessia desta através das membranas, devido à carga que apresenta; o tamanho molecular, dificultando o processo de permeação membranar à medida que aumenta o peso molecular do fármaco; e a afinidade do fármaco para os transportadores ou enzimas metabolizadoras na superfície intestinal, podendo influenciar a quantidade de fármaco capaz de aceder à corrente sanguínea [4-7]. De acordo com estas características podemos dividir os

fármacos em compostos com absorção oral limitada pela solubilidade ou pela permeabilidade, dependendo da velocidade relativa destes processos [1].

Também um interveniente no processo de absorção oral de fármacos, a parede intestinal constitui uma importante barreira, tanto físico-química como biológica, possuindo uma importante intervenção na permeação de fármacos para a corrente sanguínea [2]. Esta é constituída por uma camada de enterócitos ligados intimamente entre si, cobertos por uma camada de muco, impondo desta forma uma barreira à travessia de fármacos. Dentro dos enterócitos podem ser encontradas as enzimas metabolizadoras, e na superfície destes encontram-se os transportadores, tanto de influxo como de efluxo. Existem duas formas principais para os fármacos atravessarem esta barreira, sendo elas: a passagem dos fármacos através de minúsculos poros de natureza hidrofílica, localizados nas junções entre os enterócitos (transporte paracelular); e a travessia dos compostos através dos enterócitos, atravessando a membrana plasmática, de constituição lipídica, e passando pelo citoplasma até à membrana plasmática que separa o enterócito e a corrente sanguínea (transporte transcelular). Os fármacos mais hidrofílicos e de pequeno tamanho permeiam principalmente pela primeira via, conseguindo atingir a circulação através destes poros, mas fármacos lipofílicos e/ou de maior tamanho não o conseguem fazer paracelularmente; estes difundem-se transcelularmente pelos enterócitos de um lado da membrana até ao outro, sendo o transporte transcelular o principal mecanismo de permeação de fármacos pelo TGI [2].

Como exemplo de fatores capazes de alterar a absorção ao longo do TGI temos: a velocidade de esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal, a presença de alimentos e o pH encontrado em diferentes porções do TGI [1, 8]. Para além destes intervenientes no ambiente intestinal, as enzimas metabolizadoras presentes no fígado podem também limitar a quantidade de fármaco que alcança a circulação sistémica.

Existem diversas formas de apresentar numericamente a quantidade de fármaco que conseguiu atravessar a membrana intestinal, como por exemplo, a biodisponibilidade (FA) e a percentagem de absorção intestinal humana (%HIA), existindo algumas diferenças entre estas; a FA relaciona-se com a quantidade de fármaco que alcança a circulação sistémica, traduzindo-se numa medição de fármaco disponível para exercer efeito e a %HIA relaciona-se com a quantidade de fármaco que consegue alcançar a veia porta, não incluindo assim o papel do fígado [9].

1.2. Desenvolvimento de novas entidades terapêuticas

Atualmente, a introdução de novas entidades terapêuticas no mercado é um processo que, para além de possuir uma forte legislação, é um processo bastante caro, havendo desta forma pouco espaço para erros. Podemos esperar um tempo médio de 12 a 15 anos entre a génese da ideia e a sua comercialização, iniciando-se normalmente este processo com milhares de moléculas, ao que apenas algumas delas irão integrar ensaios clínicos ou ser comercializadas [10, 11].

Apesar de tradicionalmente as moléculas possíveis de servir como agentes terapêuticos serem descobertas, sintetizadas e testadas, a realidade atual, tanto por competitividade do mercado atual como necessidade de gerir os recursos com maior eficácia, não permite que este processo ocorra de forma tão morosa e cara [4]. Estima-se que cerca de 40% do insucesso no desenvolvimento de novos fármacos se deva a um perfil farmacocinético inadequado e 10% a toxicidade, sendo maiores as implicações quer monetárias quer éticas quanto mais avançado o estadio de desenvolvimento alcançado [1, 4, 12]. Durante anos, apesar das características farmacocinéticas e toxicológicas não terem representado um papel importante na conceção e desenvolvimento de novos fármacos, ao notar-se o insucesso a elas associado, a indústria farmacêutica modificou a forma como conduz o desenvolvimento de novas entidades terapêuticas [5]. Assim, considerando também o facto de na grande maioria das vezes se preferir a administração oral de fármacos, torna-se da máxima importância efetuar um *screening* inicial o mais cedo possível das características farmacocinéticas (e toxicológicas) nas moléculas a serem desenvolvidas, de forma a impedir que moléculas aparentemente promissoras em termos de atividade avancem no seu desenvolvimento caso não possuam características farmacocinéticas favoráveis [5].

Desta forma a indústria farmacêutica auxiliou-se de ferramentas capazes de fazer um *screening* das propriedades físico-químicas de várias moléculas, conseguindo assim, em conjunto com os estudos de relação estrutura-atividade, selecionar, o mais precocemente possível, aquelas com maior probabilidade de sucesso. À medida que se avança no processo de desenvolvimento, empregam-se ferramentas de *screening* cada vez mais robustas e exatas, passando de ferramentas de priorização ou apenas filtros de certas propriedades moleculares (modelos qualitativos empregues normalmente no início do processo com vários milhares de moléculas) para ferramentas capazes de classificações em escalas e uma comparação entre diferentes moléculas (modelos quantitativos) [1].

Numa fase inicial, é comum empregar-se ensaios *in silico* para realizar um agrupamento de moléculas em probabilidade de sucesso em termos físico-químicos, ou para eliminar aquelas moléculas com pouca probabilidade de apresentarem um perfil farmacocinético favorável (filtragem) [13]. Uma grande vantagem de se utilizar ensaios *in silico* precocemente no processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos prende-se com o facto de não ser necessário sintetizar as moléculas candidatas, permite assim uma redução dos recursos gastos na síntese e avaliação de moléculas não promissoras, alocando, por sua vez, os recursos disponíveis à avaliação das moléculas mais promissoras [13, 14]. Este tipo de ensaios requer normalmente grandes bibliotecas de dados disponíveis para garantir que as previsões efetuadas são confiáveis [11].

Habitualmente ensaiam-se de forma computadorizada propriedades como a solubilidade, a lipofilicidade, a estabilidade e o comportamento de ionização, permitindo distinguir as moléculas com propriedades mais favoráveis [13]. Numa realidade em que cada vez mais os fármacos tendem a ser mais lipofílicos e de maior peso molecular, estes ensaios rápidos permitem testar, muitas vezes, milhares de moléculas ao mesmo tempo, permitindo

selecionar aquelas com melhor probabilidade de atravessar membranas biológicas e apresentar um comportamento físico-químico favorável [1].

À medida que se avança no processo, empregam-se ensaios mais robustos e fidedignos, recorrendo-se normalmente a ensaios *in vitro* ou até ensaios *in vivo* em animais. Estes ensaios, apesar de apresentarem uma menor capacidade de *screening*, possibilitam uma aproximação mais fidedigna do comportamento em ambiente humano, permitindo obter resultados capazes de selecionar alguns dos melhores candidatos entre as centenas de moléculas restantes. Utilizam-se estes ensaios normalmente para se estudar a permeabilidade de moléculas por determinadas membranas biológicas, a sua estabilidade a enzimas metabolizadoras ou afinidade para transportadores, a sua ligação a proteínas plasmáticas, ou estudar-se até mesmo a exposição *in vivo* ao fármaco [1, 5]. Estes ensaios requerem normalmente uma maior quantidade de recursos e tempo, devendo desta forma ser aplicados apenas a moléculas resultantes de um processo anterior rápido e de maior capacidade de filtragem de moléculas menos promissoras.

Assim, um dos maiores desafios da indústria farmacêutica é o desenvolvimento de ferramentas com grande eficácia em predizer o mais cedo possível se uma molécula possui propriedades farmacocinéticas favoráveis ou não [15]. Alterou-se assim, a mentalidade de otimizar moléculas apenas com base na atividade (potência), para otimizar moléculas com base na relação entre a atividade e as propriedades farmacocinéticas favoráveis [5].

1.3. PAMPA

PAMPA (*Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*), técnica introduzida em 1998 por Kansy [16], consiste no estudo *in vitro* da permeabilidade de moléculas através de uma membrana artificial de constituição lipídica, sendo de grande interesse na previsão da permeabilidade jejunal e absorção intestinal humana [17-19]. O PAMPA é uma técnica rápida, simples e barata comparativamente com as técnicas que implicam a utilização de linhas celulares (ex., Caco-2), as quais são mais caras, mais complexas e morosas, embora também permitam o estudo da cinética de transporte de moléculas por difusão passiva através de uma membrana [18].

Existem atualmente inúmeros desvios à técnica PAMPA originalmente apresentada, que consistia na introdução de uma solução oleosa de n-dodecano com lecitina a 10% (p/v) num microfiltro poroso com função de suporte para a membrana lipídica, constituindo assim uma membrana lipídica artificial. Esta membrana artificial separa dois compartimentos, um deles contendo uma solução aquosa à qual foi adicionada um tampão contendo as moléculas a serem testadas - o compartimento doador, e o outro contendo uma solução tamponada livre da molécula em estudo - o compartimento aceitador [16]. Como pode ser observado pela técnica em si, este ensaio *in vitro* não possibilita o estudo do efeito dos transportadores presentes na superfície intestinal na permeação de fármacos nem o efeito das enzimas metabolizadoras presentes nos enterócitos, centrando assim a avaliação apenas na

permeabilidade que a molécula apresenta numa membrana artificial de constituição semelhante com as membranas biológicas [17].

Assim, o principal objetivo do ensaio PAMPA é o estudo da permeabilidade passiva (transcelular), sendo este o principal processo de absorção encontrado nos fármacos atualmente disponíveis. Na tabela seguinte apresentam-se os desvios mais comuns à técnica original, relatando a constituição lipídica da membrana artificial, os constituintes lipídicos da membrana artificial e o solvente, os aditivos colocados nas soluções e a existência ou não de um gradiente de pH entre os compartimentos doador e aceitador [17, 18].

Tabela 1 - Diferentes modelos PAMPA atualmente disponíveis [17, 18]

| Ensaio | Modelo | Principais constituintes lipídicos (p/v dissolvido no solvente) | Solvente | Tampão no compartimento doador/aceitador | Aditivos |
|------------|---------------------------|---|---------------|--|--|
| Egg-PAMPA | Lecitina | 10% lecitina de ovo, colesterol | n-Dodecano | Igual | Sais biliares no comp. aceitador, < 2% de DMSO |
| DOPC-PAMPA | Fosfolípido sintético | 2% dioleilfosfatidilcolina (sintética) | n-Dodecano | Igual | 0,5% de DMSO no comp. doador |
| HDM-PAMPA | Hexadecano | 100% n-hexadecano | n-Hexadecano | Igual | Nenhum |
| BM-PAMPA | Bio-mimético | 0,8% FC, 0,8% FE, 0,2% FS, 0,2% FI, 1% Colesterol | 1,7-Octadieno | Igual | 5% de DMSO em ambos os comp. |
| BBB-PAMPA | Barreira hematoencefálica | 2% extrato lipídico de cérebro de porco (FC, FE, FS, FI, FA, cerebrosídeos) | n-Dodecano | Igual | 0,5% de DMSO no comp. doador |
| DS-PAMPA | Gradiente duplo | 20% mistura de fosfolípidos (FC, FE, FS, FI, FA, triglicéridos) | n-Dodecano | Gradiente de pH | Surfactante no comp. aceitador, 0,5% de DMSO no comp. doador |

FC, Fosfatidilcolina; FE, Fosfatidiletanolamina; FS, Fosfatidilserina; FI, Fosfatidilinositol; FA, Ácido fosfatídico; DMSO, Dimetilsulfóxido

Especificamente, Double-Sink PAMPA (DS-PAMPA) é um excelente modelo para aproximar a permeação de moléculas no intestino. Este modelo distingue-se do modelo original pela introdução de dois tipos de gradientes: um gradiente de pH no compartimento doador e a presença de surfactantes em forma micelar no compartimento aceitador, advindo daí a sua designação de Double-Sink PAMPA. A introdução de um gradiente de pH no compartimento doador, em substituição das condições de iso-pH do modelo original, permitem uma melhor aproximação ao ambiente do TGI, onde existe uma variação de pH ao longo do TGI enquanto o pH da corrente sanguínea se mantém constante por ação de diversos tampões fisiológicos. Ao variar-se o pH do compartimento doador entre 3 e 10, por exemplo,

e mantendo o pH do compartimento aceitador constante a 7.4, obtém-se uma boa correlação com a configuração biológica, em que compostos ácidos fracos atravessam a membrana na sua forma não ionizada, e assim que contactam com a solução tamponada do compartimento aceitador, ionizam-se e permanecem nesse compartimento, não conseguindo retomar ao compartimento doador. O segundo gradiente é devido à utilização de *scavengers* químicos capazes de capturar compostos mais lipofílicos no compartimento doador, tornando assim a sua travessia unidirecional; *scavengers* semelhantes podem ser encontrados em condições biológicas, nomeadamente as diversas proteínas plasmáticas e a própria corrente sanguínea, com a sua constante diluição da concentração de fármaco, não permitindo assim que se desenvolva um equilíbrio entre o lúmen intestinal e a corrente sanguínea, mantendo um gradiente de concentração que favorece a absorção. Com a adição de surfactantes no compartimento doador, aumenta-se o volume de distribuição desse compartimento, simulando assim as condições *in vivo*. A presença deste gradiente possibilita também um menor tempo de duração do ensaio, permitindo assim testar um maior número de moléculas. A redução da quantidade de fármaco retido na membrana artificial também constitui uma vantagem desta técnica. Habitualmente recorre-se também a agitação individual em cada compartimento, aproximando ainda mais as condições obtidas com as encontradas *in vivo* [17, 20].

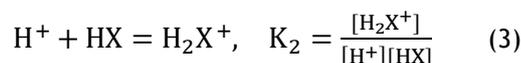
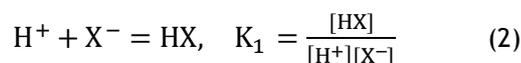
Este ensaio permite medir a permeabilidade, uma propriedade referente ao grau de passagem de um composto por uma membrana que separa dois compartimentos aquosos, de um lado para o outro [20]. O coeficiente de permeabilidade, ou a Permeabilidade efetiva (P_e) de uma molécula, pode assim ser considerado como a quantidade de um composto (moles), que atravessa uma dada secção da membrana (cm^2) numa determinada unidade de tempo (s) por uma unidade de concentração ($\text{mol} \cdot \text{cm}^{-3}$). Com isto, P_e possui as unidades $\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, e apresenta-se da seguinte forma [20]:

$$P_e^{(D \rightarrow A)} = -\frac{2,303 V_D}{A(t - \tau_{ss})} \left(\frac{1}{1 + R_a} \right) \log_{10} \left[-R_a + \left(\frac{1 + R_a}{1 - R} \right) \left(\frac{C_D(t)}{C_D(t=0)} \right) \right] \quad (1)$$

Na equação apresentada, A corresponde à área do filtro, t ao tempo, τ_{ss} ao tempo de equilíbrio, V_D ao volume no compartimento doador, $C_D(t)$ à concentração no tempo indicado, R ao fator de retenção e R_a ao rácio de assimetria do gradiente.

A permeabilidade de uma molécula encontra-se estreitamente relacionada com o pH a que ocorre a medição, devendo-se esta relação à ideia atualmente aceite sobre a teoria de partição de pH [17, 20, 21]. Esta considera que ocorre um favorecimento da permeação de compostos na sua forma não ionizada, obtendo-se desta forma valores de permeabilidade maiores quanto maior for a concentração de composto na sua forma não ionizada. A análise de gráficos que relacionem P_e com o pH a que esta foi medida, ao longo de diversos valores de pH, torna esta relação clara. As relações básicas entre o pH e a fração não ionizada da molécula podem ser descritas pelas equações de equilíbrio e pelas constantes de equilíbrio

(constantes de ionização). Considerando um composto anfotérico hipotético (X), com dois grupos ionizáveis, podemos escrever o rácio entre o total de composto e a quantidade de composto na sua forma não ionizada da seguinte forma [22, 23]:



$$\begin{aligned} [HX]_{TOT} &= [X^-] + [HX] + [H_2X^+] \\ &= \frac{[HX]}{[H^+]K_1} + [HX] + K_2[H^+][HX] \\ &= [HX] \left(\frac{1}{[H^+]K_1} + 1 + K_2[H^+] \right) \end{aligned} \quad (4)$$

$$\frac{[HX]_{TOT}}{[HX]} = 1 + 10^{+pH-\log K_1} + 10^{-pH+\log K_2} \quad (5)$$

A fração de composto na sua forma não ionizada (f_u) transforma-se assim no inverso da equação (5) obtida. As restantes equações relativas a outros tipos de compostos podem ser obtidas da mesma forma (Tabela 2).

Tabela 2 - Rácios entre a quantidade total e a quantidade não ionizada de compostos ionizáveis [23]

| Tipo | Expressões de equilíbrio | Constantes de equilíbrio | Rácio entre Composto total por quantidade não ionizada |
|------------|--|--------------------------|---|
| Ácido | $H^+ + A^- \rightleftharpoons HA$ | K_1 | $10^{-\log K_1 + pH + 1}$ |
| Di-ácido | $H^+ + A^{2-} \rightleftharpoons HA^-$ $H^+ + HA^- \rightleftharpoons H_2A$ | K_1 K_2 | $10^{-\log K_1 - \log K_2 + 2pH + 1} 10^{-\log K_2 + pH + 1}$ |
| Base | $H^+ + B \rightleftharpoons BH^+$ | K_1 | $10^{\log K_1 - pH + 1}$ |
| Di-base | $H^+ + B \rightleftharpoons BH^+$ $H^+ + BH^+ \rightleftharpoons BH_2^{2+}$ | K_1 K_2 | $10^{\log K_1 + \log K_2 - 2pH + 1} 10^{\log K_1 - pH + 1}$ |
| Anfotérico | $H^+ + X^- \rightleftharpoons HX$ $H^+ + HX \rightleftharpoons H_2X^+$ | K_1 K_2 | $10^{\log K_2 - pH + 1} 10^{-\log K_1 + pH + 1}$ |

Um fator que se deve ter em consideração em medições da permeabilidade é o efeito da camada de água estagnada (UWL), presente de cada lado da membrana artificial, que constitui uma outra importante fonte de resistência à passagem de moléculas de um lado da membrana para outro [20, 21]. Esta camada apresenta um limite claro com o resto da solução, e normalmente recorre-se a agitação para conseguir aproximar a espessura desta camada de água, à espessura da camada encontrada em condições *in vivo*, relatada entre 30

e 100 μm , conseguindo uma camada cada vez mais fina à medida que se aumenta a velocidade de agitação [24].

Ao considerarmos compostos hidrofílicos, apesar da existência da UWL, estes conseguem atravessá-la com facilidade, sendo a membrana artificial lipídica a principal resistência à passagem de moléculas de um compartimento para outro. Assim, o estudo da permeabilidade recai principalmente na capacidade da molécula em atravessar uma membrana, sendo este o passo limitante no processo. No entanto, ao considerarmos compostos mais lipofílicos, estes já demonstram dificuldade em atravessar a UWL, ao passo que não apresentam dificuldade em atravessar a membrana lipídica. Com isto, obtém-se um valor de permeabilidade que traduz principalmente a dificuldade da molécula em atravessar a UWL, sendo este o passo limitante [18]. Podemos considerar estas situações da seguinte forma, considerando as resistências aditivas, sendo estas o inverso da permeabilidade [23]:

$$\frac{1}{P_e} = \frac{1}{P_u^D} + \frac{1}{P_m} + \frac{1}{P_u^A} = \frac{1}{P_u} + \frac{1}{P_m} \quad (6)$$

Assim, P_e é a permeabilidade medida pelo ensaio, P_m é a permeabilidade "verdadeira" da membrana, e P_u é o coeficiente de permeabilidade obtido da UWL de ambos os lados da membrana (compartimento doador e aceitador). O valor de P_u é diretamente proporcional à difusibilidade aquosa, mas inversamente proporcional à espessura da UWL, ou seja, quanto maior a espessura da UWL, menor o valor de P_u obtido, e menor o valor obtido de P_e , podendo resultar em diversos compostos, que apesar de apresentarem diferentes capacidades de atravessar a membrana, apresentam o mesmo valor de P_e (semelhante a P_u) devido ao efeito da UWL. O mesmo fenómeno pode ser encontrado no mesmo composto, mas em medições a diferentes valores de pH. O coeficiente de permeabilidade da UWL pode ser apresentado da seguinte forma, com D_{aq} como difusibilidade aquosa e h_{aq} total como a espessura da UWL [23]:

$$P_u = \frac{D_{aq}}{h_{aq}^{TOT}} \quad (7)$$

A permeabilidade membranar (P_m), a permeabilidade do composto corrigida para o efeito da UWL, depende diretamente das suas constantes de ionização, ao que o valor máximo de P_m se dá a designação de permeabilidade intrínseca (P_0). A P_0 consiste então na permeabilidade apresentada pelo composto na sua forma não ionizada. A relação entre a P_m e P_0 pode ser apresentada da seguinte forma, com f_u como a fração de composto não ionizada [23]:

$$P_m = f_u P_0 \quad (8)$$

Desta forma, um composto hipotético com um grupo ionizável apresenta uma P_e que toma a forma (utilizando-se + para compostos ácidos e - para compostos básicos) [23]:

$$\frac{1}{P_e} = \frac{1}{P_u} + \frac{10^{\pm(\text{pH}-\text{pK}_a)+1}}{P_0} \quad (9)$$

Para se obter os valores de P_u e P_0 , recorre-se à análise do gráfico obtido das diversas medições de P_e e o pH a que ocorreram, de acordo com o tipo de molécula em causa. No caso de compostos lipofílicos (limitados pela UWL, $P_0 \geq P_u$) e ionizáveis, ou casos em que a UWL é considerável, a interceção entre a linha horizontal e o segmento diagonal ocorre a um pH chamado de $\text{pK}_a^{\text{flux}}$. Este valor apresenta-se inferior à verdadeira constante de ionização no caso de ácidos, e superior à verdadeira constante de ionização no caso de bases, e representa o ponto em que existe um contributo de 50% tanto da resistência da UWL como da membrana. Nestes casos, a diferença entre o verdadeiro pK_a do composto e o $\text{pK}_a^{\text{flux}}$ obtido é igual à diferença entre os logaritmos de P_u e P_0 , sendo esta a redução do valor de P_e resultante da UWL (alterando o sinal se se tratar de um composto ácido ou básico) [20]:

$$\log P_0 - \log P_u = \pm(\text{pK}_a - \text{pK}_a^{\text{flux}}) \quad (10)$$

No caso de o verdadeiro valor de pK_a não ser conhecido, recorre-se a processos de mínimos quadrados ou regressão não linear ponderada, utilizando softwares específicos.

Para compostos hidrofílicos, em que o passo limitante é o processo de travessia na membrana ($P_0 \ll P_u$) ou quando a UWL é insignificante, pode retirar-se da equação (9) o contributo da resistência da UWL.

Para compostos não ionizáveis os mesmos procedimentos para obter P_0 e P_u não podem ser empregues, requerendo estes normalmente a utilização de estimações da espessura UWL para compostos limitados pela UWL, ou utilizando o maior valor de P_e obtido a máxima agitação, para compostos limitados pela membrana [20-23, 25, 26].

PAMPA apresenta-se assim como um modelo dinâmico, capaz de processos de *binning* de moléculas de alta ou baixa permeabilidade, como de aproximações claras da permeabilidade jejunal [20]. Apesar de criticado, no sentido em que os seus resultados são de todo semelhantes com um simples ensaio de logD a pH 7.4 [27], pode vir a substituir as linhas celulares na previsão da permeabilidade de moléculas, principalmente quando se alia a informação da permeabilidade, ionização e solubilidade sobre as mesmas [18].

1.4. Redes neuronais artificias

Habitualmente, fenómenos físico-químicos de determinadas moléculas, como a permeabilidade, não derivam de uma propriedade apenas, existindo muitas vezes uma pluralidade de dimensões capaz de alterar a propriedade em estudo, cada uma delas com um determinado peso sobre esta [28]. Não obstante, inúmeras vezes estas relações entre diversos

fatores não possuem uma relação de linearidade com a resposta em causa, podendo também ocorrer interações entre estas [29]. Desta forma, torna-se muitas vezes uma tarefa árdua obter-se uma separação clara de planos na determinação da resposta obtida, requerendo muitas vezes não apenas uma variável, mas várias, e a utilização de fronteiras não lineares na modelização da resposta desejada [28].

As redes neuronais artificiais (ANNs) são atualmente uma excelente ferramenta de generalização e resolução dos problemas anteriormente expostos, sendo elas uma importante ferramenta de regressão não linear, reconhecendo padrões e realizando tarefas discriminatórias de uma forma não possível com análises lineares [28, 29]. Uma ANN é um modelo matemático similar e inspirado na biologia cerebral e na forma como esta transfere e modula informação. Assim, da mesma forma que o sistema nervoso biológico é constituído por unidades básicas (os neurónios), as ANNs são também constituídas por unidades de processamento básicas, os nodos ou neurónios. Estes por sua vez, encontram-se estreitamente interconectados entre si por um conjunto de ponderações (valores numéricos que ditam a natureza e a força de comunicação entre os neurónios) de forma análoga às conexões sinápticas (excitatórias ou inibitórias) encontradas no sistema nervoso [28, 29]. Os sinais gerados na ANN viajam tanto paralelamente como de forma seriada, ocorrendo conexão de um neurónio para diversos, recebendo este da mesma forma sinal de vários neurónios.

De uma forma semelhante com um neurónio biológico, que propaga o sinal quando um número suficiente de neurotransmissores ativou esse neurónio, um neurónio numa ANN recebe a soma matemática do produto das ponderações pelo sinal anterior enviado e ocorre propagação do sinal quando esta ultrapassa um certo limiar. No caso anterior, de uma resposta tipicamente "tudo ou nada", estamos perante uma função de transferência com limiar de ativação, sendo a função de transferência o protocolo de transformação dos sinais que o neurónio recebeu, modelando a resposta que irá enviar para o neurónio seguinte. Exemplo de outras funções de transferência são as funções lineares e as funções logarítmicas, operando estas num intervalo contínuo de valores [30].

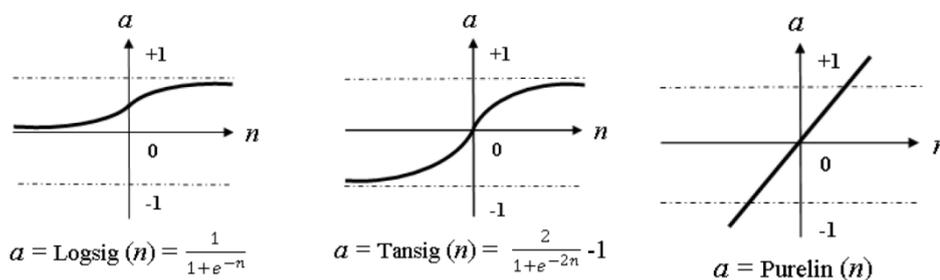


Figura 1 - Funções de transferência comumente utilizadas, da esquerda para a direita: sigmoide logarítmica, sigmoide tangencial e linear [30]

Apesar de existirem diversas funções de transferência possíveis entre as diversas comunicações entre neurónios, uma ANN não retira o seu poder computacional da complexidade da unidade básica, mas sim da complexidade e densidade das interconexões

existentes entre as unidades básicas, em que as diversas ponderações originam a memória do modelo, o ponto fulcral das ANNs [28].

De todas as possíveis organizações das ANNs em relação às suas unidades de processamento básico, as mais habituais são as *feed-forward (multilayer perceptron)*, constituídas por uma camada de neurónios onde as variáveis relacionadas com a resposta desejada dão entrada, chamada de camada de entrada (*input*), uma camada de saída (*output*) que retoma o resultado da ANN sobre a propriedade a prever e entre estas encontram-se as camadas ocultas de neurónios, que processam a informação num movimento unidirecional, em que o neurónio da primeira camada conecta com todos os neurónios da camada seguinte, e por aí adiante, até se atingir a camada de saída [28, 31]. Obviamente, a designação *feed-forward* resulta de como a informação é transportada na ANN, seguindo sempre para os neurónios de camadas posteriores. Assim, um qualquer neurónio soma todos os produtos dos sinais que lhe dão entrada pelas ponderações respetivas e devolve uma função (de transferência) escolhida desse valor somado.

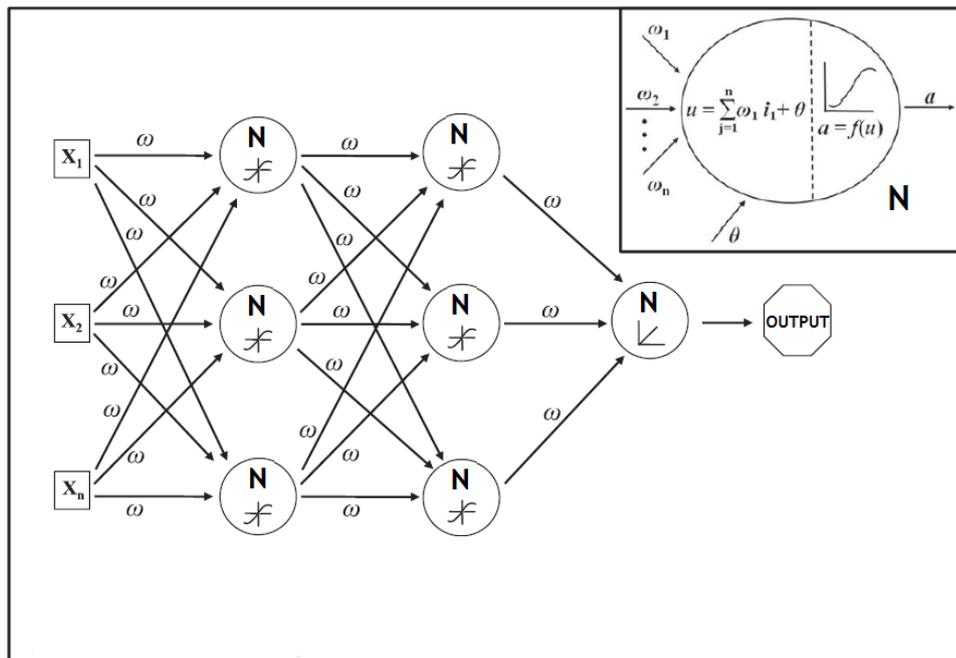


Figura 2 - Exemplo ilustrativo da organização de uma rede neuronal artificial, com x_n como variáveis de entrada, N como neurónios e ω como as ponderações [32]

Ao se introduzir informação numa ANN, e considerando uma atribuição inicial de pequenos valores aleatórios às ponderações entre neurónios, ir-se-á produzir uma predição errada da resposta desejada, sendo esta uma função dos *inputs*. A ANN tem assim que ser previamente treinada para produzir predições corretas, utilizando para isto um conjunto de exemplos com a resposta observada definida, chamados de casos, ao que a ANN irá aprender as relações entre as variáveis de entrada por experiência. Desta forma, ao apresentar-se à ANN variáveis de entrada acompanhadas da resposta verificada, através de um algoritmo de

aprendizagem, os valores numéricos das ponderações irão sofrer pequenos ajustes, até que se forme uma resposta que melhor se relacione com aquela inicialmente introduzida.

A quantidade de casos conhecidos que têm de ser fornecidos no processo de aprendizagem da ANN varia de acordo com a complexidade do problema em mãos e da disponibilidade dessa mesma informação, sendo que quanto maior for essa informação melhores modelos podem ser criados [31]. O mecanismo mais habitual de aprendizagem é o de retropropagação (*back-propagation*); de uma forma simples, após a apresentação da informação de entrada à ANN e geração da resposta prevista, é calculado o erro (habitualmente MSE ou RMSE) associado aos valores obtidos comparativamente com os valores fornecidos à ANN, sendo os valores das ponderações então ajustados de forma a minimizar esse erro obtido. Desta forma, o erro obtido é propagado para trás, ao que o ajuste causado nas ponderações irá produzir uma configuração (iteração) com um menor erro associado, ou seja, com uma maior capacidade de aproximar a resposta em causa [28, 29, 31, 33]. Habitualmente, o ajuste aplicado a uma ponderação específica é proporcional ao negativo da derivada da função objetivo (a função erro), provocando assim uma progressão dos ajustes de maneira a minimizar o erro [29, 34].

Apesar do erro obtido ser cada vez menor com cada série de ajustes, é necessário definir o ponto de paragem do processo de aprendizagem. Habitualmente, parar o processo de aprendizagem quando é obtido um erro de 0 é uma meta irrealista, preferindo-se assim muitas vezes terminar o processo de aprendizagem quando os ajustes efetuados nas ponderações produzem uma melhoria insignificante no erro. Um problema associado a este tipo de regressão linear baseado na aprendizagem de casos fornecidos é que pode ocorrer a situação de a ANN se tornar altamente especializada nos dados fornecidos, mas não consegue gerar boas correlações com outros dados fornecidos, ou seja, não consegue generalizar para novos dados (*overfitting*), sendo este o principal objetivo da construção de ANN.

Com isto, pode ser preferível a inclusão de um grupo diferente no processo de aprendizagem para além da informação de treino, ao que após cada ajuste das ponderações, a capacidade da ANN é testada neste grupo de dados (grupo de validação) não utilizado para treinar a ANN, ocorrendo interrupção do processo de aprendizagem quando ocorre uma excessiva especialização do modelo para o grupo de treino, mantendo assim a iteração com a melhor capacidade de generalizar as relações entre as variáveis de entrada e a resposta (*early-stopping*) [34-36].

A tarefa de encontrar a melhor configuração possível de variáveis de entrada, neurónios em cada camada oculta e o número destas é um tanto de tentativa e erro, e apesar de grande parte das relações entre sistemas biológicos serem passíveis de resolver com apenas uma camada oculta com um número variável de neurónios, deve proceder-se a uma vigorosa experimentação de diversas configurações, existindo também algumas regras normalmente aceites [33, 37].

O processo de aprendizagem ao ser sempre efetuado de forma a minimizar o erro obtido com um determinado conjunto de ponderações, um problema pode surgir: ao se

ajustar as ponderações pode ser encontrado um mínimo local nas funções derivadas utilizadas para minimizar o erro, de forma que ajustes posteriores implicam um aumento do erro associado, retomando as ponderações aos seus valores anteriores. Deste modo, um mínimo global não é atingido, ficando o processo de aprendizagem preso no mínimo local, e assim pode ser necessário realizar várias repetições da ANN para obter-se o mínimo global [28]. Uma outra forma de garantir que se obtém o menor erro possível é a utilização de um *momentum* no processo de aprendizagem, um valor numérico que catalisa as modificações efetuadas nas ponderações caso seja atingido um erro que não o menor possível, provocando paradoxalmente um aumento no erro para que possa ocorrer uma diminuição maior [31].

Apesar de apenas se referir o treino de ANN utilizando dados aos quais se conhece a resposta desejada, o chamado treino supervisionado, as ANN podem também ser utilizadas com dados não associados a respostas conhecidas, normalmente em processos de *clustering* ou organização de dados de forma automática pela ANN. O processo de treino contínuo de uma ANN já treinada, ou seja, de aprendizagem à medida que são apresentados novos dados é também possível, requerendo mecanismos capazes de proteger a memória previamente conseguida [28].

Um dos problemas normalmente associado com as ANNs é o *overfitting*, já anteriormente referido, que consiste na incapacidade do modelo em generalizar para dados externos, sacrificando esta capacidade pela especialização dos casos utilizados no treino. Para além da não inclusão de um grupo de validação, capaz de devolver a iteração com a melhor capacidade de generalização, processo chamado de *early-stopping*, o *overfitting* pode também ser causado pela inclusão de um número excessivo de neurónios ou um número de casos muito pequeno ou com ruído/valores incorretos no processo de aprendizagem [34]. Desta forma, pode ser favorável a utilização de ANN com menos neurónios e remover dimensões de entrada que apresentem pouca relevância para a modelização da resposta [37, 38].

Outra crítica normalmente feita às ANNs é o de tornarem extremamente difícil o estudo de como as variáveis se relacionam para gerar a resposta final pretendida, ganhando assim muitas vezes a designação de "*black-boxes*" [39]. No entanto, diversas metodologias têm sido propostas para demonstrar as relações entre as variáveis ou a importância relativa de cada variável para o modelo, com sucesso variável [40-45].

A validação do modelo pode também ser um problema, sendo este ponto normalmente resolvido com a introdução de um terceiro grupo de casos, não utilizado nem para a construção do modelo nem para a sua otimização, servindo assim como um grupo de validação externa, avaliando a robustez do modelo criado [31].

As ANNs têm vindo a ter um campo de aplicações cada vez maior na área das Ciências Naturais, desde a sua utilização para diagnósticos médicos e imagiologia, na previsão de eventos biológicos ou propriedades físico-químicas de compostos e no controlo e otimização de muitos processos industriais ligados à indústria farmacêutica, referindo apenas alguns deles [32, 46-51].

2. Objetivos

Neste estudo, pretende-se desenvolver um modelo computacional capaz de prever a P_0 de moléculas utilizando apenas descritores moleculares calculados *in silico*. O modelo será construído recorrendo a ANN, uma importante ferramenta na modelização de respostas biológicas. O modelo será construído utilizando 273 moléculas diferentes. Com estes objetivos em mente, pretende realizar-se as seguintes tarefas:

- Obter os dados necessários de diversas fontes, tanto em relação à variável a aproximar (logaritmo de P_0), como à recolha dos descritores moleculares que contêm a informação química necessária a aplicar;

- Reduzir eficazmente o número inicial de descritores que se obterá, removendo de uma forma lógica e justificada aqueles descritores que não contribuem com informação relevante para o modelo. Entre estes encontram-se os descritores moleculares não relacionados com a variável em estudo, os descritores correlacionados com outros descritores e os descritores sem variabilidade suficiente para distinguir entre diferentes moléculas.

- Procurar as configurações de redes neuronais que apresentem melhor capacidade para prever a P_0 , recorrendo a um grupo de validação externa para comprovar a capacidade de cada modelo construído. Recorrer-se-á às melhores configurações encontradas para originarem o modelo final de previsão.

- Demonstrar a capacidade do modelo em aproximar a P_0 . Utilizar o modelo construído e mostrar a sua aplicabilidade em relacionar os resultados obtidos com a %HIA, verificando se o modelo se pode tornar uma ferramenta útil na procura de moléculas promissoras em termos de absorção intestinal.

- Propor-se melhorias ao modelo construído, possíveis críticas e comentários.

Com este modelo é esperado dar-se uma contribuição positiva na busca incessante de novos e melhores agentes terapêuticos, de forma a tornar mais confiável a escolha das moléculas a utilizar em etapas posteriores de programas de desenvolvimento de novos fármacos.

3. Metodologia /Materiais e métodos

3.1. Recolha dos dados

Recolheu-se inicialmente o valor de P_0 , ou o seu logaritmo, de 273 moléculas diferentes, obtido através do ensaio *in vitro* DS-PAMPA, de diversos estudos anteriores [20, 22, 24, 26, 52]. As diversas moléculas recolhidas são na sua maioria agentes terapêuticos utilizados atualmente e abrangem diversos grupos terapêuticos, sendo bastante heterogéneas entre si a respeito do tamanho, peso, forma, constituição química e características elétricas.

Os valores de P_e , dos quais se deriva P_0 , foram obtidos através de ensaios realizados no mesmo sistema comercial, o PAMPA *evolution instrument* da *pION INC*. Este sistema utiliza uma sandwich constituída por uma placa de microtitulação com 96 poços (*pION*, PN100611) e uma placa de filtro com 96 poços (*Milipore*, IPVH), formando, respetivamente, os compartimentos aceitador e doador, estando estes separados por um microfiltro em disco de 125 μm (poros de 0,45 nm), impregnados numa solução de n-dodecano a 20% (m/v) com uma mistura de fosfolípidos (lecitina) (*pION*, PN110669). As amostras de diferentes compostos são introduzidas nos compartimentos doadores em pequenas alíquotas de solução DMSO padronizada e/ou solução tampão. O pH presente na solução do compartimento dador é variável utilizando um tampão universal com NaOH (*pION INC*, PN100621), e a solução presente no compartimento aceitador era de pH constante a 7,4, contendo também uma mistura de surfactantes (*pION INC*, PN110139). Foi utilizada agitação em cada poço individual utilizando a *pION Gut Boxtm* (*pION*, PN110205), servindo também para controlar o ambiente, incubando a sandwich formada a uma temperatura de aproximadamente $25 \pm 1^\circ\text{C}$ durante um certo intervalo de tempo numa atmosfera saturada de humidade e livre de oxigénio e dióxido de carbono. A agitação era calibrada para a espessura esperada da UWL no TGI, utilizando algumas moléculas como controlos. A P_e era calculada como mostrado anteriormente, à exceção de se multiplicar a área do filtro pela porosidade aparente, permitindo que a espessura da UWL em diferentes ensaios se encontre a uma escala comparável quando são utilizados filtros com diferentes porosidades. A obtenção do valor de P_0 a partir das medições individuais de P_e a diversos valores de pH foi realizada utilizando as relações apresentadas anteriormente, recorrendo ao PAMPA *Evolution Software*.

No caso de moléculas não ionizáveis e muito lipofílicas o valor de P_0 não consegue ser calculado, utilizando-se assim o maior valor obtido com a maior agitação possível.

Ao se recolher valores de P_0 obtidos com o mesmo equipamento comercial e constituintes, aliado ao facto de este valor ser corrigido para o efeito da UWL, a variabilidade dos dados é reduzida, um requisito importante para a construção de bons modelos preditivos [53].

Não foram incluídos valores obtidos em condições de cossolvência uma vez que os dados obtidos quando se adicionam cossolventes no compartimento doador (para melhorar a solubilidade de compostos pouco solúveis) originam menores valores que aqueles obtidos em condições de não cossolvência [20, 54]. Não foram também incluídos valores de compostos constituídos por mais que uma molécula ou que possuíssem mais de 150 átomos na sua constituição, por limitações dos softwares utilizados para o cálculo dos descritores moleculares.

Os valores de P_0 recolhidos foram então transformados no logaritmo (aqueles que ainda não se encontravam logaritmizados), de forma a reduzir a grande amplitude em que os dados se distribuem (10^{-8} até 10^2 cm/s), facilitando o manuseio dos dados [18]. As moléculas utilizadas e os respetivos valores de P_0 encontram-se em anexo (Anexo I).

3.2. Cálculo *in silico* dos descritores moleculares

Para o cálculo dos descritores moleculares a utilizar obteve-se primeiro a notação SMILES (*Simplified Molecular-Input Line-Entry System*) isomérica (canónica no caso desta última não existir) de cada molécula utilizada na base de dados online *Pubmed Compound* (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). A notação SMILES corresponde a uma representação unidimensional da constituição e organização atómica das moléculas, em que a representação isomérica inclui informação sobre a configuração de centros tetraédricos e geometria de ligações duplas, ao passo que a representação canónica não.

A notação SMILES é passível de ser traduzida em representações bidimensionais e tridimensionais das moléculas correspondentes quando são empregues softwares específicos. Utilizando as notações SMILES obtidas foram calculados um total de 231 descritores químicos para cada composto: 8 descritores moleculares, 48 descritores constitucionais, 73 descritores topológicos, 22 descritores geométricos, 47 índices de informação e 33 descritores WHIM (*Weighted Holistic Invariant Molecular*).

Para o cálculo das constantes de ionização ($pK_{a \text{ acid}}$ e $pK_{a \text{ base}}$) e da lipofilicidade ($\log P$) utilizou-se o software ChemSketch V12 com o módulo PhysChem, utilizando o Pharma algorithm [55]. Quando o composto não continha um grupo ácido ionizável ou o valor da constante de ionização $pK_{a \text{ acid}}$ era superior a 14, um valor de 15 era atribuído. Quando o composto não continha um grupo básico ionizável ou o valor da constante de ionização $pK_{a \text{ base}}$ era inferior a 0, um valor de -1 era atribuído. Para o cálculo dos restantes descritores foi utilizado o software online E-Dragon 1.0 [56], disponível em <http://www.vcclab.org/lab/edragon/>, utilizando CORINA [57] para converter a notação SMILES em representações tridimensionais das moléculas.

Os descritores calculados *in silico* contêm a informação química das moléculas traduzida em valores numéricos, através de processos lógicos e matemáticos, de forma que se obtém informação sobre a ionização, lipofilicidade, tamanho, forma, geometria, constituição e localização atómica e de ligações, características elétricas e topologia de superfície [58, 59].

3.3. Redução inicial do número de descritores moleculares

De forma a produzir um bom modelo QSAR/QSPR devem ser utilizados os descritores que melhor se correlacionem com a característica que se espera prever. Ao se incluir inicialmente um grande número de descritores aumenta-se a probabilidade de se encontrarem os melhores descritores para o modelo. No entanto, também se incluem muitos descritores sem relevância para o modelo, ou seja, sem impacto na modelização da resposta.

De forma a garantir que o modelo é construído apenas com descritores mais relevantes, realizou-se uma redução do número inicialmente utilizado, de forma a diminuir a probabilidade de se incluírem descritores no modelo final que: não contêm informação relacionada com a característica em estudo, não possuindo assim impacto no modelo; a informação do descritor já está contida noutra descritor, e assim não adiciona qualquer tipo

de informação única ao modelo; o descritor em causa não possui uma variabilidade suficiente para conseguir distinguir entre as diferentes moléculas utilizadas, não contendo assim informação discriminatória [53].

Desta forma, procedeu-se à redução do número de descritores utilizados, dividindo-se este processo em dois passos. O passo inicial consiste na utilização do método proposto por Tetko [60], disponível online em <http://www.vcclab.org/lab/ufs/>. Com este software torna-se possível a remoção de descritores com variabilidade insuficiente ou descritores relacionados entre si por multicolinearidade. Um valor de 0,01 foi selecionado como mínimo desvio padrão necessário para o descritor ser usado, e um valor de 0,9 foi selecionado como máximo de múltipla correlação entre outros descritores.

3.4. Redução final do número de descritores moleculares

O passo final de redução do número de descritores utilizados envolve a construção e otimização de redes neuronais artificiais. Com este passo pretende eliminar-se aqueles descritores que não se relacionem com a característica a prever, reduzindo assim o ruído introduzido no modelo preditivo final, melhorando a robustez deste.

Para isto, os dados foram inicialmente divididos de forma aleatória em 3 grupos diferentes: grupo de treino (75% dos dados, 206 moléculas, sendo este grupo utilizado para treinar a ANN), grupo de validação (15% dos dados, 40 moléculas, sendo este grupo utilizado durante o treino para terminar o processo de aprendizagem quando o modelo apresenta o melhor perfil preditivo - *early stop* - e evitar o *overfitting* dos dados, funcionando como um grupo de validação interna) e grupo de teste (10% dos dados, 27 moléculas, não sendo este grupo utilizado na construção nem na otimização das redes neuronais, avaliando a capacidade preditiva destas, funcionando como um grupo de validação externa). Os dados foram também normalizados entre -1 e 1 utilizando a seguinte expressão, de forma a se adequarem às funções de transferência utilizadas e possibilitar o cálculo da relevância (ou importância) de cada descritor para o modelo, homogeneizando as diferenças nas proporcionalidades entre as variáveis [39]:

$$X'_n = -1 + 2 \times \frac{X_n - X_{\min}}{X_{\max} - X_{\min}} \quad (11)$$

Estes três grupos foram então utilizados em ANN do tipo *feed-forward backpropagation*, utilizando o software de construção e otimização MATLAB 2011b [61]. As redes neuronais construídas possuíam a função de transferência "*tansig*" entre a camada de entrada e as camadas ocultas e a função de transferência "*purelin*" entre a última camada oculta e a camada de saída.

Foi utilizado o algoritmo *Levenberg-Marquardt* como algoritmo de aprendizagem e os seguintes critérios de interrupção do processo de aprendizagem: ser efetuado um total de 500 iterações (permitindo total liberdade de aprendizagem), atingir-se um gradiente mínimo de

10^{-5} (indicando reajustes mínimos nos parâmetros durante o processo de aprendizagem) e atingir-se um máximo valor de *momentum* de 10^{10} (indicando que foi atingido um mínimo global na função objetivo do processo de aprendizagem). O parâmetro *momentum* era iniciado a 0,001 e sofria aumentos ou reduções em 10 magnitudes. Todos os outros parâmetros foram mantidos em predefinição do MATLAB.

No final do processo de aprendizagem mantinha-se a iteração que originou o menor valor de MSE (erro quadrático médio) do grupo de validação, indicando a seleção de um modelo com boas capacidades de generalização (*early-stopping*). Todas as redes neuronais construídas eram repetidas 50 vezes com valores iniciais aleatórios, garantido a não convergência dos resultados finais, mantendo aquela que apresentava um menor MSE do grupo de validação. De forma a automatizar o processo de construção, treino e seleção das melhores redes neuronais, foi programada uma função no MATLAB, retomando automaticamente após o período de treino aquela com melhor perfil.

Com isto, construíram-se redes neuronais com uma camada oculta e três neurónios nesta ($n-3-1$) para grupos aleatórios de 10 ou 11 descritores nos quais se incluía uma variável aleatória no processo de aprendizagem. A configuração $n-3-1$ foi escolhida por comprometer simplicidade e capacidade preditiva, possibilitando de forma rápida o cálculo da relevância de cada descritor.

Após otimização das redes neuronais, era testado a importância relativa de cada variável para os valores de saída, eliminando aqueles descritores com importância igual ou inferior à importância apresentada pela variável aleatória, indicando informação não relacionada com a variável em estudo. De forma a possibilitar o cálculo da importância relativa foi utilizada o método *Overall Connection Weight* (OCW) [41], programando uma função no MATLAB para a automatização deste processo.

Este método utiliza as ponderações de conexão entre neurónios para prever a importância de uma variável para a variável final, somando o impacto dessa variável ao longo de todos os possíveis caminhos até ao neurónio de saída. Visto cada caminho possuir um impacto positivo ou negativo com a variável final, o impacto final apresenta-se como a soma aritmética de cada um, atentando ao sentido desta associação. A expressão seguinte exemplifica a importância da variável i para a variável final o , com $W_{i,j}$ a representar as ponderações entre a camada de entrada e a camada oculta, e $W_{j,o}$ a representar as ponderações entre a camada oculta e a camada de saída:

$$\text{IMP}(i, o) = \sum_{j=1}^n (W_{i,j}) \times (W_{j,o}) \quad (12)$$

Após a remoção dos descritores não relacionados com a resposta nos diversos grupos, os restantes descritores foram utilizados para a construção de outra ANN, idêntica às anteriores. Após a otimização desta, é calculada a importância relativa de cada descritor da mesma forma, e elimina-se o descritor que apresenta menor relevância, construindo e otimizando de seguida uma nova ANN, com $n-1$ descritores na camada de entrada. Este

processo é repetido até se obter uma degradação visível do MSE do grupo de validação, selecionando os descritores utilizados para a construção dos modelos finais.

3.5. Construção dos modelos preditivos

De forma a encontrar-se a configuração com a melhor capacidade preditiva, diferentes redes neuronais foram construídas com os descritores que resultaram do processo de redução. As redes construídas variavam no número de camadas ocultas, entre 1 ou 2, e no número de neurónios presentes em cada camada, entre 1 ou 10.

Apesar de apenas uma camada ser normalmente suficiente para prever um grande número de relações biológicas, um maior número de camadas ocultas pode aumentar a robustez do modelo preditivo. As funções de transferência e os parâmetros de aprendizagem foram mantidos idênticos aos utilizados anteriormente.

De entre as redes neuronais construídas foram selecionadas como melhores modelos as que apresentassem um melhor perfil preditivo do grupo de teste, visto este funcionar como validação externa devido a não ser incluído nem no processo de aprendizagem nem no processo de otimização.

3.6. Análise estatística

Como comparadores entre os diferentes modelos finais construídos, foram utilizados alguns parâmetros estatísticos entre o valor observado e o valor previsto pelo modelo em causa: RMSE (raiz do erro quadrático médio), ME (erro médio), Corr (índice de correlação de *Pearson*) e a percentagem de valores previstos num intervalo de ± 1 do logaritmo de P_0 . Estes parâmetros estatísticos foram calculados para o grupo de treino, grupo de validação, grupo de teste e para o total das 273 moléculas utilizadas.

O RMSE e ME são indicativos da precisão do modelo, enquanto o índice de correlação mostra a relação estatística dos resultados obtidos com os valores observados [62]. O intervalo $\pm 1 \log(P_0)$ funciona como um intervalo de confiança, indicando a percentagem de valores que foram previstos numa magnitude até 10 vezes menor ou maior. Para automatização da análise estatística dos modelos finais, foi programada uma função no MATLAB, retomando automaticamente todos os parâmetros referidos anteriormente.

3.7. Aplicabilidade do modelo

Como referido anteriormente, os valores de P_0 previstos por este modelo indicam a permeabilidade máxima do composto na sua forma não ionizada em DS-PAMPA, corrigido para o efeito da UWL, focando assim apenas a capacidade do composto em atravessar membranas lipídicas.

Testou-se assim por fim, a utilidade do modelo construído em relacionar a %HIA de 65 moléculas, retiradas de estudos anteriores [63]. Desta forma, estudou-se as relações existentes entre os valores do logaritmo da P_0 e os logaritmos de P_m com a %HIA das moléculas

já indicadas. De forma a conseguir-se calcular as P_m , as moléculas utilizadas foram classificadas, de acordo com as constantes de ionização calculadas com o software anteriormente referido, em compostos: ácidos, di-ácidos, bases, di-bases, anfotérico e não ionizável, aplicando a equação 8.

O valor de f_u (fração não ionizada) é obtido como mostrado anteriormente (Tabela 2) e o valor de P_0 obtém-se recorrendo ao modelo aqui proposto. A equação mostra claramente a dependência da capacidade das moléculas em atravessar membranas lipídicas com a quantidade de composto na sua forma não ionizada.

Assim, apesar de algumas moléculas apresentarem um grande valor de P_0 , o valor de P_m pode ser muito inferior a este caso a molécula se apresente maioritariamente ionizada ao pH definido. As P_m foram calculadas a diferentes valores de pH: 5.5, 6.5 e 7.4, cobrindo assim o intervalo de pH entre 5 e 8 encontrado no intestino delgado, como referido anteriormente.

Foram utilizadas duas formas diferentes de relacionar a P_m com a %HIA: uma metodologia em que se utiliza o logaritmo do maior valor obtido de P_m nos diferentes valores de pH, e o logaritmo da soma das diferentes P_m nos diferentes valores de pH [20].

4. Resultados

4.1. Redução do número de descritores moleculares

A redução do número de descritores a usar no modelo preditivo final foi efetuada como referido anteriormente, removendo-se descritores não relacionados com a variável em estudo, descritores cuja informação já está contida noutros descritores e descritores cuja ausência de variabilidade nos dados não permite distinguir entre as diferentes moléculas, não contendo assim informação discriminatória.

A fase inicial de redução dos descritores foi efetuada utilizando o método *Unsupervised Forward Selection*, tendo-se eliminado um total de 190 descritores (4 descritores por não apresentarem um valor mínimo de desvio padrão e 186 descritores por apresentarem múltiplas correlações com outros descritores), restando assim 41 descritores com informação molecular única e não redundante, havendo um compromisso entre o número de descritores ainda disponíveis para a construção do modelo e a informação ainda disponível nestes.

As seguintes fases de redução do número de descritores foram realizadas em redes neuronais com três neurónios numa única camada oculta. Esta configuração foi escolhida de forma a garantir a possibilidade de calcular a relevância relativa de cada descritor para a variável em estudo, bem como por simplicidade e capacidade preditiva razoável. Os 41 descritores foram então divididos aleatoriamente em 4 grupos de descritores (cada grupo com 10 ou 11 descritores) e adicionada uma variável aleatória a cada grupo, funcionando como um controlo negativo. Desta forma, utilizando o método de OCW para obter as relevâncias relativas dos descritores para a variável em estudo, foi possível remover-se 9 descritores que

não apresentavam relevância superior às das variáveis aleatórias incluídas em cada grupo respectivo, restando assim 32 descritores.

A última fase de redução de descritores envolvia um processo sistemático de remoção dos descritores com menor relevância para o modelo, eliminando-se um descritor e construindo uma nova ANN com um número inferior de descritores (n-1), repetindo este processo até ocorrer uma degradação visível do MSE do grupo de validação. Uma degradação da capacidade preditiva do modelo indica que foi retirada informação necessária ao modelo, não sendo assim possível uma previsão de boa qualidade. Desta forma, torna-se importante interromper o processo de remoção de descritores quando apenas restam aqueles com maior impacto para o modelo. Ao se repetir cada ANN construída 50 vezes, garante-se que é escolhida a melhor relação possível entre variáveis, garantido uma boa capacidade de aprendizagem do modelo e uma boa distinção entre as variáveis mais importantes para o modelo daqueles menos importantes. Com isto, foram eliminados 18 descritores que apresentavam pequena relevância para a resposta final, finalizando-se o processo de redução de descritores moleculares com 13 descritores considerados relevantes. Estes descritores foram utilizados na construção dos modelos finais e encontram-se na tabela 3. O processo sistemático de eliminação de descritores encontra-se esquematizado na figura 3. Importante notar a redução global do MSE do grupo de validação, ainda que algumas degradações ocorram pontualmente.

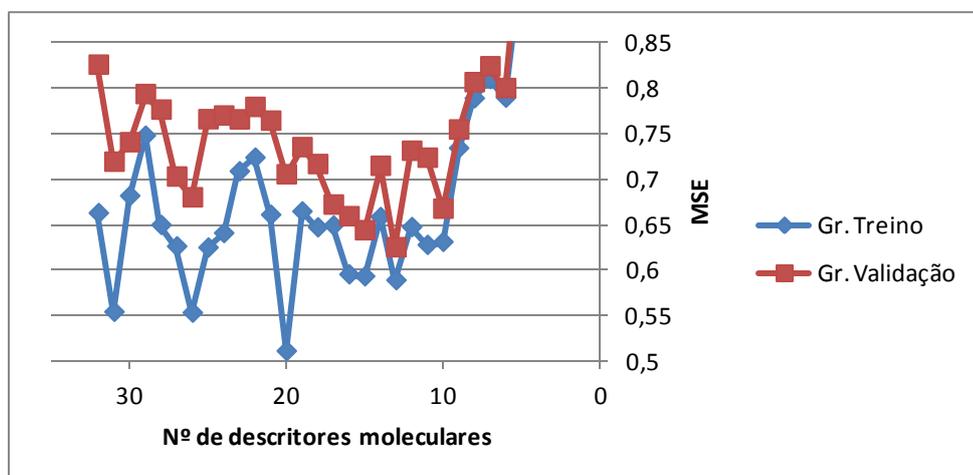


Figura 3 - Gráfico do processo de redução de descritores moleculares, mostrando o MSE obtido utilizando o número de descritores correspondente

Tabela 3 - Descrição dos 13 descritores moleculares utilizados na construção dos modelos

| Descritor molecular | Descrição | Descritor molecular | Descrição |
|---------------------|--|---------------------|--------------------------------------|
| nF | Número de átomos de fluor na molécula | MEcc | Molecular eccentricity |
| HOMA | Harmonic Oscillator Model of Aromaticity | SPH | Spherosity |
| HOMT | HOMA Total | Lop | Lopping centric index |
| PW5 | Path/walk 5 - Randic shape index | Hy | Hydrophilicity index |
| BAC | Balaban centric index | Wap | All-path Wiener index |
| pKa _{acid} | pKa do grupo ácido mais forte | logP | Coeficiente de partição octanol:água |
| pKa _{base} | pKa do grupo básico mais forte | | |

4.2. Construção dos modelos finais

De forma a encontrar as configurações das redes neuronais que melhor conseguissem prever a resposta em causa, foram testadas diversas redes neuronais, variando estas no número de camadas ocultas e no número de neurónios, utilizando os 13 descritores obtidos nos passos anteriores. Ao variar o número de camadas ocultas entre uma ou duas, e o número possível de neurónios em cada camada entre 1 ou 10, obtém-se assim 110 configurações possíveis diferentes. Apesar da metodologia utilizada para encontrar as melhores configurações ser um tanto "à força bruta", garante-se que várias configurações são testadas, escolhendo entre as construídas aquelas com um melhor perfil preditivo em termos de RMSE, correlação e percentagem dentro de $\log_{\pm 1}$ do grupo de validação externa (grupo de teste). As restantes definições das redes neuronais foram as mesmas das já utilizadas.

Assim, são apresentadas na tabela 4 as seis configurações com melhor performance. As redes neuronais construídas apresentam uma boa capacidade preditiva nos três grupos. Torna-se importante a seleção de moléculas não utilizadas no processo de aprendizagem e otimização das redes neuronais para avaliar a capacidade geral do modelo para prever a variável em estudo, validando assim os resultados obtidos [64]. A utilização do grupo de treino ou do grupo de validação para comparar entre as diversas redes neuronais poderia reduzir a capacidade destas em prever eficazmente moléculas que não as incluídas nos processos de construção, originando um modelo com pouca aplicabilidade [64].

Tabela 4 - Avaliação estatística dos 6 melhores modelos construídos, para o grupo de treino, de validação, de teste e do total dos dados utilizados

| Rede | Grupo | RMSE | ME | Corr | % Intervalo |
|-----------|-----------|-------|--------|-------|-------------|
| 13-4-5-1 | Treino | 0,645 | -0,002 | 0,964 | 88,350 |
| | Validação | 0,702 | 0,258 | 0,969 | 85,000 |
| | Teste | 0,689 | -0,112 | 0,939 | 92,593 |
| | Total | 0,658 | 0,025 | 0,963 | 88,278 |
| 13-5-2-1 | Treino | 0,582 | -0,001 | 0,971 | 91,262 |
| | Validação | 0,697 | 0,096 | 0,964 | 87,500 |
| | Teste | 0,777 | -0,205 | 0,924 | 88,889 |
| | Total | 0,622 | -0,007 | 0,967 | 90,476 |
| 13-7-10-1 | Treino | 0,721 | -0,013 | 0,955 | 82,524 |
| | Validação | 1,146 | 0,170 | 0,901 | 70,000 |
| | Teste | 0,788 | -0,224 | 0,923 | 88,889 |
| | Total | 0,804 | -0,007 | 0,943 | 81,319 |
| 13-3-5-1 | Treino | 0,689 | -0,050 | 0,959 | 88,835 |
| | Validação | 0,876 | -0,025 | 0,946 | 72,500 |
| | Teste | 0,826 | -0,425 | 0,967 | 81,481 |
| | Total | 0,734 | -0,083 | 0,955 | 85,714 |
| 13-8-8-1 | Treino | 0,537 | -0,011 | 0,975 | 92,718 |
| | Validação | 1,028 | 0,027 | 0,926 | 75,000 |
| | Teste | 0,813 | -0,529 | 0,954 | 85,185 |
| | Total | 0,662 | -0,057 | 0,962 | 89,377 |
| 13-5-4-1 | Treino | 0,680 | 0,019 | 0,960 | 86,408 |
| | Validação | 0,831 | -0,039 | 0,949 | 72,500 |
| | Teste | 0,723 | -0,320 | 0,948 | 77,778 |
| | Total | 0,708 | -0,023 | 0,957 | 83,516 |

A capacidade preditiva das redes neuronais apresentadas é semelhante, e observa-se que não ocorreu *overfitting* dos dados, visto que o erro dos diversos grupos é semelhantes. Apesar de bons modelos individuais, obtém-se uma melhoria acentuada na capacidade preditiva do modelo final ao utilizar-se vários modelos simultaneamente, recorrendo por exemplo à média aritmética dos resultados obtidos em cada modelo individual [65, 66]. Desta forma, possíveis ruídos nas respostas das redes neuronais são contrabalançados pelos ruídos de outras, originando uma melhor capacidade preditiva. Desta forma, recorreu-se às seis redes neuronais anteriormente apresentadas para a construção do modelo final, sendo de uma forma simples:

$$OUT_{\text{final}} = \frac{\sum_{n=1}^6 OUT_n}{6} \quad (13)$$

Na tabela 5 apresenta-se a capacidade preditiva do modelo final em aproximar o logaritmo da P_0 dos compostos, mostrando uma clara melhoria relativamente a qualquer ANN construída individualmente. Na figura 4 mostra-se a relação entre os valores observados de P_0

e os valores calculados de P_0 utilizando o modelo final, baseado apenas em descritores calculados *in silico*.

Tabela 5 - Avaliação estatística da média dos 6 melhores modelos, para o grupo de treino, de validação, de teste e do total dos dados utilizados

| Modelo | Grupo | RMSE | ME | Corr | % Intervalo |
|--------------|-----------|----------|----------|----------|-------------|
| Média de ANN | Treino | 0,556312 | -0,00954 | 0,973764 | 92,71845 |
| | Validação | 0,678733 | 0,080902 | 0,967447 | 87,5 |
| | Teste | 0,587166 | -0,30265 | 0,978117 | 92,59259 |
| | Total | 0,5789 | -0,02528 | 0,971919 | 91,94139 |

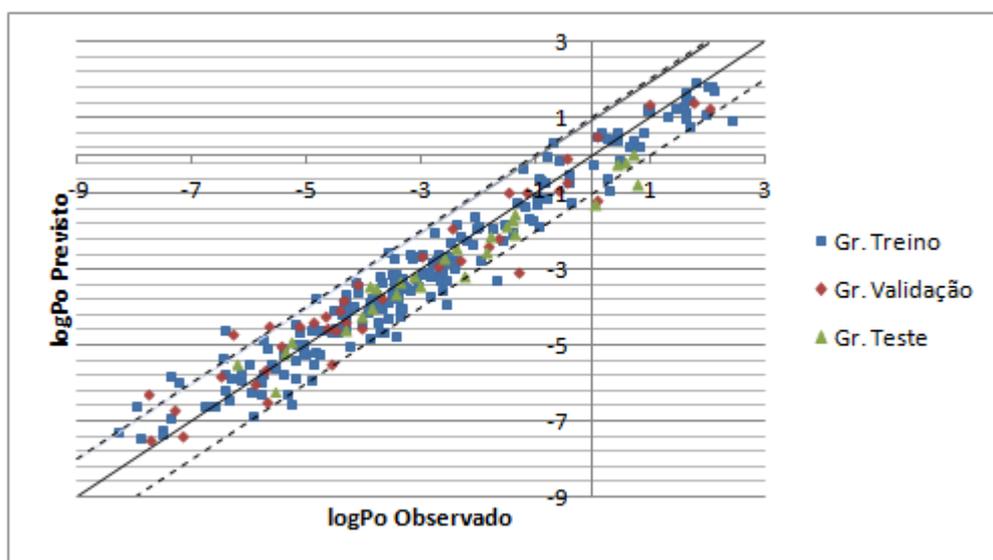


Figura 4 - Representação gráfica dos resultados obtidos com o modelo final, com a linha contínua a mostrar uma correlação perfeita e as linhas tracejadas o intervalo de $\pm 1 \log P_0$.

4.3. Aplicabilidade do modelo

Como referido anteriormente, P_0 corresponde à permeabilidade máxima do composto, na sua forma não ionizada, corrigindo o efeito deletério da UWL. De forma a mostrar a utilidade de se obter o valor da P_0 para diversas moléculas sem a necessidade de realizar o ensaio *in vitro*, usando apenas descritores moleculares calculados *in silico*, recorreu-se à metodologia apresentada.

De forma simples, estudou-se as relações existentes entre o logaritmo da P_0 e o logaritmo do maior valor de P_m ou da soma dos valores de P_m , a pH de 5.5, 6.5 e 7.4, com a %HIA. A %HIA representa um ponto fulcral no desenvolvimento de novas entidades terapêuticas, e apesar do modelo proposto não possuir capacidade, inevitavelmente, de distinguir entre algumas moléculas, devido a variáveis não estudadas pelo modelo *in vitro* (caso de absorção facilitada ou efluxo de alguns fármacos por transportadores na parede

intestinal), uma boa capacidade discriminatória entre moléculas promissoras ou não pode ser atingida.

Assim, utilizaram-se os valores de %HIA de algumas moléculas, algumas delas utilizadas na construção, otimização ou validação das ANNs utilizadas [63], e, recolhendo os descritores moleculares referidos anteriormente e calculando a média dos resultados obtidos pelas diferentes ANNs utilizadas, analisou-se os resultados. A P_m a diferentes valores de pH foi obtida utilizando as equações mostradas anteriormente, com as constantes de ionização obtidas com o mesmo software utilizado. Foram utilizadas um máximo de duas constantes de ionização.

Em anexo (Anexo II) apresentam-se as moléculas utilizadas e os valores de %HIA referidos, bem como a classificação atribuída a cada molécula e o valor de P_0 calculado e das constantes de ionização utilizadas para o cálculo da P_m . A figura 5 mostra então as relações obtidas utilizando o logaritmo da P_0 , o logaritmo do maior valor de P_m e o logaritmo da soma das P_m .

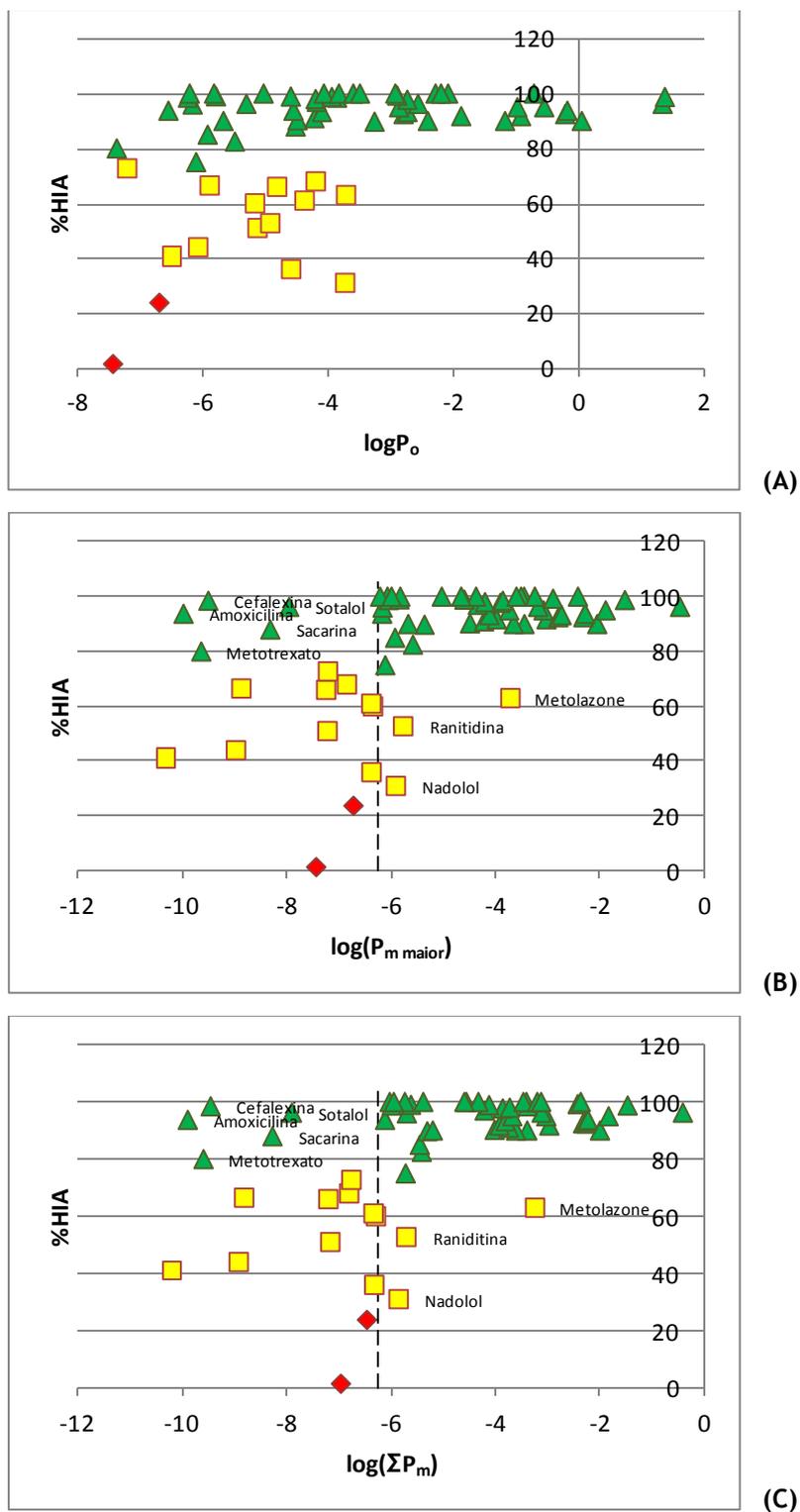


Figura 5 - Representação gráfica dos resultados obtidos na aplicabilidade do modelo, com (A) $\log P_0$ vs %HIA, (B) $\log(P_{m \text{ maior}})$ vs %HIA e (C) $\log(\Sigma P_m)$ vs %HIA, em que pontos triangulares representam uma %HIA superior ou igual a 75%, os quadrados e losangos representam uma %HIA inferior a 75% e a linha tracejada representa o *cutoff* adotado de -6.25 unidades logarítmicas

Apesar de não existir uma relação clara entre os valores utilizados e a %HIA das moléculas, principalmente no primeiro caso, pode observar-se um ponto claro de separação entre moléculas com uma %HIA superior ou igual a 75% e moléculas com uma %HIA inferior a

75%. Este ponto de separação encontra-se apenas quando se utiliza os valores de P_m , tanto o logaritmo do maior valor ou o logaritmo da soma das diferentes P_m calculadas, sendo este valor de aproximadamente -6.25 unidades logarítmicas.

Utilizando este ponto como *cutoff*, obtém-se a mesma capacidade de distinção em ambos os casos, em que 45 de 50 moléculas são corretamente categorizadas como de elevada permeação, e 12 de 15 moléculas são corretamente categorizadas como de baixa permeação. Assim, obtém-se um total de 90% dos valores corretamente categorizados como altamente permeáveis (10% dos valores são erradamente categorizados como fracamente permeáveis) e 80% dos valores correntemente categorizados como fracamente permeáveis (20% categorizados erradamente como altamente permeáveis), produzindo um total de 87.7% dos dados corretamente categorizados. A tabela 6 apresenta um resumo dos resultados obtidos.

Tabela 6 - Resumo dos resultados obtidos na exploração da aplicabilidade do modelo

| Obs vs Pred | Alto | | Baixo | |
|-------------|-------|-------------|-------|--|
| Alto | 45 | | 3 | |
| Baixo | 5 | | 12 | |
| % Correto | 87,69 | % Incorreto | 12,31 | |

5. Discussão

5.1. Construção dos modelos e validação

A P_0 representa a máxima permeabilidade que um composto pode apresentar, corrigida para o efeito da UWL, ou seja, a permeabilidade que o composto apresenta na sua forma não ionizada. A fração não ionizada do composto presente a um determinado pH encontra-se relacionada com as equações de equilíbrio regidas pelas constantes de ionização desse composto.

Como referido anteriormente, os valores de P_0 são conseguidos através da análise dos valores de P_e obtidos no ensaio *in vitro* DS-PAMPA para esse composto, recorrendo ao método $pK_{a_{flux}}$. Ao ter-se utilizado um vasto número de compostos na construção do modelo de previsão da P_0 obtida em DS-PAMPA, bem como o facto de estes serem heterogéneos entre si, garante uma boa aplicabilidade do modelo obtido. Visto recorrer-se à utilização de um parâmetro corrigido para o efeito da UWL, bem como recolher-se apenas valores obtidos segunda a mesma metodologia, material e equipamento comercial, uma importante redução da variabilidade dos resultados é conseguida. Também importante neste ponto é a variabilidade inerente ao ensaio *in vitro*, pelo que a variabilidade reportada da determinação da P_0 , devida a possíveis erros envolvendo os processos de: produção das soluções e quantidades utilizadas destas, constituição da membrana artificial, medição da quantidade de composto no compartimento aceitador e a temperatura a que se realiza o ensaio, é relativamente baixa, com variações entre $\pm 0,2$ unidades logarítmicas [17], garantindo desta forma que foram utilizados valores com informação fidedigna, com o mínimo ruído possível, melhorando assim a qualidade dos modelos produzidos [53].

Uma vantagem inerente à aproximação da P_0 em detrimento da P_e a um dado pH é que esta última é influenciada pela resistência da UWL presente no ensaio. Para além da inevitável influência da UWL, a necessidade de se obter o valor de P_e a diversos valores de pH para se obter uma melhor aproximação do perfil *in vivo* constitui também uma desvantagem, obrigando assim à construção de não apenas um modelo, ou a utilização de um modelo capaz de prever duas respostas simultaneamente. Uma outra vantagem é a possibilidade do cálculo da P_m a qualquer pH, sendo apenas necessárias as constantes de ionização do composto em causa.

A metodologia utilizada para a recolha dos descritores moleculares, redução do número destes e construção dos modelos baseados em ANN foi baseada em publicações anteriores [67-69]. Inicialmente, a utilização de um grande número de descritores moleculares aumenta a quantidade de informação química disponível para a construção do modelo, evitando que informação necessária para aproximação da P_0 não seja incluída. A redução do grande número inicial de descritores é um processo de extrema importância [37, 53]. Como visto anteriormente, a utilização de um menor número de variáveis no processo de construção de ANN origina normalmente melhores modelos. Também a exclusão dos descritores moleculares cuja informação não se encontra relacionada com a P_0 , ou já se encontra descrita noutro descritor ou não possibilita a discriminação entre as diferentes moléculas aumenta a qualidade dos modelos construídos, limitando o número de relações possíveis entre as variáveis a serem utilizadas, garantindo que é escolhida aquela que melhor descreve a variável a ser aproximada.

No processo de construção e otimização das ANNs, foi sempre tomado em atenção o número de ponderações que o modelo apresentava comparativamente com o número de casos utilizado, mantendo sempre o número de casos várias vezes superior ao número de ponderações, reduzindo a probabilidade de ocorrer *overfitting* dos dados [70].

Para além da utilização de um processo de *early-stopping* com um grupo de validação constituído por 40 moléculas, devolvendo a iteração com um menor erro associado e boa capacidade de generalização, a construção de 50 ANN em cada etapa e a seleção daquela com um melhor perfil de erro no grupo de validação garante que foram selecionadas as melhores relações entre os descritores moleculares usados para prever a P_0 e que se atingiu um mínimo global nas funções utilizadas, garantindo desta forma que apenas são eliminados descritores com uma importância mínima para o modelo [37]. Torna-se importante nesta fase de escolha dos descritores moleculares a utilizar, obter-se o número de descritores necessários que melhor performance apresentem, ao que após degradação visível do MSE obtido se pode concluir que foi retirada informação importante para o modelo, devendo-se neste ponto finalizar o processo de redução dos descritores. Como esperado, à medida que se reduz o número de descritores, menor o erro que se obtém no grupo de validação. Apesar do erro obtido no processo de redução de descritores recorrendo a ANN nem sempre apresentar uma diminuição com a redução dos descritores, pode ser observada uma redução global do erro, ocorrendo apenas uma degradação visível com menos que os 13 descritores utilizados.

Os aumentos transitórios do MSE do grupo de validação ou treino são de esperar num sistema dinâmico de aproximação, podendo ser devido à eliminação de relações entre os descritores não previstas pelo método utilizado de cálculo da importância relativa das variáveis, mas que globalmente não possuíam um peso importante no modelo, visto ocorrer uma redução geral do erro até aos 13 descritores. Como referido anteriormente, a incapacidade do método de OCW em prever relações entre variáveis torna-se uma desvantagem possível, no entanto foram obtidos bons resultados no processo de redução de descritores. O método utilizado para calcular a importância dos descritores foi escolhido por comprometer tanto simplicidade de cálculo, como pela qualidade reportada do modelo, classificando-se como superior em relação a outros [41].

A utilização sempre que possível de processos de automatização foi de extrema importância, tanto em termos de redução do tempo necessário nas diversas tarefas, como homogeneização da metodologia aplicada, reduzindo a possibilidade de erros aleatórios ocorrerem em qualquer parte da metodologia.

A validação dos modelos construídos é um ponto de grande importância, garantindo assim que é possível a generalização dos dados para moléculas não incluídas inicialmente no processo de construção e otimização das ANNs [64]. Para estes efeitos, recorreu-se a um grupo de 27 moléculas, cuja função única é servir como uma validação externa. Ao se analisar os erros dos diversos grupos utilizados no processo de construção das ANNs, pode ser observado que não ocorreu *overfitting*, visto erros semelhantes terem sido obtidos, garantindo uma boa capacidade preditiva da P_0 por parte de qualquer uma das ANNs apresentadas. De modo a melhorar ainda mais as previsões feitas, o modelo final proposto como a média aritmética da resposta obtida com cada uma das seis ANNs apresentadas, obtém-se uma clara melhoria na capacidade preditiva, conseguindo-se desta forma um modelo melhor que cada um dos utilizados para a construção deste último. O modelo final proposto apresenta uma excelente capacidade preditiva de P_0 de qualquer molécula, desde que respeite as limitações impostas pelos *softwares* utilizados, com uma boa correlação do grupo de teste com os dados reais (0,98), quase a totalidade dos valores previstos no grupo de teste dentro de um intervalo de confiança de ± 1 unidade logarítmica (93%) e um RMSE do grupo de teste de quase metade de uma unidade logarítmica (0,59).

5.2. Interpretação dos descritores moleculares utilizados

Como referido anteriormente, as ANNs são normalmente consideradas como *black-boxes* devido à difícil interpretação dos modelos obtidos. No entanto, diversas metodologias possibilitam um melhor entendimento de como as variáveis interagem com a resposta, como a utilizada na metodologia para reduzir o número de descritores. De forma a explicitar melhor as variações provocadas no valor de P_0 previsto pelos descritores, alguns gráficos são apresentados (Anexo III). As relações propostas foram feitas de acordo com o modelo final proposto, ou seja, a média de seis ANNs diferentes, variando de cada vez apenas 2 descritores pelos seus percentis 10%, colocando os restantes descritores fixos no percentil 50% (mediana).

Desta forma, é possível observar como uma variável contribui para a resposta final. O descritor nF (número de fluores na molécula) não foi estudado visto tratar-se de uma variável discreta, variando entre 0 e 3 no processo de construção do modelo final.

Os descritores HOMA e HOMT (*Harmonic Oscillator Model of Aromaticity* e HOMA Total) são descritores relacionados com o grau de alternância entre ligações simples e duplas, medindo o desvio ao comprimento ótimo encontrado em casos de aromaticidade. O coeficiente de partição octanol/água (logP) é um descritor relacionado com a lipofilicidade de uma molécula. O descritor MEcc (*molecular eccentricity*) relaciona-se com a forma da molécula, com valores de 0 para moléculas com porções esféricas e valores de 1 para moléculas planares ou lineares. O descritor Hy (*hydrophilicity index*) refere-se à hidrofiliicidade de uma molécula, com valores cada vez maiores para moléculas cada vez mais hidrofílicas. O descritor Wap (*all-path Wiener index*) relaciona-se com a Teoria química dos grafos, consistindo na soma de todas as distâncias dos vértices do grafo. O descritor PW5 (*path/walk 5 - Randic shape index*) é um descritor relacionado com a forma da molécula, descrevendo as distâncias entre vértices, descodificando assim o ambiente atômico. O descritor $pK_{a\text{ ácido}}$ e $pK_{a\text{ base}}$ correspondem às constantes de ionização do grupo ácido ou básico mais forte, respetivamente. O descritor SPH (*sphericity*) relaciona-se com a forma da molécula, com moléculas achatadas a terem um valor de 0 e moléculas esféricas um valor de 1. Por último, os descritores BAC (*Balaban centric index*) e Lop (*Lopping centric index*) relacionam-se com as cadeias terminais e ramificações de uma molécula [58, 59].

5.3. Aplicabilidade do modelo

De forma a explorar a utilidade da previsão dos valores de P_0 para a previsão do comportamento farmacocinético de possíveis novos fármacos, nomeadamente a absorção, relacionou-se P_0 com as constantes de ionização calculadas *in silico* segundo as equações já referenciadas para o cálculo da P_m a pH 5.5, 6.6 e 7.4, e verificou-se as relações existentes entre estes e a %HIA de alguns fármacos, descrita numa publicação. Não foram selecionadas as moléculas que não obedeciam aos requisitos necessários pelos softwares, acima referidos.

Apesar de serem utilizados valores calculados *in silico* para as constantes de ionização, estes conseguem uma boa correlação com os valores reais, permitindo desta forma relações semelhantes às encontradas na realidade. Neste ponto, a utilização das constantes de ionização ensaiadas ou calculadas com um software com melhor capacidade poderiam tornar possível a obtenção de melhores resultados. A utilização de perfis de P_m obtidos com a utilização de mais que duas constantes de ionização poderiam também apresentar vantagens em relação à utilização de apenas duas constantes, no entanto, a utilização de apenas duas parece ser suficiente. Duas metodologias de *binning* podem ser feitas, nomeadamente recorrer-se ao maior valor encontrado de P_m ou à soma dos valores de P_m em diferentes pH, sendo este último mais correto visto a absorção ocorrer ao longo de todo o intestino e não apenas numa zona específica [20].

Analisando os resultados obtidos, verifica-se que é conseguida uma capacidade de distinção em dois grupos, de alta ou baixa permeabilidade. Apesar de se recorrer a uma distinção destes dois grupos segundo um valor de 75% para o valor de %HIA, este valor apresenta-se como um valor arbitrário, comumente aceite para efeitos de categorização de processos biológicos. Apesar de algumas das moléculas utilizadas terem sido utilizadas para a construção e otimização dos modelos de aproximação de P_0 , a verificação de um perfil de erros semelhantes entre todos os grupos, indicativo da não ocorrência de *overfitting*, não invalida os resultados obtidos.

Inevitavelmente, alguns parâmetros importantes no processo de absorção oral não conseguem ser estudados utilizando este método. Assim, a solubilidade do composto, bem como a sua afinidade para transportadores de influxo ou efluxo, são parâmetros que influenciam o resultado obtido de %HIA e que este modelo não consegue ter em conta. Este é o caso com algumas das moléculas que o resultado obtido não está de acordo com o esperado, nomeadamente: a baixa solubilidade e/ou transporte ativo de efluxo para a metolazona, ranitidina e nadolol, reduzindo assim a quantidade disponível a entrar na corrente sanguínea, e o caso de transportadores de influxo para o sotalol, o metotrexato e a amoxicilina, permitindo um aumento da quantidade de fármaco absorvida [71-77]. Assim, ao não se incluírem estas moléculas no processo de aplicabilidade do modelo, verifica-se ainda uma melhor capacidade de categorizar fármacos, com apenas dois fármacos mal categorizados, ambos com um valor previsto de P_m inferior ao que seria de esperar pela %HIA.

Aconselha-se, no entanto, apesar dos resultados obtidos, alguma precaução na categorização de fármacos perto da zona *cutoff*, por razões óbvias. Os exemplos mostrados de fármacos com intervenientes que não a sua capacidade de permear membranas biológicas, nomeadamente a solubilidade e a afinidade para transportadores, sublinham a necessidade de vários modelos de aproximação de parâmetros *in vivo*, visto estes serem influenciados por várias características, sendo exemplos os modelos de previsão da afinidade para transportadores ou de previsão da solubilidade.

5.4. Comparação com outros trabalhos

É do nosso conhecimento a existência de alguns trabalhos anteriores em que também se procedeu à modelização computacional da P_0 . Num trabalho anterior, Kalyanaraman [78] verificou a existência de uma dependência linear do logaritmo da P_0 medido em DS-PAMPA com a energia livre de troca de um meio com constante dielétrica alta para um meio com constante dielétrica baixa, no entanto, esta foi verificada num pequeno número de dados (11 moléculas) com uma regressão linear de 0,75 no melhor modelo. Num trabalho semelhante, Swift [79] realizou uma metodologia ligeiramente diferente ao considerar não apenas a energia livre de uma conformação, nas mesmas 11 moléculas anteriores, obtendo também uma regressão linear de 0,75. Apesar do trabalho de Huque [80] não proceder à modelização da P_0 medida em DS-PAMPA, mas sim em DPOC-PAMPA, algumas comparações podem ser feitas. Nomeadamente, através de regressão linear múltipla, conseguiu relacionar 5

descritores Abraham com a P_0 de 43 moléculas, obtendo uma regressão linear de 0,78 e um RMSE de 0,921 utilizando os descritores isoladamente, e uma regressão linear de 0,807 e um RMSE de 0,842 quando se deriva primeiro $\log P_{\text{oct}}$ dos descritores e se adiciona o descritor acidez das ligações de hidrogénio no final.

Comparativamente com estas prévias modelizações, o modelo proposto apresenta algumas vantagens, nomeadamente: a existência de um grupo de teste para efeitos de validação externa, possibilitando uma verificação real da capacidade do modelo em prever a P_0 de moléculas não incluídas na construção do modelo, mostrando também a capacidade preditiva superior do modelo; o modelo foi construído usando um maior número de moléculas, garantindo um mais largo campo de aplicabilidade do modelo; através do estudo da aplicabilidade do modelo pode observar-se que os resultados obtidos de P_0 poderão ser utilizados para categorização da %HIA com bons resultados.

6. Conclusões

Concluindo, apresentamos desta forma um modelo de previsão do logaritmo da P_0 obtido em *DS-PAMPA*, baseado na média aritmética de seis ANNs, utilizando apenas descritores moleculares calculados *in silico* de 273 moléculas diferentes. O modelo foi efetivamente construído baseado em descritores resultantes de um processo de redução de descritores, e foram extensamente procuradas as configurações de ANN que apresentassem melhor capacidade preditiva. A utilização da média aritmética das respostas individuais de cada ANN selecionada possibilita melhores previsões. Apresentam-se como vantagens a possibilidade do cálculo do logaritmo da P_0 de qualquer molécula, desde que respeite as restrições impostas por cada software utilizado, mesmo sem esta ter sido sintetizada. Relativamente ao modelo *in vitro* efetuado para a derivação do valor, consegue obter-se aproximações muito boas do valor real, em média até três vezes a própria variação encontrada com o modelo *in vitro*, sem a realização do ensaio e estudos anexos necessários, como a determinação das constantes de ionização da molécula em causa e verificação da solubilidade do composto nas soluções presentes nos compartimentos. Foi obtida uma boa capacidade de diferenciação de moléculas com alto ou baixa %HIA, utilizando os resultados de P_0 obtidos e constantes de ionização calculadas *in silico*, no entanto, é importante notar que não deve ser apenas utilizado um ensaio *in silico* para a determinação de parâmetros biológicos, devendo-se realizar também ensaios para a solubilidade ou afinidade para transportadores ativos neste caso, visto não se considerar estas variáveis na aplicação do modelo. Pode ser concluído que esta ferramenta pode constituir um importante instrumento na modelização computacional de parâmetros fisiológicos, permitindo a verificação de parâmetros básicos precocemente no desenvolvimento de novas entidades farmacoterapêuticas.

7. Bibliografia

- [1] J. Keldenich, "Measurement and prediction of oral absorption.," *Chemistry & biodiversity*, vol. 6, no. 11, pp. 2000-13, Nov. 2009.
- [2] P. Stenberg, C. a S. Bergström, K. Luthman, and P. Artursson, "Theoretical predictions of drug absorption in drug discovery and development.," *Clinical pharmacokinetics*, vol. 41, no. 11, pp. 877-99, Jan. 2002.
- [3] F.-P. Theil, T. W. Guentert, S. Haddad, and P. Poulin, "Utility of physiologically based pharmacokinetic models to drug development and rational drug discovery candidate selection.," *Toxicology letters*, vol. 138, no. 1-2, pp. 29-49, Feb. 2003.
- [4] H. van de Waterbeemd and E. Gifford, "ADMET in silico modelling: towards prediction paradise?," *Nature reviews. Drug discovery*, vol. 2, no. 3, pp. 192-204, Mar. 2003.
- [5] E. H. Kerns and L. Di, "Pharmaceutical profiling in drug discovery.," *Drug discovery today*, vol. 8, no. 7, pp. 316-23, Apr. 2003.
- [6] E. H. Kerns, "High Throughput Physicochemical Profiling for Drug Discovery," vol. 90, no. 11, pp. 1838-1858, 2001.
- [7] L. Di and E. H. Kerns, "Profiling drug-like properties in discovery research," *Current Opinion in Chemical Biology*, vol. 7, no. 3, pp. 402-408, Jun. 2003.
- [8] A. Avdeef, "Physicochemical Profiling (Solubility , Permeability and Charge State)," pp. 409-475, 2004.
- [9] M. V. S. Varma, R. S. Obach, C. Rotter, H. R. Miller, G. Chang, S. J. Steyn, A. El-Kattan, and M. D. Troutman, "Physicochemical space for optimum oral bioavailability: contribution of human intestinal absorption and first-pass elimination.," *Journal of medicinal chemistry*, vol. 53, no. 3, pp. 1098-108, Feb. 2010.
- [10] J. P. Hughes, S. Rees, S. B. Kalindjian, and K. L. Philpott, "Principles of early drug discovery.," *British journal of pharmacology*, vol. 162, no. 6, pp. 1239-49, Mar. 2011.
- [11] B. C. Duffy, L. Zhu, H. Decornez, and D. B. Kitchen, "Early phase drug discovery: cheminformatics and computational techniques in identifying lead series.," *Bioorganic & medicinal chemistry*, vol. 20, no. 18, pp. 5324-42, Sep. 2012.
- [12] S. Venkatesh and R. A. Lipper, "Role of the Development Scientist in Compound Lead Selection and Optimization," vol. 89, no. 2, pp. 145-154, 2000.
- [13] C. J. Manly, S. Louise-may, and J. D. Hammer, "The impact of informatics and computational chemistry on synthesis and screening," vol. 6, no. 21, pp. 1101-1110, 2001.
- [14] M. Grover, B. Singh, M. Bakshi, and S. Singh, "Quantitative structure - property relationships in pharmaceutical research - Part 2," vol. 3, no. 2, 2000.
- [15] T. I. Oprea and J. Gottfries, "Toward minimalistic modeling of oral drug absorption," vol. 3263, no. 99, pp. 261-274, 2000.
- [16] M. Kansy, F. Senner, and K. Gubernator, "Screening : Parallel Artificial Membrane Permeation Assay in the Description of," vol. 41, no. 7, pp. 0-3, 1998.

- [17] A. Avdeef, "The rise of PAMPA.," *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, vol. 1, no. 2, pp. 325-42, Aug. 2005.
- [18] M. Kansy, A. Avdeef, and H. Fischer, "Advances in screening for membrane permeability: high-resolution PAMPA for medicinal chemists," *Drug Discovery Today: Technologies*, vol. 1, no. 4, pp. 349-355, Dec. 2004.
- [19] A. Avdeef, "High-throughput Measurement of Permeability Profiles," in *Drug Bioavailability*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003, pp. 46-71.
- [20] A. Avdeef, "Permeability–PAMPA," in *Absorption and Drug Development*, John Wiley & Sons, Inc., 2012, pp. 319-498.
- [21] P. E. Nielsen and A. Avdeef, "PAMPA--a drug absorption in vitro model 8. Apparent filter porosity and the unstirred water layer.," *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, vol. 22, no. 1, pp. 33-41, May 2004.
- [22] M. Bermejo, A. Avdeef, A. Ruiz, R. Nalda, J. a Ruell, O. Tsinman, I. González, C. Fernández, G. Sánchez, T. M. Garrigues, and V. Merino, "PAMPA--a drug absorption in vitro model 7. Comparing rat in situ, Caco-2, and PAMPA permeability of fluoroquinolones.," *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, vol. 21, no. 4, pp. 429-41, Mar. 2004.
- [23] J. A. Ruell, K. L. Tsinman, and A. Avdeef, "PAMPA—a drug absorption in vitro model: 5. Unstirred water layer in iso-pH mapping assays and pKaflux—optimized design (pOD-PAMPA)," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 20, no. 4-5, pp. 393-402, Dec. 2003.
- [24] S. Bendels, O. Tsinman, B. Wagner, D. Lipp, I. Parrilla, M. Kansy, and A. Avdeef, "PAMPA - excipient classification gradient map.," *Pharmaceutical research*, vol. 23, no. 11, pp. 2525-35, Nov. 2006.
- [25] A. Avdeef, P. E. Nielsen, and O. Tsinman, "PAMPA--a drug absorption in vitro model 11. Matching the in vivo unstirred water layer thickness by individual-well stirring in microtitre plates.," *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, vol. 22, no. 5, pp. 365-74, Aug. 2004.
- [26] A. Avdeef and O. Tsinman, "PAMPA--a drug absorption in vitro model 13. Chemical selectivity due to membrane hydrogen bonding: in combo comparisons of HDM-, DOPC-, and DS-PAMPA models.," *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, vol. 28, no. 1-2, pp. 43-50, May 2006.
- [27] L. Nguyen and M. Yazdaniyan, "Is PAMPA a Useful Tool for Discovery?," vol. 96, no. 11, pp. 2886-2892, 2007.
- [28] S. S. Cross, R. F. Harrison, and R. L. Kennedy, "Introduction to neural networks," *The Lancet*, vol. 346, no. 8982, pp. 1075-1079, Oct. 1995.

- [29] a. T. C. Goh, "Back-propagation neural networks for modeling complex systems," *Artificial Intelligence in Engineering*, vol. 9, no. 3, pp. 143-151, Jan. 1995.
- [30] M. Dorofki, A. H. Elshafie, O. Jaafar, and O. A. Karim, "Comparison of Artificial Neural Network Transfer Functions Abilities to Simulate Extreme Runoff Data," vol. 33, pp. 39-44, 2012.
- [31] P. Drew, L. Bottaci, G. S. Duthie, and J. R. T. Monson, "Artificial neural networks," *The Lancet*, vol. 350, no. 9085, pp. 1175-1176, 18-Oct-1997.
- [32] D. F. Millie, G. R. Weckman, W. a. Young, J. E. Ivey, H. J. Carrick, and G. L. Fahnenstiel, "Modeling microalgal abundance with artificial neural networks: Demonstration of a heuristic 'Grey-Box' to deconvolve and quantify environmental influences," *Environmental Modelling & Software*, vol. 38, pp. 27-39, Dec. 2012.
- [33] R. Beresford, "Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research," vol. 22, pp. 717-727, 2000.
- [34] S. Amari, N. Murata, M. Finke, and H. H. Yang, "Asymptotic Statistical Theory of Overtraining," vol. 8, no. 5, pp. 985-996, 1997.
- [35] B. Laboratories, L. Technologies, M. Ave, and M. Hill, "No Free Lunch for Early Stopping," vol. 1009, pp. 995-1009, 1999.
- [36] C. Schittenkopf and W. Brauer, "Two Strategies to Avoid Overfitting in Feedforward Networks," vol. 10, no. 3, pp. 505-516, 1997.
- [37] Z. Boger, "Selection of quasi-optimal inputs in chemometrics modeling by artificial neural network analysis," *Analytica Chimica Acta*, vol. 490, no. 1-2, pp. 31-40, Aug. 2003.
- [38] K. Messer and J. Kittler, "Choosing an Optimal Neural Network Size to Aid a Search through a Large Image Database."
- [39] J. D. Olden and D. A. Jackson, "Illuminating the " " black box "": a randomization approach for understanding variable contributions in artificial neural networks," vol. 154, pp. 135-150, 2002.
- [40] E. G. B. Condorena, A. Carvalho, and A. Basic, "A Method of Transfer Functions and Block Diagrams to Study the Contribution of Variables in Artificial Neural Network Process Models," vol. II, 2011.
- [41] J. D. Olden, M. K. Joy, and R. G. Death, "An accurate comparison of methods for quantifying variable importance in artificial neural networks using simulated data," *Ecological Modelling*, vol. 178, no. 3-4, pp. 389-397, Nov. 2004.
- [42] B. Mak and R. W. Blanning, "An Empirical Measure of Element Contribution in Neural Networks," vol. 28, no. 4, pp. 561-564, 1998.
- [43] L. Milne, "Feature Selection Using Neural Networks with Contribution Measures 1 Introduction 2 Calculating Proportion Contribution of Input Fea- tures to Outputs," no. November, pp. 1-8, 1995.
- [44] D. Gedeon, "Indicators of Input Contributions : Analysing The Weight Matrix," no. November, pp. 18-20, 1996.

- [45] M. Gevrey, I. Dimopoulos, and S. Lek, "Review and comparison of methods to study the contribution of variables in artificial neural network models," vol. 160, pp. 249-264, 2003.
- [46] S. Lek, M. Delacoste, I. Dimopoulos, J. Lauga, and S. Aulagnier, "Application of neural networks to modelling nonlinear relationships in ecology," vol. 90, pp. 39-52, 1996.
- [47] D. O. A. J. Ackson, "Fish - Habitat Relationships in Lakes: Gaining Predictive and Explanatory Insight by Using Artificial Neural Networks," pp. 878-897, 2001.
- [48] M. J. Aitkenhead, M. C. Coull, W. Towers, G. Hudson, and H. I. J. Black, "Predicting soil chemical composition and other soil parameters from field observations using a neural network," *Computers and Electronics in Agriculture*, vol. 82, pp. 108-116, 2012.
- [49] M. Engineering and A. Medvedeva, "METHODOLOGY OF DEVELOPING OPTIMAL BP-ANN MODEL FOR THE PREDICTION OF CUTTING FORCE IN TURNING Miloš Madić , Miroslav Radovanović," vol. 9, pp. 21-32, 2011.
- [50] S. Ardalani and C. Branch, "Prediction of Parallel Artificial Membrane Permeability Assay of Some Drugs from their Theoretically Calculated Molecular Descriptors," vol. 8, no. 3, pp. 1074-1085, 2011.
- [51] M. Karelson, G. Karelson, T. Tamm, I. Tulp, and J. Jänes, "QSAR study of pharmacological permeabilities," vol. 2009, no. ii, pp. 218-238, 2009.
- [52] A. Avdeef, P. Artursson, S. Neuhoff, L. Lazorova, J. Gråsjö, and S. Tavelin, "Caco-2 permeability of weakly basic drugs predicted with the double-sink PAMPA pKa(flux) method.," *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, vol. 24, no. 4, pp. 333-49, Mar. 2005.
- [53] J. C. Dearden, M. T. D. Cronin, and K. L. E. Kaiser, "How not to develop a quantitative structure-activity or structure-property relationship (QSAR/QSPR).," *SAR and QSAR in environmental research*, vol. 20, no. 3-4, pp. 241-66, Jan. 2009.
- [54] J. A. Ruell, O. Tsinman, and A. Avdeef, "Acid-base cosolvent method for determining aqueous permeability of amiodarone, itraconazole, tamoxifen, terfenadine and other very insoluble molecules.," *Chemical & pharmaceutical bulletin*, vol. 52, no. 5, pp. 561-5, May 2004.
- [55] "ACD/ChemSketch PhysChem." Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com, 2010.
- [56] I. V Tetko, J. Gasteiger, R. Todeschini, A. Mauri, D. Livingstone, P. Ertl, V. a Palyulin, E. V Radchenko, N. S. Zefirov, A. S. Makarenko, V. Y. Tanchuk, and V. V Prokopenko, "Virtual computational chemistry laboratory--design and description.," *Journal of computer-aided molecular design*, vol. 19, no. 6, pp. 453-63, Jun. 2005.
- [57] "CORINA." available from Molecular Networks GmbH, Erlangen, Germany (<http://www.molecular-networks.com>).

- [58] R. Todeschini and V. Consonni, *Handbook of Molecular Descriptors*. WILEY-VCH Verlag GmbH, 2000.
- [59] R. Todeschini and V. Consonni, *Molecular Descriptors for Chemoinformatics*, 2nd ed. Wiley-VCH, 2009, p. 1257.
- [60] D. C. Whitley, M. G. Ford, and D. J. Livingstone, "Unsupervised forward selection: a method for eliminating redundant variables.," *Journal of chemical information and computer sciences*, vol. 40, no. 5, pp. 1160-8, 2000.
- [61] "MATLAB and Neural Network Toolbox." The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States.
- [62] Roger E. Kirk, *Statistics: an introduction*, Fifth edit. THOMSON WADSWORTH, 2008.
- [63] E. Deconinck, H. Ates, N. Callebaut, E. Van Gysegheem, and Y. Vander Heyden, "Evaluation of chromatographic descriptors for the prediction of gastro-intestinal absorption of drugs.," *Journal of chromatography. A*, vol. 1138, no. 1-2, pp. 190-202, Jan. 2007.
- [64] A. Tropsha, P. Gramatica, and V. K. Gombar, "The Importance of Being Earnest: Validation is the Absolute Essential for Successful Application and Interpretation of QSPR Models," *QSAR & Combinatorial Science*, vol. 22, no. 1, pp. 69-77, Apr. 2003.
- [65] D. Yu, "Combining multiple neural networks for classification based on rough set reduction," *International Conference on Neural Networks and Signal Processing, 2003. Proceedings of the 2003*, pp. 543-548 Vol.1, 2003.
- [66] S.-B. Cho and J. H. Kim, "Combining multiple neural networks by fuzzy integral for robust classification," *Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions on*, vol. 25, no. 2. pp. 380-384, 1995.
- [67] P. Paixão, L. F. Gouveia, and J. a G. Morais, "Prediction of the in vitro intrinsic clearance determined in suspensions of human hepatocytes by using artificial neural networks.," *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, vol. 39, no. 5, pp. 310-21, Mar. 2010.
- [68] P. Paixão, L. F. Gouveia, and J. a G. Morais, "Prediction of the in vitro permeability determined in Caco-2 cells by using artificial neural networks.," *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, vol. 41, no. 1, pp. 107-17, Sep. 2010.
- [69] P. Paixão, L. F. Gouveia, and J. a G. Morais, "Prediction of drug distribution within blood.," *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, vol. 36, no. 4-5, pp. 544-54, Mar. 2009.
- [70] J. V Turner, D. J. Maddalena, and D. J. Cutler, "Pharmacokinetic parameter prediction from drug structure using artificial neural networks," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 270, no. 1-2, pp. 209-219, Feb. 2004.

- [71] Y. Kato, T. Miyazaki, T. Kano, T. Sugiura, Y. Kubo, and A. Tsuji, "Involvement of Influx and Efflux Transport Systems in Gastrointestinal Absorption of Celiprolol," vol. 98, no. 7, pp. 2529-2539, 2009.
- [72] Y. Huang, Z. Yang, L. Cartier, B. Cheung, and R. J. Sawchuk, "Estimating amoxicillin influx/efflux in chinchilla middle ear fluid and simultaneous measurement of antibacterial effect.," *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol. 51, no. 12, pp. 4336-41, Dec. 2007.
- [73] H. Gao, V. Shanmugasundaram, and P. Lee, "Estimation of Aqueous Solubility of QSPR Approach," vol. 19, no. 4, 2002.
- [74] a Sosogi, F. Gao, T. Tomimatsu, K. Hirata, and T. Horie, "Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the methotrexate transport in rat small intestine.," *Scandinavian journal of gastroenterology*, vol. 38, no. 1, pp. 43-9, Jan. 2003.
- [75] M. Mirmehrabi, S. Rohani, K. S. K. Murthy, and B. Radatus, "Solubility, dissolution rate and phase transition studies of ranitidine hydrochloride tautomeric forms.," *International journal of pharmaceutics*, vol. 282, no. 1-2, pp. 73-85, Sep. 2004.
- [76] a Collett, N. B. Higgs, E. Sims, M. Rowland, and G. Warhurst, "Modulation of the permeability of H2 receptor antagonists cimetidine and ranitidine by P-glycoprotein in rat intestine and the human colonic cell line Caco-2.," *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, vol. 288, no. 1, pp. 171-8, Jan. 1999.
- [77] W. L. Chiou, S. M. Chung, T. C. Wu, and C. Ma, "A comprehensive account on the role of efflux transporters in the gastrointestinal absorption of 13 commonly used substrate drugs in humans," *Int J Clin Pharmacol Ther*, vol. 39, no. 3, pp. 93-101, 2001.
- [78] C. Kalyanaraman and M. P. Jacobson, "An atomistic model of passive membrane permeability: application to a series of FDA approved drugs.," *Journal of computer-aided molecular design*, vol. 21, no. 12, pp. 675-9, Dec. 2007.
- [79] R. V Swift and R. E. Amaro, "Modeling the pharmacodynamics of passive membrane permeability.," *Journal of computer-aided molecular design*, vol. 25, no. 11, pp. 1007-17, Nov. 2011.
- [80] F. T. T. Huque, K. Box, J. a Platts, and J. Comer, "Permeability through DOPC/dodecane membranes: measurement and LFER modelling.," *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, vol. 23, no. 3, pp. 223-32, Nov. 2004.

Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

"A farmácia comunitária, dada a sua acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde. É um espaço que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade sempre com a maior qualidade. Na farmácia comunitária realizam-se atividades dirigidas para o medicamento e atividades dirigidas para o doente" [1]. A descrição apresentada anteriormente revela claramente a evolução do objetivo das Farmácias Comunitárias, não sendo atualmente apenas uma entidade de cedência de medicamentos, mas sim onde se efetua a dispensa destes em condições que possam minimizar os riscos do uso dos medicamentos, bem como onde se prestam outros serviços promotores da saúde pública.

O farmacêutico presente na Farmácia Comunitária é muitas vezes o último contato do utente com o sistema de saúde, ao que é então da responsabilidade deste o aconselhamento e o fornecimento de toda a informação necessária ao utente de forma a promover um correto uso dos medicamentos. Apenas com as capacidades técnico-científicas do farmacêutico, aliando também a sua busca incessante por novos conhecimentos relacionados com os medicamentos, se podem utilizar estes na sua máxima qualidade, eficácia e segurança [1]. Também importante na prática do farmacêutico é a sua capacidade social e comunicativa, devendo este ser capaz de transmitir eficazmente todas as informações necessárias à boa utilização do medicamento a qualquer utente, independentemente do seu nível sociocultural.

Com este relatório, relativo ao estágio curricular em Farmácia Comunitária, pretendo resumir e expor toda a minha experiência e conhecimento adquirido durante o mesmo, bem como caracterizar tanto a farmácia onde estagiei como a função do farmacêutico como especialista do medicamento e agente promotor da saúde pública. Este estágio corresponde ao primeiro contato com a profissão e a oportunidade de finalmente empregar todos os conhecimentos adquiridos até então.

2. Caracterização geral da Farmácia São Cosme

A Farmácia Comunitária constitui um dos pilares centrais na prestação de serviços para a promoção de saúde, devido tanto à sua proximidade e facilidade de acesso para a população como pela pluralidade de serviços de saúde prestados [1]. Desta forma, torna-se de extrema importância a análise da constituição básica de uma Farmácia, verificando as características que possibilitem uma melhor prestação de serviços.

Como já referido, as farmácias portuguesas sofreram uma grande evolução, desde estabelecimentos com objetivo único de dispensar medicamentos, para estabelecimentos em

que se realizam tanto atividades dirigidas para o medicamento como atividades dirigidas para o doente, não se encarregando apenas da vertente de dispensa de fármacos, mas também na venda de outros produtos e serviços. Com isto, existe uma necessidade de alguns suportes para a melhor prestação de serviços possível. Dentro destes encontram-se as instalações e a localização da Farmácia, bem como a organização interior das diferentes áreas que a constituem, o horário de funcionamento, a equipa e as suas diferentes funções e a documentação científica e suporte informático necessário para garantir a prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica [1]. Todos estes pontos são geridos de forma a que o serviço seja prestado com a máxima qualidade e prontidão possível.

2.1. Localização e instalações

De importância equiparável é tanto a localização da farmácia como a organização dos espaços interiores desta e equipamento ao seu dispor, podendo apenas o melhor serviço ser prestando quando existe otimização de ambos.

2.1.1. Localização e exterior

A Farmácia São Cosme (FSC) encontra-se na Alameda da Europa, Lote 15, Fração D e E, na freguesia de Santa Maria, da cidade da Covilhã, distrito de Castelo Branco. Apesar de atualmente localizada neste espaço, as suas instalações já se encontraram (há 5 anos) na Avenida 25 de abril, 1 e 3, na freguesia de Santa Maria, da cidade da Covilhã. A troca de instalações possibilitou a presença de uma farmácia numa zona altamente urbanizada, garantindo um fácil e rápido acesso a todos os cuidados de saúde disponíveis por esta. O alargamento do espaço comparativamente às instalações originais possibilita também a prestação de um maior número de serviços, com a garantia de privacidade e condições necessárias, bem como a possibilidade de armazenar um maior stock de produtos, tanto medicamentos como outros, possibilitando entrega imediata. Esta mudança de localização não constituiu um inconveniente para utentes habituais deste estabelecimento devido à proximidade das duas localizações, garantindo assim o acompanhamento clínico dos utentes.

No seu exterior encontra-se uma cruz de iluminação verde, com informação rotativa referente à data atual, temperatura, serviços prestados pela Farmácia, horário de funcionamento, indicação de que a farmácia se encontra em serviço num dia específico ou frases comemorativas de diversos feriados nacionais, encontrando-se esta elevada de forma a facilitar a visualização e identificação imediata [1].

Na porta de entrada é possível encontrar o horário de funcionamento do estabelecimento, um calendário semanal com a informação das farmácias de serviço permanente no concelho, bem como a morada e contato destas, e a indicação de alguns serviços prestados pela farmácia e respetivos preços. Junto a esta encontra-se uma placa com a designação do estabelecimento e Direção Técnica e um postigo de atendimento noturno, cuja função é a proteção da equipa que pernoite no local para exercício das suas funções [1]. Lateralmente à porta de entrada encontra-se um posto automático de venda de

preservativos, encontrando-se sempre em funcionamento. Nas montras externas da farmácia encontra-se habitualmente decorações de acordo com a estação/época festiva atual, conferindo uma vertente humana à farmácia, bem como diversas publicidades a alguns produtos cosméticos, nutracêuticos ou de para-farmácia, com rotação sazonal. Existe também um letreiro luminoso superior a toda a farmácia, com o seu nome.

2.1.2. Instalações físicas e equipamentos

De forma a proporcionar um serviço profissional e de qualidade [1], as farmácias devem obedecer às exigências descritas no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, garantindo desta forma uma otimização do espaço disponível [2]. A FSC encontra-se de acordo com os requisitos mínimos apresentados, nomeadamente a existência de uma sala de atendimento ao público, armazém, laboratório e instalações sanitárias.

Especificamente, a zona de atendimento ao público encontrada nesta farmácia, local de excelência da dispensa e aconselhamento, é bastante ampla, conferindo assim elevada mobilidade e facilidade de acesso às diversas áreas disponibilizadas; convenientemente iluminada e climatizada; com diversos produtos de para-farmácia, dermocosmética e higiene, nutracêuticos e alimentação infantil, dispositivos médicos, entre outros, convenientemente dispostos em prateleiras lineares e paralelas para facilitar a visualização destes produtos e comodidade do utente; e possui quatro balcões de atendimento totalmente informatizados para os diversos membros da equipa, permitindo desta forma um atendimento rápido, confidencial, personalizado e profissional de até quatro utentes em simultâneo. Alguns produtos, como pílulas e outros artigos de para-farmácia, compressas e pensos, produtos naturais como chás, seringas, entre outros, encontram-se em gavetas ao longo dos balcões de atendimento. Por fim, estão também à disposição dos utentes alguns sofás confortáveis, permitindo assim o repouso por breves instantes de qualquer utente que necessite, e um dispositivo para a determinação simultânea da altura, massa (e índice de massa corporal), pressão arterial e percentagem de massa gorda.

A área de armazenamento encontra-se dividida em duas secções: uma área de armazenamento principal, de acesso imediato pela zona de atendimento mas interdita aos utentes, onde os medicamentos sujeitos a receita médica e produtos de veterinária se encontram arrumados de acordo com alguns critérios, nomeadamente por ordem alfabética, por dosagem e de acordo com a forma farmacêutica em que estes se encontram (comprimidos e cápsulas, pomadas ou cremes ou géis, supositórios, formas farmacêuticas líquidas como gotas e colírios, injetáveis, carteiras e pós, produtos de administração vaginal e pensos transdérmicos). Estes encontram-se arrumados num sistema de gavetas deslizantes e compartimentos basculantes. Nesta área também se encontra o sistema de refrigeração que se utiliza para conservar os medicamentos e produtos que requeiram uma temperatura entre 2 e 8° Celcius. A restante área de armazenamento encontra-se no segundo andar da Farmácia, onde se guarda o stock excedente não possível de ser arrumado na área principal. Nesta última, a arrumação segue critérios semelhantes aos utilizados na área principal.

O laboratório encontra-se também na zona interdita ao público, podendo se encontrar neste todas as matérias-primas e equipamentos manuais ou elétricos necessários à elaboração de medicamentos manipulados. Por último, podem ser encontradas na Farmácia duas instalações sanitárias, uma de acesso aos utentes e outra, localizada na zona interdita ao público, para utilização única da equipa.

Para além das áreas apresentadas anteriormente, a FSC possui também outras áreas de forma a se adequar melhor as necessidades observadas tanto nos utentes como na equipa. Assim, podem ser também encontradas as seguintes áreas: o gabinete de consulta ou atendimento personalizado, recomendado pelas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária [1], constituindo uma área que permite uma interação mais privada e confidencial com o utente, realizando-se ao mesmo tempo neste a prestação de serviços de medição de diversos parâmetros bioquímicos e fisiológicos (glicemia, ureia, ácido úrico, creatinina, triglicéridos, colesterol total, PSA (Antigénio específico da próstata) e hemoglobina glicosilada) e administração de vacinas; a área de conferência de encomendas, constituída por um posto informático sobre uma ampla bancada, uma fotocopiadora multi-funções e duas impressoras, das quais uma se destina apenas à impressão de etiquetas, possibilitando assim nesta zona a receção e validação das encomendas e gestão de todo o stock possuído pela farmácia; um vestiário, com vários cacifos para arrumo dos pertences da equipa; o gabinete de Direção Técnica, utilizado para a gestão de todos os aspetos logísticos, administrativos e contabilísticos da farmácia, bem como para o armazenamento de uma vasta biblioteca de informação envolvida na prática da farmácia comunitária, de acesso livre por qualquer membro da equipa; e a zona de repouso ou recolha, onde se pode pernoitar no caso de serviço permanente. Estas duas últimas áreas mencionadas encontram-se recomendadas no artigo 3º da deliberação n.º2473/2007 de 24 de dezembro, de 2007 [3].

Desta forma, pode ser observado que as áreas disponíveis na FSC garantem a segurança, a conservação e a preparação de medicamentos, bem como acessibilidade, comodidade e privacidade, tanto dos utentes como também da equipa.

O equipamento presente na FSC pode ser dividido em duas vertentes: os equipamentos não essenciais à prática farmacêutica, como os computadores e sistema informático, balcões e cadeiras, entre muitos outros, e os equipamentos essenciais da atividade farmacêutica, como é o caso de grande parte do material encontrado no laboratório, todo o suporte científico de apoio, termorreguladores ou outros sistemas de monitorização.

2.2. Horário de funcionamento

A FSC encontra-se aberta todos os dias úteis da semana, das 9 horas da manhã até às 19 e trinta da tarde, sem interrupção para almoço. Aos Sábados encontra-se aberta das 9 horas até às 13 horas da tarde. Com isto, é cumprido o período de funcionamento semanal mínimo das farmácias portuguesas, como exposto no artigo 2º da Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro de 2012, emitida pelo Ministério da Saúde [4].

Considerando o regime de rotatividade entre as farmácias do concelho da Covilhã, existem dias em que a farmácia irá se encontrar aberta ao público durante todo o dia (24 horas, das 9 da manhã até às 9 da manhã do dia seguinte), possibilitando assim a prestação de serviços urgentes fora das horas de serviço. Durante a noite este serviço de atendimento permanente é efetuado pelo postigo, por razões previamente apresentadas. De forma a facilitar o acompanhamento da rotatividade do serviço permanente das diferentes farmácias, é também disponibilizado a qualquer utente um pequeno calendário anual com a respetiva rotatividade e feriados nacionais.

2.3. Recursos humanos e funções

A equipa presente na FSC apresenta-se como o ponto fulcral da prestação de cuidados de saúde, garantindo tanto uma elevada qualidade técnica como empatia nos serviços disponíveis. Esta é constituída pelo Diretor Técnico e proprietário, Dr. Carlos Tavares, três Farmacêuticas, Dr.^a Ana Dulce Raposo (Farmacêutica Adjunta, substituindo o Diretor Técnico quando necessário), Dr.^a Marina Nogueira e Dr.^a Alexandrina Tavares, um Técnico ajudante, Sr. António Querido e uma Técnica, D. Ilda Dias, e por último uma auxiliar de limpeza e higiene. Toda a equipa encontra-se sempre devidamente identificada, recorrendo para isto ao uso de um cartão contendo o nome, fotografia e título profissional [2].

Existe um forte sentido de união, espírito de equipa e entreatajuda entre a equipa, com relações interpessoais fortemente sedimentadas e cultivadas, criando um excelente ambiente de familiaridade e hospitalidade e proporcionado um serviço que transparece empatia e qualidade. Apesar de muitas funções serem desempenhadas por diversos elementos da equipa, torna-se também importante a atribuição de determinadas tarefas a elementos específicos, possibilitando também a especialização do elemento nessa função [1].

Para além destas funções ou tarefas específicas atribuídas a elementos da equipa, o Diretor Técnico (DT) possui também um conjunto de funções a desempenhar na Farmácia, nomeadamente: assume a responsabilidade e orienta todos os atos farmacêuticos prestados na farmácia, garantindo sempre o cumprimento das regras deontológicas da profissão e providenciando esclarecimentos tanto à equipa como aos utentes em casos de necessidade; promove o uso racional do medicamento, proporcionando tanto informação sobre este, como garantido *stocks* suficientes e o seu bom estado de conservação e ponderando os casos de força maior que requeiram a venda de medicação sujeita a receita médica sem esta, garantindo assim a utilização segura e eficaz dos medicamentos; garante todo o espaço da farmácia nas suas melhores condições de higiene, segurança e funcionamento, zelando para que a equipa o mantenha nestas condições; e orienta tanto os deveres como os direitos da equipa e dos utentes no espaço da farmácia [2]. O DT é então auxiliado por farmacêuticos, técnicos de farmácia e por pessoal devidamente habilitado na prestação de serviços de saúde.

O quadro farmacêutico corresponde aos membros da equipa que tenham completado o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e simultaneamente se tenham inscrito na respetiva ordem. Os farmacêuticos possuem uma formação técnico-científica avançada em

todas as temáticas relativas ao medicamento, desde a sua manipulação, ao uso e avaliação do efeito deste, constituindo o último elo de ligação entre o medicamento e o utente. Desta forma, cabe a este profissional providenciar toda a informação sobre a sua utilização correta e racional, bem como esclarecer e aconselhar o utente e monitorizar neste os seus efeitos. Apenas com uma formação contínua pode o farmacêutico executar as suas funções corretamente, tanto a nível científico, como ético e legal, sendo assim esta de carácter obrigatória e constituída por simpósios, congressos, sessões clínicas, cursos de formação e encontros profissionais. Ao farmacêutico cabe então o contacto com outros profissionais de saúde e centros de informação dos medicamentos; a dispensa de medicamentos e o seguimento farmacoterapêutico do utente; o controlo de psicotrópicos e estupefacientes; bem como a supervisão de todo o pessoal não farmacêutico na execução das suas tarefas ou das tarefas delegadas e sua formação e na gestão das reclamações dos utentes [1].

Por último, o quadro não farmacêutico corresponde ao pessoal devidamente habilitado (técnico de farmácia) que auxilia o farmacêutico nas suas funções [2].

2.4. Documentação científica e suporte informático

O aconselhamento farmacêutico, prática necessária que deve acompanhar invariavelmente a dispensa de medicamentos, assenta a sua fundamentação científica e técnica na informação apresentada em diversas fontes e documentos científicos. Desta forma, corresponde a uma das obrigações do farmacêutico, a capacidade de obter, seleccionar e organizar todo o conhecimento disponível nas mais variadas fontes bibliográficas certificadas ou aconselhadas, seleccionando aquela que melhor qualidade, credibilidade e adequabilidade apresenta, proporcionando um aconselhamento e atendimento baseado em informação correta e fidedigna, orientado o utente de forma clara na utilização correta do medicamento.

De acordo com a deliberação nº 414/CD/2007, de 29 de outubro e nos termos do artigo 37º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, torna-se obrigatória a presença na farmácia da Farmacopeia Portuguesa (em qualquer formato desde que consultável) e do Prontuário Terapêutico, devendo estes se encontrar nas suas versões mais recentes [2, 5].

Com isto, e atendendo às necessidades, a FSC possui ao dispor de qualquer membro da equipa para consulta imediata uma coletânea de obras e documentos que auxiliam de forma decisiva a execução das funções do farmacêutico, não apenas as de carácter obrigatório, sendo estas para além das de carácter obrigatório: o Formulário Galénico Português (FGP), o Índice Nacional Terapêutico, o Guia Nacional de Medicamentos, o Simpósio Terapêutico, o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos e os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos, as Boas Práticas Farmacêuticas, entre outras. De forma a complementar esta informação, a FSC recebe também diversas publicações periodicamente, entre elas a revista da Ordem dos Farmacêuticos e a revista Farmácia Distribuição.

A utilização da internet, nomeadamente motores de busca ou bases de dados, constitui também uma excelente ferramenta na organização de novos conhecimentos, quando devidamente empregue, estando inúmeros *sites* de fontes confiáveis facilmente acessíveis de

qualquer terminal informático presente na FSC. Ao se encontrar inscrita na ANF, a FSC dispõe também de um atendimento profissional para qualquer dúvida que surja, o CEDIME, Centro de Informação sobre Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias. Por último, o Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde, ou CIMI, serviço disponibilizado pelo INFARMED e o Centro de Informação de Medicamentos, ou CIM, disponibilizado pela Ordem dos Farmacêuticos possibilitam também o esclarecimento de dúvidas colocadas por farmacêuticos em tempo útil e de forma rápida e dinâmica [6-8].

De todo o suporte informático presente na FSC, o mais importante para o funcionamento da farmácia é sem dúvida o Sifarma 2000, disponível e facilmente acessível de qualquer terminal informático da farmácia. Este *software*, criado pela Consiste, auxilia de forma rápida e confiável todas as tarefas desempenhadas numa farmácia, nomeadamente: realização de vendas durante o atendimento, elaboração/gestão/recebimento de encomendas, gestão de stocks, contabilidade, consulta de fichas de utentes, entre outras.

Para além disto, o *software* constitui também uma fonte de informação sobre os diversos medicamentos, permitindo o acesso a uma grande quantidade de informação (indicações terapêuticas, interações, efeitos secundários, contraindicações, posologia, grupo homogêneo, entre outras) no próprio balcão de atendimento de forma fácil e rápida, permitindo auxiliar o correto aconselhamento do utente, não interrompendo a interação utente-farmacêutico.

3. Medicamentos e outros produtos de saúde

De forma semelhante ao funcionamento de uma farmácia, também o medicamento é alvo de legislação e regulamentação, garantindo só assim a sua qualidade, segurança e eficácia. Desta forma, encontra-se no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto a legislação que define o Estatuto do medicamento, definindo o medicamento como: "... *toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas*" [9]. Atendendo à definição apresentada, existem diversos produtos que não podem ser considerados como medicamentos, podendo da mesma forma ser vendidos na Farmácia mas sendo designados pela sua função ou origem (produtos dietéticos, produtos naturais, produtos de higiene e cosméticos e produtos homeopáticos).

Também presente no Estatuto do medicamento estão as definições de medicamento genérico e medicamento de referência, sendo o primeiro um medicamento que apresenta a mesma composição qualitativa e quantitativa de substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e que demonstre bioequivalência com o medicamento de referência, recorrendo-se para isto a estudos de biodisponibilidade apropriados. Medicamento de referência é então um medicamento autorizado com base na sua documentação completa, requerendo ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos [9].

Torna-se também importante definir preparado oficial, tratando-se de um medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviços farmacêuticos hospitalares segundo as indicações presentes numa farmacopeia ou formulário oficial, sendo dispensado diretamente ao utente. Diferentemente, constituem preparados magistrais os medicamentos que são também preparados numa farmácia de oficina ou serviços farmacêuticos hospitalares mas segundo uma receita médica [9].

Por último, existem medicamentos que são sujeitos a legislação específica, como é o caso das substâncias psicotrópicas e estupefacientes. Estas substâncias exercem o seu efeito no sistema nervoso central, conduzindo a dependência e tolerância tanto física como psíquica [10], sendo por esta razão a necessidade de um controlo especial, evitando tanto quanto possível a sua utilização indevida. De notar que apesar de normalmente abordadas em conjunto, a distinção entre estas encontra-se legalmente definida no artigo 72º do Decreto-Lei nº 15/93, de 22 janeiro, mais especificamente, consideram-se estupefacientes as substâncias ou preparações compreendidas nas tabelas I-A e III e psicotrópicos as substâncias ou preparações compreendidas nas tabelas II-B, II-C e IV, sendo as tabelas alvo de atualizações periodicamente [11].

Durante a prática farmacêutica, torna-se de grande importância a classificação e distinção em grupos ou classes da grande quantidade de medicamentos atualmente disponíveis. Os três sistemas de classificação mais utilizados na FSC são então: o sistema ATC (Anatómico-Terapêutico-Químico), a classificação farmacoterapêutica, e a classificação por forma farmacêutica.

O sistema de classificação ATC, adotado pela OMS, prima pela simplicidade e objetividade, classificando os medicamentos segundo o órgão ou sistema anatómico no qual exercem efeito e pelas suas propriedades químicas, terapêuticas e farmacológicas. Este sistema recorre assim a um sistema alfanumérico de distinção entre os medicamentos, atribuindo uma letra como grupo principal anatómico ao qual o medicamento pertence, dois números como grupo terapêutico, uma letra como grupo farmacológico e uma letra como grupo químico e por fim dois números referente à substância específica [12]. Este sistema de classificação encontra-se incluído no Sifarma 2000.

A classificação farmacoterapêutica dos medicamentos, aprovada no Despacho n.º 21844/2004, de 12 de outubro, apresenta-se como um sistema de classificação fruto de uma tentativa de uniformização entre a classificação ATC da OMS e a classificação oficial em Portugal. Com esta, encontrada por exemplo no Índice Terapêutico, os medicamentos são agrupados segundo a sua utilidade terapêutica, como por exemplo, anti-infecciosos, medicação antialérgica ou medicamentos antineoplásicos [13].

A classificação por forma farmacêutica é uma classificação utilizada na Farmacopeia Portuguesa, como por exemplo, comprimidos, xaropes, colírios, entre outros, indicando apenas o estado final em que se apresenta o medicamento [9].

4. Aprovisionamento e armazenamento

A gestão de todos os produtos existentes na farmácia é uma tarefa muito importante para o seu funcionamento interno, garantindo tanto à farmácia uma boa gestão do seu espaço bem como a dispensa imediata do produto que o utente deseja. À quantidade de um determinado produto armazenado na farmácia, imediatamente disponível para o utente, dá-se a designação de *stock*. Habitualmente utiliza-se a designação de *stock* máximo à quantidade máxima existente de um produto a um dado instante, ao que se procede à reconstituição deste quando atingido uma quantidade determinada, designada de *stock* mínimo. Um *stock* máximo injustificadamente elevado leva a ocupação de espaço que poderia ser utilizado para outros produtos, enquanto o contrário leva à não capacidade de resposta imediata as necessidades do utente.

Essa gestão de *stocks* dentro da farmácia é constituída por dois processos básicos, nomeadamente o aprovisionamento e o armazenamento, ao que sem uma otimização dessas duas etapas não é possível garantir a satisfação do utente. O *stock* dos medicamentos ou outros produtos de saúde armazenados na farmácia variam de acordo com diversos critérios, tanto referentes à farmácia e à gestão económica desta, como referentes aos próprios utentes dessa farmácia. Estes fatores vão desde a procura, a publicidade e a sazonalidade do produto (como é o caso dos protetores solares ou dos medicamentos para o tratamento das gripes e constipações), as necessidades e preferências apresentadas pelos utentes, os hábitos de prescrição ou problemas de saúde mais prevalentes e o espaço disponível dentro da farmácia. Alguns critérios baseiam-se no direito do utente em adquirir os seus medicamentos ao menor preço possível, nomeadamente a obrigatoriedade das farmácias possuírem em *stock*, no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogéneo de entre os cinco medicamentos com preço mais baixo (PVP5) [14]. Apenas atendendo a estas variáveis e à sua possível alteração é que a farmácia pode realizar uma gestão rentável e eficaz.

O farmacêutico deve assim possuir a capacidade de pesar as diversas variáveis no que toca ao abastecimento de medicamentos ou outros produtos, não esquecendo nunca o seu papel como agente promotor da saúde pública.

4.1. Encomendas

Numa farmácia o aprovisionamento ou abastecimento de medicamentos ou produtos de saúde é essencialmente realizado mediante compras a armazenistas ou aos laboratórios diretamente, de acordo com o Artigo 79.º do Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto [9]. A realização das encomendas a estas entidades comerciais encontra-se facilitada na FSC, visto ser possível utilizar o Sifarma 2000 existente em qualquer terminal informático para este efeito, bem como a utilização de programas específicos das entidades e até mesmo utilizando um código de marcação rápida em todos os telefones existentes na farmácia.

A encomenda é em parte organizada automaticamente pelo programa Sifarma 2000, que após criação da ficha específica do produto e atribuição da quantidade desejada como

stock mínimo e máximo e do fornecedor pré-definido, o programa gera uma listagem dos produtos dos quais foi atingido o *stock* mínimo e inclui na encomenda a quantidade necessária destes para se retomar o *stock* máximo. Apesar de rápido e automático, este processo não dispensa a análise e a verificação do farmacêutico, visto este método apenas recolher os produtos dos quais a ficha foi criada, realizar a encomenda apenas para o fornecedor selecionado e incluir todos os produtos, mesmo aqueles que já não se pretenda repor o *stock*.

Assim, o farmacêutico revê as encomendas geradas automaticamente pelo sistema, acrescentando ou excluindo medicamentos ou produtos de saúde desta cuja quantidade encomendada não se encontra de acordo com o desejado para a farmácia ou até mesmo selecionar um fornecedor diferente que possibilite melhores condições de aquisição. Após conclusão da encomenda esta é enviada ao fornecedor via Farmalink, tornando todo o processo computadorizado. A encomenda pode também ser efetuada via telefone ou via *fax*, normalmente quando se trata de produtos não incluídos no sistema informático Sifarma 2000, o sistema informático encontra-se inativo ou se pretende realizar um pedido urgente ou receber a garantia do dia da entrega dos medicamentos ou produtos.

Os armazenistas na sua generalidade efetuam entregas diárias ou até mesmo várias vezes ao dia, de forma que se realizam encomendas com pequenas quantidades dos produtos desejados, não sendo necessário grandes *stocks* dentro da farmácia. No caso de encomendas realizadas aos laboratórios diretamente, as quantidades encomendadas são normalmente maiores, de forma a se obter vantagens económicas. Estas são normalmente realizadas periodicamente para produtos com sazonalidade (medicamentos para o tratamento de constipações ou gripe ou protetores solares, por exemplo), dispositivos ortopédicos, puericultura ou nutracêuticos, normalmente por intermédio de um delegado de informação médica. Na eventualidade do produto desejado se encontrar esgotado no armazenista, pode ser necessário recorrer-se ao laboratório, ou até mesmo contactar outra farmácia quando ambos não dispõem do produto.

Os fornecedores para o abastecimento dos produtos que a farmácia necessita são escolhidos/pré-definidos de acordo com vários parâmetros, nomeadamente a experiência anterior com esse fornecedor em particular, a qualidade e a rapidez dos serviços prestados (numero de entregas diárias, disponibilidade dos produtos e política de devoluções), as condições de negociação (prazos de pagamento, bonificações, descontos) e o próprio custo associado.

A FSC realiza as encomendas maioritariamente via Sifarma 2000, ao que o DT revê as encomendas geradas automaticamente, analisa as opções disponíveis de abastecimento e por fim envia a encomenda. Uma importante contribuição dos fornecedores para a FSC é a contribuição para a formação contínua dos farmacêuticos, distribuindo informação importante relativa aos medicamentos e outros produtos. Os fornecedores habituais da FSC são então a Plural - Cooperativa Farmacêutica, a União dos Farmacêuticos de Portugal e a *Alliance Healthcare*.

4.2. Receção e verificação das encomendas

Após envio da encomenda e receção desta por parte do fornecedor, este envia então num tempo determinado os produtos desejados e disponíveis nos seus armazéns para a farmácia. Habitualmente a FSC recebe várias encomendas por dia, principalmente por parte dos armazenistas, ao que estes enviam os produtos em contentores de plástico acompanhados da fatura ou guia de remessa em duplicado. No caso de estes documentos não acompanharem a encomenda, o fornecedor era contactado e persuadido a regularizar a situação. Estes documentos contêm informação referente à farmácia e fornecedor (nome, morada, identificação fiscal, entre outros parâmetros), o número de identificação do documento e a informação referente aos produtos encomendados, nomeadamente o nome comercial, dosagem, forma farmacêutica, tamanho, código nacional, preço de venda ao público (PVP), exceto quando este é estabelecido pela farmácia, preço de custo para a farmácia, percentagem de imposto sobre o valor acrescentado (IVA) e o resumo contabilístico da encomenda.

Na confirmação da encomenda utiliza-se o documento original enviado para realizar a conferência dos produtos recebidos, garantindo que foram enviados os produtos corretos, e após este processo o documento é arquivado na farmácia. Esta confirmação realiza-se colocando inicialmente os produtos recebidos em cima da bancada anexa ao terminal utilizado para o efeito, e dispendo-os alfabeticamente para facilitar e acelerar o processo. No caso de produtos que necessitem de refrigeração (insulinas, anéis vaginais, entre outros) colocam-se imediatamente no frigorífico. A receção da encomenda é então realizada utilizando o Sifarma 2000, selecionando inicialmente a encomenda realizada de entre as várias que foram feitas, confirmando inicialmente que a encomenda ou o contentor é o correto, e introduzindo o número do documento e o total faturado neste. Seguidamente, registam-se os produtos utilizando para isto um leitor óptico de forma a ler os códigos de barra ou inserindo manualmente o código do produto ou a designação nos casos de problemas com os códigos de barra ou a não existência deste na versão lida pelo SIFARMA 2000. Durante este processo de registo dos produtos realiza-se a confirmação do número de produtos enviados, do estado de conservação destes, da data de validade, de forma a atualizar se necessário para menor data de validade, do preço de venda ao público e de aquisição e o *stock* existente na farmácia, corrigindo ou reportando qualquer parâmetro não correto.

Os produtos encomendados que o fornecedor não possui ou no caso de este não conseguir enviar a totalidade encomendada geram uma nova encomenda, ao que normalmente se transfere esta para um novo fornecedor. A razão do não fornecimento é sempre assinalada nas faturas ou guias de remessa.

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes provenientes de uma nova encomenda são acompanhados por um documento adicional para além da guia de remessa, nomeadamente uma confirmação de requisição, também em duplicado. Estes documentos são assinados e carimbados pelo DT, ao que se devolve o duplicado ao fornecedor como

confirmação de receção do produto, e o original é arquivado na farmácia por um período não inferior a três anos.

Para encomendas urgentes ou telefónicas, não se encontra no sistema Sifarma 2000 a encomenda informaticamente registada, tendo neste caso primeiro que se criar a encomenda manualmente, e só depois rececionar os produtos.

Os fornecedores enviam também mensalmente ou quinzenalmente uma nota resumo com todos os produtos enviados e o valor associado a estes, servindo como confirmação das encomendas realizadas e produtos enviados, bem como de guia de pagamento pelos serviços prestados.

4.3. Marcação de preços

Atendendo ao artigo 103º do Estatuto do medicamento, presente no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto [9], podemos observar que “*o regime de preços dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica participados é fixado por decreto-lei*”.

Apesar dos medicamentos sujeitos a receita médica serem rececionados com o seu PVP já definido, tanto na fatura enviada como impresso na embalagem do medicamento, o mesmo não acontece com os medicamentos não sujeitos a receita médica ou outros produtos de saúde, sendo desta forma necessária a sua etiquetagem e atribuição de preço. Este processo de etiquetagem pode ser imediatamente realizado no momento de receção da encomenda, ao que o Sifarma 2000 gera automaticamente uma etiqueta com a designação do produto, o preço deste, o IVA e o código de barras específico. O preço atribuído a estes produtos depende tanto do preço de aquisição deste, como do seu IVA e das margens de lucro definidas pela FSC.

O preço atribuído aos medicamentos é uma função do preço de venda ao armazenista, da margem de comercialização do distribuidor grossista e do retalhista, da taxa sobre a comercialização de medicamentos e do IVA, de acordo com o Artigo 5º do Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de novembro [15]. Encontra-se em anexo (Anexo IV) as margens máximas de comercialização dos medicamentos participados e não participados, sendo estas atribuídos por escalonamento do preço de aquisição, diminuindo à medida que o custo deste aumenta.

4.4. Armazenamento

A fase que sucede a receção da encomenda é a arrumação e armazenamento lógico dos produtos recebidos, de forma a serem facilmente e rapidamente acedidos por qualquer membro da equipa quando necessária a sua dispensa ao utente e conservados nas suas condições ótimas.

Para efeitos de armazenamento a FSC dispõe de: um armário de gavetas compartimentalizadas e deslizantes para armazenamento dos medicamentos com formas farmacêuticas de administração oral (comprimidos e cápsulas), para as pomadas de tamanho

pequeno ou médio, para os supositórios, para os produtos de uso veterinário, para os colírios e pomadas oculares, para as gotas, para as formulações de aplicação vaginal e para os pós e granulados; uma série de prateleiras basculantes para o armazenamento dos xaropes, das pomadas de maiores dimensões e loções, para os produtos de monitorização da diabetes (lancetas e tiras da glicémia) e para ampolas; um armazém para os excedentes de reforço, não possíveis de arrumar no primeiro piso, organizado por armários; e nas vitrines expostas e armários com gavetas na área de atendimento ao público, para armazenamento e arrumação dos produtos de venda livre ao público (produtos de dermocosmética e higiene, desinfetantes e antissépticos, nutracêuticos, puericultura, pensos rápidos e compressas, dispositivos médicos, produtos de ortopedia, testes de gravidez e alguns MNSRM). Independentemente do local de armazenamento, os medicamentos são sempre armazenados por ordem alfabética da designação comercial, ou no caso de genéricos, por ordem alfabética do laboratório, e por ordem crescente de dosagem e tamanho da embalagem. Quando se trata de produtos que não medicamentos, estes são armazenados ou arrumados consoante a sua área específica.

O armazenamento efetuando na FSC tem sempre em conta a estabilidade físico-química dos produtos recebidos, garantindo as melhores condições de conservação através da presença de termo-higrómetros tanto nas duas zonas de armazenamento como no sistema de frio. Os registos obtidos com estes dispositivos são analisados mensalmente e arquivados na farmácia. O armazenamento respeita também a regra do “*First Expired First Out*” (FEFO), garantindo que o produto existente na farmácia com o prazo de validade mais curto seja o primeiro a ser dispensado, evitando a permanência das mesmas embalagens em *stock*, e consequentemente a expiração do prazo de validade. Para este efeito os medicamentos com prazos mais curtos são sempre colocados de forma mais acessível que os com prazo de validade maior.

4.5. Controlo de prazos de validade

O prazo de validade de um qualquer medicamento ou produto de saúde corresponde ao período a partir do qual o fabricante não consegue garantir a sua estabilidade, eficácia, segurança ou qualidade. Desta forma, não se pode dispensar ao utente produtos cujo prazo de validade já foi ultrapassado ou que expire durante o tratamento.

Para além da verificação dos prazos de validade dos produtos aquando receção de encomendas, todos os meses é impresso um documento contendo uma listagem dos produtos cuja validade termina num prazo de dois meses. Após confirmação da existência real de um produto em vias de terminar a sua validade, os produtos são retirados do armazenamento e são, se possível, devolvidos ao fornecedor, ou então é analisada a capacidade de escoamento do produto. Caso o prazo de validade do produto não corresponda ao da listagem, este parâmetro é corrigido na ficha do produto.

4.6. Devoluções

Várias são as razões para se proceder à devolução de medicamentos ou produtos ao armazenista ou laboratório, nomeadamente: por recomendação do INFARMED ou do titular da AIM, produtos recebidos mas não encomendados, produtos recebidos em quantidades acima das encomendadas, produtos danificados no processo de transporte, produtos recebidos com validade reduzida, produtos faturados a um preço incorreto e produtos existentes na farmácia em vias de expirar.

Estes produtos são então devolvidos ao armazenista ou laboratório acompanhados de uma cópia da fatura e uma nota de devolução (o duplicado desta permanece na farmácia), na qual se regista o número do documento relativo à sua encomenda, o produto em causa e as unidades deste e a razão da devolução. Assim, após a devolução e análise das razões, ou os produtos não são aceites e são devolvidos à farmácia, ou o armazenista ou laboratório procede à substituição destes ou emite uma nota de crédito.

5. Interação farmacêutico-utente-medicamento

A interação entre o farmacêutico, o utente e o medicamento é um dos pontos de maior importância da atividade do farmacêutico, visto a farmácia ser muitas vezes o último ponto de contato entre o utente e o sistema de saúde. Com a responsabilidade de ser muitas vezes o último interveniente entre a prescrição e a toma do medicamento, o farmacêutico encara a sua responsabilidade como um profissional de saúde cuja atividade se encontra regida por um código deontológico e por princípios éticos e alia-se de um Manual de Boas Práticas de forma a colocar a saúde e o bem-estar do utente ou qualquer indivíduo como sua principal responsabilidade, colocando-o à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais, possibilitando assim que a população usufrua de cuidados de saúde com qualidade, seguros e eficazes [16].

Com a responsabilidade de promover e garantir o uso racional, seguro e eficaz do medicamento, o farmacêutico deve desenvolver as suas capacidades de aconselhamento e de comunicação de forma a transferir eficazmente toda a informação necessária sobre medicamento para garantir que este será utilizado da melhor forma possível, aumentando a probabilidade de este produzir o efeito desejado. Isto implica que o farmacêutico seja capaz de ouvir, questionar, relacionar e negociar, sempre de uma forma amigável e afável, mas ao mesmo tempo rápida e eficaz. O utente deve no final do aconselhamento sentir-se esclarecido na totalidade, valorizado e acompanhado

O aconselhamento farmacêutico, ponto fulcral na sua atividade profissional, não possui uma construção estática e imutável, sendo este dependente tanto do profissional que o executa como do utente que o receberá. O profissional deve ser perspicaz na avaliação inicial do utente, conseguindo apurar rapidamente a quantidade e a complexidade de informação que poderá transmitir ao utente, bem como a disponibilidade deste para tal e o conhecimento atual do mesmo sobre a sua medicação. Torna-se assim importante ajustar-se o

aconselhamento, desde as questões feitas e as informações ou indicações prestadas, bem como o vocabulário e as terminologias utilizadas, ou até mesmo a articulação, velocidade de conversa, ou expressões faciais, postura corporal e duração do aconselhamento, de acordo com as necessidades ou possibilidades de cada utente, mas aplicando em todos os casos uma forma clara, cativante e receptiva de comunicar, procurando sempre se o utente entendeu tudo o que lhe foi transmitido. Também importante, é a necessidade de muitas vezes ter-se que complementar a informação transmitida oralmente com a mesma em versão escrita, ou até mesmo recorrendo a sinaléticas simples, no caso de indivíduos iletrados. O utente deve no final do aconselhamento sentir-se totalmente esclarecido sobre a utilização correta da sua medicação, bem como sensibilizado para as problemáticas da não *compliance* ou toma incorreta do tratamento, valorizado e acompanhado na tentativa de melhorar o seu estado de saúde e incentivado na manutenção da sua saúde.

O farmacêutico deve estar preparado para a eventualidade de apesar de efetuado um diagnóstico correto, a não aderência ao tratamento ser causada pela não aceitação e da falta de disponibilidade ou possibilidade de adquirir o medicamento, sendo da sua responsabilidade profissional que o utente aceite e entenda a medicação, sem quebrar relações de confiança ou limitar os direitos, crenças ou valores do utente.

O farmacêutico pode também estender o seu aconselhamento além dos medicamentos prescritos pelo médico, colocando em prática os seus conhecimentos de forma a satisfazer as relações benefício/risco e benefício/custo aplicáveis, nomeadamente na avaliação da adequabilidade da prescrição. O incentivo às alterações de alguns comportamentos prejudiciais do utente, como o consumo de álcool ou de tabaco, de forma a melhorar a resposta ou *compliance* deste à medicação, tornam-se também pontos importantes a discutir.

Outro ponto importante realçar, apesar de ser utilizada a designação "aconselhamento", não se pretende que ocorra um fluxo unidirecional de informação, mas sim uma interação construtiva com interação de ambas as partes, incentivando o utente a preocupar-se com a sua saúde e bem-estar, procurando as respostas que ainda necessita. Apenas havendo um compromisso mútuo entre o utente e o farmacêutico, assegurando este que o utente aceita a medicação em causa e entendeu, na totalidade, a forma correta e segura de toma da sua medicação, bem como as mais valias e os inconvenientes associados a esta, e o utente, assumindo um papel ativo na manutenção da sua saúde, realizando ele próprio uma monitorização e julgamento do tratamento, se garante a máxima qualidade nos cuidados de saúde prestados [17].

A farmacovigilância é a "*... atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso de medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos*" [1], com principal objetivo de "*... determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos, baseados no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos, após a sua cedência ao doente*" [18], estando esta coordenada a nível nacional pelo INFARMED [19].

Atendendo à responsabilidade do farmacêutico com a segurança do utente em relação à utilização de medicamentos, bem como o facto da proximidade imediata entre a farmácia e o utente, este deve adotar uma atitude ativa na notificação das reações adversas medicamentosas (RAM) graves ou inesperadas. Por sua vez, RAM é definida pela OMS como "qualquer resposta prejudicial e indesejada a um medicamento que ocorre com doses habitualmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento ou para modificação de funções fisiológicas" [18]. As notificações devem por sua vez serem realizadas o mais rápido possível, recorrendo para o efeito às fichas disponibilizadas no site do INFARMED para o efeito.

Para finalizar, deve também ser referido o importante papel do farmacêutico na sensibilização da comunidade para a participação contínua no processo de tratamento de resíduos dos medicamentos, nomeadamente no programa VALORMED [20]. A VALORMED é a sociedade nacional responsável pela gestão e tratamento dos resíduos (embalagens e medicamentos) dos medicamentos já não utilizados, cujo tratamento terminou ou cujo prazo de validade foi ultrapassado. A necessidade do tratamento deste tipo de resíduos de forma diferente de outros advém da sua especificidade como material, necessitando de um processamento próprio.

De forma simples, o utente trás à farmácia os medicamentos que já não deseja, estes são recolhidos e são colocados em contentores próprios para o efeito, que quando cheio é selado e procede-se ao preenchimento de um impresso (nome e código da farmácia, peso aproximado do contentor, a data da recolha e o responsável pela sua selagem e recolha) em duplicado, um para a farmácia e outro para acompanhar o contentor. Por fim, os contentores são recolhidos pelos distribuidores responsáveis e encaminhados para o local de processamento.

Por diversas vezes durante o meu estágio procedi à recolha do contentor da VALORMED, ao preenchimento do impresso, bem como ao envio da informação para procederem à recolha deste contentor. Na minha opinião, constitui um serviço com bastante adesão por parte da população, principalmente pelas camadas mais idosas, as quais também possuem mais medicação em simultâneo, bem como mais alterações na mesma.

6. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos ao utente, salvaguardando sempre o seu uso racional e garantindo um atendimento especializado para cada utente, constitui a atividade central do farmacêutico em ambiente comunitário. Esta dispensa pode tanto ser mediante prescrição médica como por dispensa e aconselhamento farmacêutico, desde que dentro do seu campo de atuação permitido [9]. De acordo com o Manual de Boas Práticas de Farmácia Comunitária, define-se esta atividade como "*o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos*" [1].

De acordo com o artigo 113º do Estatuto do medicamento, as modalidades de dispensa de medicamentos aos utentes divide os medicamentos em Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), como já referido anteriormente. Ainda dentro dos MSRM podemos também observar as subclasses de Medicamentos de receita médica renovável, Medicamentos de receita médica especial e Medicamentos de receita médica restrita (medicamentos restritos a certos meios especializados, como hospitais). Os MNSRM englobam os medicamentos homeopáticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas, desde que estes não preencham os requisitos para serem classificados como MSRM, citados no artigo 114º do Estatuto do medicamento [9].

6.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

De acordo com o artigo 114º do Estatuto do Medicamento, para que um medicamento seja considerado um MSRM este deve preencher alguns requisitos, nomeadamente, pelo menos um dos seguintes: possa constituir um risco para a saúde do utente, direta ou indiretamente, mesmo quando usado para o fim a que se destina, quando utilizado sem vigilância médica; ou quando utilizado com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destina; contenha substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas sejam indispensáveis aprofundar; ou que se destinem a ser administrados por via parentérica [9]. Desta forma, e de forma a garantir a utilização segura destes medicamentos, a sua dispensa é efetuada mediante apresentação obrigatória de uma receita médica.

A receita médica constitui um documento no qual se encontra a informação referente à medicação prescrita por um médico (ou, nos casos previstos em legislação especial, por um médico dentista ou por um odontologista) para um determinado utente [9]. A prescrição atual de medicamentos efetua-se obrigatoriamente por Denominação Comum Internacional (DCI). Com isto, possibilita-se uma consolidação da utilização de medicamentos genéricos ou bioequivalentes mais baratos, garantindo estes a mesma segurança, eficácia e qualidade, permitindo uma maior sustentabilidade e racionalização dos recursos do Sistema Nacional de Saúde (SNS) e do próprio utente [21]. O farmacêutico tem também a obrigação de dispensar o medicamento de menor preço disponível, salvo se for outra a opção do utente [14]. A prescrição por DCI respeita as regras presentes na Portaria n.º 137-A/2012 e 11 de maio, aplicando-se estas à prescrição de todos os medicamentos de uso humano sujeitos a receita médica independentemente do seu local de prescrição (incluindo medicamentos manipulados e medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos), bem como à prescrição de outros produtos comparticipados pelo Estado no seu preço, como produtos para a monitorização da diabetes *mellitus* ou produtos dietéticos, mediante as alterações necessárias [22]. Estas regras, que incluem as regras para medicamentos comparticipados e não comparticipados, regras sobre a prescrição eletrónica e as exceções a esta (prescrição manual), regras de validação da prescrição por parte do farmacêutico, as informações que se devem prestar ao utente no ato

da dispensa encontram-se resumidas em anexo (Anexo V). Apresentam-se também em anexo (Anexo VI) os novos modelos de receita médica descritos no Despacho n.º 15700/2012.

Após apresentação da receita médica na farmácia, esta é escrupulosamente verificada e analisada antes de se proceder à dispensa da medicação, verificando a conformidade com as regras anteriormente referidas e o preenchimento de todos os campos necessários, validando esta.

Durante o ato da dispensa o farmacêutico procede então ao aconselhamento e à explicação da medicação prescrita, explicando o objetivo desta, tentando também apurar qualquer possível inconsistência na prescrição. O farmacêutico garante também que o utente entendeu a posologia prescrita, recorrendo quando necessário à escrita ou sinalética das indicações posológicas na embalagem do medicamento, principalmente no caso de não se devolver a guia de tratamento (nas prescrições eletrónicas) ao utente a quando prescrições manuais. Ao se dar indicações sobre a medicação é importante indicar fisicamente a embalagem específica, não apenas referenciar verbalmente. Os medicamentos são então registados no sistema Sifarma 2000, utilizando para isto o leitor óptico ou digitando manualmente o código do produto e por fim atribui-se a entidade de comparticipação (subsistemas de saúde) e a portaria, se aplicável.

Por fim, após finalização da venda, é impressa a fatura do utente e o talão de faturação no verso da receita, sendo esta assinada pelo utente confirmando que este recebeu a medicação que pretendia e era possível dispensar. A impressão realizada no verso das receitas para efeitos de faturação foi alterada durante o meu estágio na FSC, passando a nova impressão a aplicar-se a partir de dia 1 de abril de acordo com o Ofício Circular n.º 1162/2013 de 26 de março [23]. As alterações ocorrentes referem-se à necessidade de apenas uma assinatura do utente, independentemente de ter exercido ou não o direito de opção, e das informações impressas no verso, sendo que em anexo se resumem estas informações e se exemplifica o talão de faturação (Anexos VII e VIII).

A medicação é então entregue ao utente, acompanhada pela respetiva fatura, guia de tratamento se existente e qualquer outra informação sobre os medicamentos em formato de cartão ou panfleto existente na FSC (exemplo de cartões de esclarecimento sobre a colocação dos anéis vaginais). A receita e respetivo talão de faturação no seu verso permanecem na FSC para efeitos de faturação no final do mês. Habitualmente procedia a uma revisão das receitas e da medicação dispensada pelo menos durante o próprio dia da venda, de forma a salvaguardar qualquer erro cometido e contatar de imediato o utente em causa.

6.1.1. Regimes de comparticipação

A comparticipação refere-se à percentagem paga pelo Estado, ou outra entidade, do preço do medicamento. A percentagem paga do medicamento varia de acordo com a sua classificação farmacoterapêutica, com o ou os organismos de comparticipação e o próprio regime de comparticipação do utente, resultando sempre numa redução dos encargos para este. No caso de existirem dois organismos de comparticipação, em que existe

complementaridade entre o SNS e a segunda entidade, ocorre a redução do encargo para o utente até uma percentagem específica por parte do organismo que não o SNS, ou até mesmo a totalidade do custo. O utente paga assim apenas a diferença entre a percentagem comparticipada e o preço da medicação.

Apesar de existirem muitos organismos de comparticipação, o organismo de comparticipação com que mais me deparei na FSC foi o SNS, tanto em regime geral ou regime especial pensionista. O regime especial pensionista é aplicável a utentes pensionistas para os quais o rendimento total anual não exceda 14 vezes a retribuição mínima mensal garantida em vigor no ano civil transato, de acordo com Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio [24]. Dentro destes, existe também a possibilidade de existirem portarias, conferindo uma percentagem de comparticipação especial, apenas aplicável a determinadas patologias crónicas [25]. Estas patologias são apresentadas em anexo (Anexo IX).

De acordo com a circular normativa 13/2013, ocorreu a migração dos encargos das comparticipações do Estado na compra de medicamentos dispensados a beneficiários da ADSE, ADM, PSP e GNR para o SNS, a 1 de abril de 2013, ao que estes organismos deixaram de ser possíveis incluir no ato de dispensa de medicação como organismos de comparticipação a partir desta data [26].

6.1.2. Medicamentos sujeitos a receita médica especial

Segundo o artigo 117.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, medicamentos sujeitos a receita médica especial são aqueles que preenchem pelo menos um dos seguintes requisitos: contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável e referida anteriormente; possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizados para fins ilegais; e que contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas anteriores [9]. Perante estas condições peculiares e possivelmente prejudiciais para o utente, é então imposta a necessidade de uma legislação específica especial.

Desta feita, a prescrição e dispensa destes medicamentos encontra-se legislada pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, com posteriores retificações, e pelo Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro [11, 27]. A inclusão destes medicamentos numa receita impede a prescrição nesta de outros medicamentos, aplicando-se na mesma as regras anteriormente referidos quanto ao número de embalagens. As receitas que apresentem a prescrição destes medicamentos indicam que se tratam de receitas especiais (RE) e devem também ser analisadas com cuidado redobrado, atentando muito bem à identidade do utente, o médico prescriptor e a validade da receita.

Durante a dispensa destes medicamentos, o sistema Sifarma 2000 obriga à introdução de alguns dados: nome e morada do doente; nome do médico prescriptor; número da receita

médica especial; nome, morada, número e data de emissão do bilhete de identidade do adquirente, e idade deste.

Após processamento dos medicamentos é impresso no verso da receita os dados referentes ao adquirente e medicamentos e é também impresso um documento em duplicado contendo informações previamente introduzidas, ao que após se realizarem duas cópias da receita em causa, o original é enviado à entidade de participação, uma cópia é acompanhada por um dos documentos e é enviada para o INFARMED (entidade incumbida com a fiscalização do cumprimento das normais em vigor) e a outra é arquivada com o restante documento e documento de requisição na FSC por um período não inferior a 3 anos. Os requisitos obrigatórios de entrega ao INFARMED estão resumidos em anexo (Anexo X), de acordo com o Ofício Circular n.º 100/2013, da ANF [28].

6.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica

Como já referido, estes medicamentos são aqueles que não preenchem os requisitos para serem considerados MSRM, podendo desta forma serem dispensados sem a necessidade de uma receita médica. Apesar de passíveis de surgir numa receita médica, habitualmente não são comparticipados, salvo algumas exceções. Estes medicamentos podem ser dispensados mediante indicação médica, aconselhamento farmacêutico ou a pedido do utente.

6.3. Vendas suspensas

Esta modalidade de dispensa de medicamentos prende-se com a necessidade imperativa de determinados medicamentos, apenas dispensados perante receita médica, por parte de alguns utentes quando não se fazem acompanhar desta [2]. Este tipo de serviço deve ser realizado com total certeza dessa necessidade do medicamento, por exemplo no caso de algumas doenças crónicas (asma, diabetes mellitus, entre outras) sem a possibilidade de contactar o médico prescriptor. Nestes casos, o utente paga a totalidade do preço do medicamento e a FSC aguarda que este traga a receita desse medicamento, sendo depois processada a venda normalmente e é efetuado o acerto do preço deste.

7. Automedicação

De acordo com a definição apresentada no Despacho nº17690/2007 de 23 de julho, automedicação é a "*utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde*" [29]. Esta prática encontra-se estritamente relacionada com o maior acesso dos utentes a informação sobre a sua saúde, incluindo sobre medicamentos.

Apesar de constituir uma prática que facilita a obtenção de tratamento por parte do utente para uma determinada afeição, acelerando o processo de recuperação sem a

necessidade deste se dirigir a um posto de saúde, esta tem de se encontrar limitada a situações clínicas bem delineadas e de acordo com as especificações estabelecidas pelos MNSRM utilizados. Para além da definição de automedicação, o Despacho nº17690/2007 de 23 de julho apresenta também uma lista de situações passíveis de automedicação, que se encontram em anexo (Anexo XI) de forma resumida. Alguns exemplos de situações passíveis de automedicação são os estados gripais e constipações, as feridas superficiais e as dores musculares ligeiras a moderadas.

A farmácia comunitária é muitas vezes o primeiro local ao qual o utente recorre na tentativa de resolução ou aconselhamento sobre um determinado problema de saúde, ao que o farmacêutico possui um papel de extrema importância na prática da automedicação, identificando e despistando as situações passíveis de automedicação e aconselhando ou não a utilização de determinados MNSRM solicitados pelo utente, garantindo assim que esta se realiza segundo o uso racional do medicamento para uma indicação adequada [1]. Assim, indicação farmacêutica é o ato profissional no qual "*o farmacêutico se responsabiliza pela seleção de um medicamento não sujeito a receita médica ou de eventual tratamento não farmacológico com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como problema de saúde de carácter não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente*" [1]. A distinção entre problemas de saúde ou transtornos menores com problemas de saúde que requeiram diagnóstico ou medicação prescrita por um médico é muito importante, devendo o farmacêutico encaminhar de imediato aqueles sintomas ou problemas de saúde que considere graves e que requeiram diagnóstico médico.

Esquemáticamente, o procedimento a realizar, de forma a executar uma indicação farmacêutica correta, inicia-se com a entrevista ao utente, na qual o farmacêutico avalia as suas necessidades e recolhe os seus dados (sintomas, intensidade, duração destes, problemas concomitantes e se já recorreu a medicamentos); procede-se com a intervenção do farmacêutico, podendo resultar na indicação das opções terapêuticas, numa determinada dosagem, posologia, forma farmacêutica e acompanhada das indicações necessárias para a o seu correto uso, no aconselhamento de medidas não farmacológicas, em associação ou não com as medidas farmacológicas, ou no encaminhamento do utente para o médico no caso de suspeita de uma situação não passível de automedicação; e finaliza-se com o acompanhamento do utente para avaliação dos resultados obtidos, garantido desta forma a não necessidade de mais medicação ou reencaminhamento para o médico [1]. Este último ponto prende-se também com a possibilidade da utilização não adequada dos medicamentos aconselhados, atentando que nenhum medicamento é inócuo, podendo esta resultar de informação inadequada e insuficiente e de uma cultura farmacoterapêutica não suficientemente consolidada, devendo a utilização de MNSRM desta forma constituir uma responsabilidade partilhada entre as autoridades, os utentes, os profissionais de saúde e a indústria farmacêutica [30].

Nalguns utentes, devido a condições concomitantes de saúde que apresentam, a prática da automedicação encontra-se restrita ou restringida a determinadas circunstâncias definidas, devendo-se proceder ao reenaminhamento para o médico quando necessário. Exemplos destas condições são as crianças e latentes, os idosos, as mulheres grávidas ou a amamentar e doentes diabéticos, hipertensos ou insuficientes cardíacos.

Durante o meu estágio cedi por diversas vezes MNSRM para algumas das situações acima referidas, iniciando o processo com a entrevista e apuramento dos problemas, seguido do aconselhamento farmacêutico e dispensa caso necessária, acompanhando sempre a dispensa da devida informação no final.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Como já referido anteriormente, a FSC possui vários produtos que não se encontram conforme os requisitos necessários para serem definidos como medicamentos, de forma a possibilitar a total satisfação dos utentes, sendo exemplos destes os produtos de higiene e cosmética, de alimentação e os dispositivos médicos.

8.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal

De acordo com o Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 113/2010 de 21 de outubro, produto cosmético é *"qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais"*, servindo também o presente Decreto-Lei para regulamentar estes produtos [31, 32]. Um aspeto importante acerca destes produtos é a necessidade de não prejudicarem a saúde humana aquando a sua utilização sob condições normais ou razoavelmente previsíveis, sendo assim responsabilidade do INFARMED garantir a segurança, eficácia e qualidade dos produtos cosméticos presentes no mercado, mesmo quando é da inteira responsabilidade do fabricante, importador ou vendedor o cumprimento da legislação aplicável, bem como o controlo do fabrico e da sua segurança [33].

Apesar de quotidianamente presentes no mercado, é nas farmácias que se poderá obter preferencialmente os produtos cosméticos e de higiene corporal, visto ser possível ao farmacêutico o aconselhamento do utente para a sua afeção de pele ou para o produto em causa, permitindo assim uma maior satisfação do utente em produtos muitas vezes necessários para o seu bem-estar geral. O farmacêutico é também qualificado na deteção da incorreta utilização destes produtos ou no surgimento de alergias ou outros problemas graves, garantindo assim uma monitorização da utilização destes produtos.

A FSC possui ao dispor dos utentes várias gamas de produtos cosméticos e de higiene corporal. De forma a possibilitar um atendimento mais completo no que toca a estes

produtos, no ato de aconselhamento é muitas vezes consultado o mapa de produtos fornecido pelo fabricante, onde facilmente se identifica o produto que melhor satisfará o utente.

8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

De acordo com o Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro, regulado pelo Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos é "*uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabolitos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos*" [34].

Atentando a composição especial ou os processos especiais de fabrico destes produtos, pontos claramente distintos dos alimentos de consumo corrente, os produtos dietéticos para alimentação especial são utilizados para responder a necessidades nutricionais de condições em que ocorre perturbação do processo de assimilação ou de metabolismo, condições fisiológicas especiais onde pode ocorrer benefício especial na ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos e no caso de lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde [35].

Como estabelecido no Despacho n.º 25 822/2005 de 15 de dezembro, alterado pelo Despacho n.º 4326/2008, os produtos dietéticos destinados aos doentes com erros congénitos do metabolismo são comparticipados na sua totalidade nas farmácias, desde que prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães ou nos centros de tratamento dos hospitais referidos em anexo (Anexo XII) [36, 37].

O farmacêutico possui um papel preponderante no correto aconselhamento de utilização destes produtos ou na referenciação para o médico caso detete algum problema de maior. A FSC possui em stock alguns destes produtos, destinados principalmente para alguns utentes habituais.

8.2.1. Produtos dietéticos infantis

O leite materno é o alimento de excelência para os recém-nascidos, visto este fornecer ao latente todos os nutrientes que este necessita para o seu crescimento e desenvolvimento saudáveis. Praticamente todas as mães conseguem produzir leite (colostro), devendo estas iniciar a alimentação do recém-nascido na primeira hora, devendo este tipo de alimentação ser exclusivo até aos 6 meses de idade, período após o qual é suplementado com outros complementos e produtos alimentares. Dentro desta categoria de produtos complementares encontram-se as farinhas lácteas e não lácteas, os boiões de frutas e as sopas [38].

Apesar de preferível, nem sempre é possível a utilização do leite materno como alimento para o recém-nascido, ou é necessário um substituto deste (fórmula para latentes) por indicação médica, de forma a satisfazer as suas necessidades. A substituição nunca deve ser feita sem indicação médica pois pode prejudicar a amamentação. Presente no Decreto-Lei n.º 217/2008, de 11 de novembro, encontra-se o regime jurídico aplicável às fórmulas para latentes, bem como para as formulas de transição para latentes saudáveis [39]. Estas fórmulas encontram-se divididas pela idade ou estado de desenvolvimento a que se destinam, bem como pela categoria de tratamento a que pertencem, nomeadamente as fórmulas: hipoalergénicas (HA), anti-regurgitantes (AR), anti-cólicas (AC), antidiarreicas (AD) e anti obstipação (AO) e as fórmulas especiais (sem glúten ou lactose, por exemplo).

O farmacêutico possui a importante tarefa de aconselhar a correta conservação, reconstituição ou preparação e administração destes produtos dietéticos infantis, promovendo o bem-estar e o correto desenvolvimento do latente.

8.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais

A fitoterapia recorre a plantas ou a partes de plantas (dependentemente de onde se encontra a substância ativa) para produzir efeitos terapêuticos específicos, sendo uma prática cada vez mais procurada pelos utentes, não sendo natural sinónimo de inócuo, no entanto [40]. Habitualmente estes produtos são empregues no alívio de problemas gastrointestinais e circulatórios, para emagrecimento ou para estados de fadiga ou ansiedade. Esta modalidade terapêutica encontra-se legislada pela Lei n.º 45/2003, de 22 de agosto, promovendo o correto e seguro uso destes produtos [41].

Os nutracêuticos (ou suplementos nutricionais) são produtos alimentares, ou parte destes, que proporcionam benefícios de saúde. Dentro desta categoria podemos encontrar as vitaminas, os minerais, os antioxidantes, os estimulantes e os ácidos gordos [42].

O farmacêutico deve possuir a capacidade de aconselhar o produto, entre os disponíveis, que melhor benefício trará ao utente, bem como detetar e adverti-lo das possíveis interações entre estes produtos e a sua medicação habitual. Estes produtos são facilmente obtidos na FSC, sempre acompanhados do respetivo aconselhamento, estando habitualmente os produtos presentes de acordo com a procura destes.

8.4. Produtos de uso veterinário

De acordo com o Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho, medicamento veterinário é *"toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas"* [43]. De forma complementar, o Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro, define produto de uso veterinário como *"a substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas, destinada: aos animais,*

para promoção do bem-estar e estado higio-sanitário, coadjuvando ações de tratamento, de profilaxia ou de manejo zootécnico, designadamente o da reprodução; ao diagnóstico médico-veterinário; ao ambiente que rodeia os animais, designadamente às suas instalações" [44]. Ambos os tipos de produto são de grande importância para o tratamento ou prevenção de afecções animais variadas, evitando desta forma a transmissão ou envolvimento dos utentes, promovendo desta forma a saúde pública.

Apesar de alguns medicamentos de uso veterinário requererem receita médico-veterinária para a sua dispensa, estes não são comparticipados, sendo o utente obrigado a pagar a totalidade do custo. Para além dos medicamentos de uso veterinário serem armazenados num espaço próprio e distinto dos outros produtos, estes possuem também uma inscrição "Uso Veterinário" em fundo verde, de forma a serem facilmente reconhecidos. O farmacêutico deve assumir um papel ativo no aconselhamento deste tipo de produtos, esclarecendo o utente quanto à forma adequada de utilização bem como aconselhar o produto ou dosagem correta para o animal, promovendo assim medidas profiláticas na manutenção da qualidade de vida e estado de saúde do utente.

A FSC não apresenta uma grande variedade de produtos de uso veterinário, possuindo principalmente aqueles mais procurados pelos utentes, sendo mais habitual a encomenda dos produtos após pedido do utente. Os produtos com mais procura eram os desparasitantes ectópicos de uso externo e intestinais, os suplementos vitamínicos, as coleiras antiparasitárias e os contraceptivos.

8.5. Dispositivos médicos

De acordo com o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, dispositivo médico corresponde a *"qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; e controlo da concepção" [45].* Estes produtos podem ser classificados de acordo com o risco que o dispositivo apresenta e a vulnerabilidade da zona do corpo a que se destina, bem como de acordo com o processo de fabrico e funcionamento deste, utilizando para isto as seguintes categorias: classe I (de baixo risco), classe IIa (de médio risco), classe IIb (de médio a baixo risco) e classe III (de alto risco) [46].

Apesar destes produtos se apresentarem como semelhantes com os produtos medicamentosos, nomeadamente no objetivo de prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana, a principal distinção prende-se com o facto de estes atingirem os seus fins através

de mecanismos que não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas [47].

A FSC apresenta uma grande variedade de dispositivos médicos, como variados produtos ortopédicos (colares cervicais, muletas e talas), pensos, gazes e compressas destinadas ao tratamento e desinfecção de feridas, sacos de ostomia e coletores de urina, dispositivos invasivos para administração parentérica (agulhas e seringas) e escovas de dentes e outros dispositivos destinados a higiene oral.

9. Outros serviços prestados pela Farmácia

De forma a promover uma manutenção do bom estado de saúde dos utentes, não apenas baseado na utilização de medicamentos, a FSC disponibiliza serviços de determinação de diversos parâmetros fisiológicos e bioquímicos, possibilitando desta forma a monitorização e a prevenção de diversas doenças, bem como o acompanhamento clínico mediante uma terapêutica específica. Estes serviços motivam também o utente a interessar-se na sua saúde ao permitir-lhes acompanhar a evolução do tratamento instituído.

Assim, a FSC disponibiliza os serviços de: medição antropométrica, determinação da pressão arterial e da percentagem de gordura corporal, sendo estas medições obtidas no mesmo dispositivo, facilmente acessível a qualquer utente; determinação da glicémia capilar, ureia plasmática, ácido úrico, creatinina, triglicéridos, colesterol total, PSA e hemoglobina glicada, recorrendo para estas determinações a sistemas de espectrofotometria, utilizando tiras específicas a cada parâmetro e necessitando apenas de um capilar de sangue do utente; e por último, testes de gravidez. À exceção das determinações recorrendo ao dispositivo utilizado para a medição antropométrica, localizado perto da entrada da farmácia, todas as outras determinações são realizadas no gabinete de atendimento personalizado, garantindo assim a privacidade do utente. Para os testes de gravidez utilizam-se os dispositivos comerciais, necessitando estes de apenas algumas gotas de urina, colhida pelo utente nos sanitários para o efeito.

Durante o meu estágio constatei que o serviço mais requisitado era o de medição da pressão arterial, visto os problemas envolvendo o sistema cardiovascular serem dos mais comuns, principalmente entre os utentes mais idosos. Apresenta-se como vantajoso a medição da pressão arterial recorrendo ao dispositivo mencionado, visto possibilitar uma medição o mais padronizada possível, bem como possibilitar uma visão geral do risco cardiovascular do utente ao se analisar o índice de massa corporal e o índice de gordura corporal, e não apenas a pressão arterial. Por várias vezes tive também a oportunidade de realizar determinações bioquímicas, principalmente as medições da glicemia, colesterol total e triglicéridos, prestando sempre aconselhamento sobre os valores obtidos, entregando ao utente um folheto contendo as medições realizadas na data específica, facilitando assim a comunicação destes valores ao seu médico e o acompanhamento clínico do utente.

10. Preparação de medicamentos

Apesar da indústria farmacêutica atualmente conseguir responder a grande parte das necessidades de tratamento dos utentes no que respeita aos medicamentos, nas suas diversas dosagens e formulações, existe por vezes a necessidade de preparação de medicamentos na farmácia comunitária de forma a cobrir falhas no espectro terapêutico garantido pela IF ou incompatibilidades de formulação devido a tempos de vida reduzidos. Apesar deste processo de preparação de medicamentos ter outrora constituído um ponto-chave no âmbito da farmácia comunitária, é uma realidade atualmente em declínio. Apesar disto, durante o meu estágio tive a oportunidade de preparar diversos manipulados sob supervisão, na sua maioria associação de pomadas medicamentosas com produtos dermo-cosméticos.

O farmacêutico é o único profissional com capacidades técnico-científicas suficientes para a manipulação de medicamentos, sendo desta forma uma prática restrita a este profissional. Constante na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, estão as normas relativas a boas práticas na preparação deste tipo de medicamentos, tanto nas farmácias comunitárias como nos serviços farmacêuticos hospitalares, garantindo desta forma a qualidade e segurança dos manipulados produzidos. Segundo esta portaria, medicamento manipulado corresponde a "*qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico*" [48].

Como referido anteriormente, os medicamentos manipulados podem ser dispensados mediante receita médica (fórmula magistral) ou ser dispensados diretamente aos utentes (preparado oficial). Referente à dispensa de medicamentos manipulados mediante receita médica, estes têm que ser prescritos isoladamente e a receita médica deve conter a informação que se trata de um medicamento manipulado (MM), indicando a ou as substâncias ativas presentes neste, as respetivas concentrações pretendidas, os excipientes aprovados e a forma farmacêutica final [49]. Constante no Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro, encontram-se as condições necessárias para a comparticipação de medicamentos manipulados, nomeadamente: "*a inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida; existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente; e a necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria*", bem como a lista de medicamentos manipulados comparticipáveis, sendo a percentagem atual de comparticipação de 30% para preparados oficiais incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional e as fórmulas magistrais que constam dessa lista [50, 51].

Presente na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro, encontra-se a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, e relativamente às matérias-primas só podem ser utilizadas para a preparação de medicamentos manipulados aquelas que se encontrem inscritas na Farmacopeia Portuguesa, nas farmacopeias de outros Estados Partes na Convenção Relativa à Elaboração de Uma Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia Europeia

ou na documentação científica compendial [52, 53]. As matérias-primas devem sempre vir acompanhadas do respetivo boletim analítico comprovando o cumprimento dos requisitos da farmacopeia onde se encontra descrita, sendo este, na FSC, anexado ao registo de movimentos da matéria-prima [1].

De forma a garantir a qualidade dos manipulados preparados, o farmacêutico deve-se guiar pelas boas práticas da preparação de medicamentos manipulados, de acordo com o artigo 4º do Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril [53]. Da mesma forma, o FGP constitui também uma importante ferramenta na garantia de qualidade dos manipulados preparados, ao padronizar e uniformizar as operações relacionadas com a preparação e manipulação, embalagem, rotulagem e verificação das especificações do manipulado bem como estabelecendo as especificações para as matérias-primas a utilizar.

As verificações realizadas após preparação do manipulado garantem a qualidade do produto final, como descrito anteriormente, sendo os resultados obtidos das verificações registados na ficha de preparação do manipulado. Esta ficha de preparação possibilita também o registo dos lotes das matérias-primas utilizadas, da técnica de preparação, dos dados do utente a que se destina e dos dados do prescriptor, do prazo de validade, das condições de conservação, do preço de venda ao público e o respetivo cálculo efetuado, e também atribui ao manipulado preparado um número de lote, constituído por um número sequencial de três dígitos seguido do ano de produção [1]. Após preparação e acondicionamento do manipulado, este deve ser devidamente rotulado. De acordo com a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, o rótulo aplicado ao manipulado deve conter: nome do utente, fórmula do medicamento manipulado, número do lote, prazo de validade, condições de conservação, instruções de utilização, via de administração, posologia e identificação da farmácia e do DT [48]. O preço de venda ao público atribuído ao manipulado preparado, de acordo com a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, é uma função dependente do valor dos honorários da preparação, do valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem, sendo que sob o valor dos honorários incide um fator multiplicativo, anualmente atualizado e comumente designado F, dependente do produto e da quantidade a preparar [54].

Durante o meu estágio também por diversas vezes procedi à elaboração de preparações extemporâneas, nomeadamente de antibióticos orais para uso pediátrico.

11. Contabilidade e gestão

De forma a possibilitar o reembolso do valor das participações aplicadas pelos diversos organismos de participação, as farmácias devem enviar mensalmente o receituário devidamente verificado, onde as receitas dispensadas sofrem um processo de faturação.

Na FSC a verificação das receitas aviadas é realizada pelo próprio operador, habitualmente no mesmo dia da dispensa, de forma a possibilitar a deteção imediata de qualquer erro que possa ter ocorrido, sendo estas depois verificadas uma outra vez por um

farmacêutico, sendo então as receitas carimbadas e assinadas no seu verso, onde consta toda a informação da dispensa efetuada. Esta informação de faturação constante no verso da receita é impressa automaticamente pelo sistema Sifarma 2000 no ato da dispensa, sendo atribuído um número e um lote a essa receita e incluída a seguinte informação: identificação da Farmácia e respetivo DT, código do operador, data da dispensa, número de receita e de lote, códigos do organismo participante e dos medicamentos dispensados (bem como a designação nominal, forma farmacêutica, dosagem, tamanho da embalagem e código de barras), valor da participação do organismo de participação e custo para o utente de cada medicamento, bem como o total de custo para o doente e para o organismo de participação. Após verificação das receitas, estas são separadas de acordo com o organismo de participação em que o utente se enquadra e agrupadas de acordo com o lote atribuído, sendo a numeração dos lotes individual para cada organismo. Cada lote é composto por 30 receitas, sendo que quando o lote se encontra completo é emitido o verbete de identificação desse lote, através do Sifarma 2000, onde constam as seguintes informações: nome e código ANF da Farmácia, organismo de participação e lote em causa, mês e ano da faturação, quantidade de receitas e produtos, PVP total do lote, custo total para os utentes e valor participado pelo organismo. Este verbete é carimbado e assinado, e anexam-se neste as receitas respetivas [55].

No final do mês, aquando se realiza a faturação, são então emitidos dois documentos: a relação resumo de lotes de cada organismo de participação, onde se encontra resumida toda a informação dos lotes que lhe fazem parte, incluindo o nome e código ANF da farmácia, data, valor total de PVP, custo total para os utentes e valor total participado; e a fatura mensal de medicamentos, onde deve constar o nome, o código ANF da farmácia e outras informações identificativas da farmácia, número da fatura, data (último dia do mês a faturar) e o total do número de lotes, dos PVP, dos encargos aos utentes e ao organismo de participação, sendo ambos os documentos carimbados e assinados pelo DT [55].

No que respeita à faturação de receitas com participação pelo SNS, todos estes documentos acima citados, nomeadamente as receitas médicas agrupadas em lotes e respetivos verbetes de identificação, a relação resumo de lotes e a fatura (em duplicado), são então enviados à Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) em formato papel, até ao 10º dia do mês transato. Paralelamente a este processo, é enviada uma cópia da fatura à ANF de forma a que esta entidade reembolse a farmácia de uma forma mais rápida, sendo que é depois reembolsada pela Administração Regional de Saúde (ARS) . Para além destes documentos são também enviadas notas de crédito ou débito regularizadoras, tanto à ACSS como à ANF, na eventualidade de se efetuarem correções às irregularidades detetadas em consequência do processo de conferência do mês anterior, retificando assim a fatura em causa. Toda a documentação devolvida em consequência de irregularidades detetadas e não corrigidas é enviada no mês seguinte, devidamente corrigida e incluída nos novos lotes, de forma a possibilitar nova verificação [55]. No caso de faturação de receitas com participação por outros organismos, a documentação anterior é enviada à ANF, que

procederá ao reembolso imediato e encaminhamento da documentação às entidades em causa, sendo que estas últimas reembolsam a ANF.

Como referido anteriormente, pode ocorrer a eventualidade da documentação enviada não se encontrar conforme ou apresentar erros ou falhas, como erros de aviamento, de faturação ou de comparticipação, sendo estas detetadas pelo Centro de Conferência de Faturas, que procede então à correção destas ou devolução à farmácia mediante clara justificação do motivo [55].

Por último, encontra-se em anexo (Anexo XIII) a definição de alguns documentos contabilísticos habitualmente envolvidos na gestão de uma farmácia.

12. Conclusão

Durante o meu estágio curricular em farmácia comunitária tive a oportunidade de acompanhar e assumir uma posição ativa em inúmeras tarefas, envolvendo estas: todo o circuito do medicamento dentro de uma farmácia, desde a sua encomenda até a sua dispensa; a interação com os utentes, desde o atendimento até à dispensa, bem como no aconselhamento e acompanhamento clínico destes; a medição de parâmetros fisiológicos e biológicos; a interação e integração de uma equipa de profissionais de saúde; os aspetos administrativos, de faturação e de gestão de uma farmácia; na preparação e manipulação de medicamentos; entre outras atividades.

Todas estas atividades que desenvolvi possibilitaram-me evoluir como futuro profissional de saúde, ao que tive oportunidade de aplicar inúmeros conhecimentos adquiridos ao longo do meu trajeto académico. Um ponto de realçar nesta prática profissional é o contanto direto com o utente e com a equipa de trabalho, o que me permitiu desenvolver as minhas capacidades comunicativas, sociais e humanas.

Através deste contato direto com o ambiente profissional e com todos os novos conhecimentos que obtive encontro-me mais perto de exercer a atividade farmacêutica com o rigor, a qualidade e a segurança que esta importante profissão requer.

13. Bibliografia

- [1] *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*, Ordem dos Farmacêuticos, Revisão nº 3 de 2009.
- [2] Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto; *Regime jurídico das farmácias de oficina*. Diário da República, 1.ª série. N.º 168 de 31 de agosto de 2007.
- [3] Deliberação n.º 2473/2007, de 14 de dezembro de 2007. Diário da República, 2.ª série. N.º 247 de 24 de dezembro de 2007.
- [4] Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [5] Deliberação n.º 414/CD/2007. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/ACTOS_SUJEITOS

- _A_PUBLICACAO_NO_SITE_DO_INFARMED/Delib_414_CD_2007.pdf; consultado a 29 de abril de 2013.
- [6] Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI). INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/CONTACTOS/ATENDIMENTO_ESPECIALIZADO/CENTRO_DE_INFORMACAO; consultado a 30 de abril de 2013.
- [7] O Centro de Informação do Medicamento (CIM). Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=2015; consultado a 30 de maio de 2013.
- [8] Centro de Informação sobre Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias (CEDIME). Associação Nacional das Farmácias. Disponível em: http://www.anf.pt/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=38; consultado a 30 de abril de 2013.
- [9] Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto; *Estatuto do Medicamento*. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [10] *Prontuário Terapêutico 10*, Ministério da Saúde, INFARMED I. P.
- [11] Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [12] *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC, Structure and principles*. Disponível em: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/; consultado a 1 de maio de 2013.
- [13] Despacho n.º 21 844/2004, de 12 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [14] Lei n.º 11/2012, de 8 de março. Diário da República, 1.ª série. N.º 49 de 8 de março de 2012.
- [15] Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de novembro. Diário da República, 1.ª série. N.º 229 de 29 de novembro de 2011.
- [16] *Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos*. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf; consultado a 2 de maio de 2013.
- [17] Greenfield S, Kaplan S, Ware JE Jr. Expanding patient involvement in care. Effects on patient outcomes. *Ann Intern Med*, 1985.
- [18] *Saiba mais sobre farmacovigilância*. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAIS_SOBRE/SAIBA_MAIS_ARQUIVO/Farmacovigil%EAncia.pdf; consultado a 2 de maio de 2013.
- [19] Decreto-Lei n.º 242/2002, de 5 de novembro. Diário da República, 1ª série. N.º 255, de 5 de novembro de 2002.
- [20] ValorMed. Disponível em: http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=9; Consultado a 3 de maio de 2013.

- [21] Despacho n.º 15700/2012. Diário da República, 2.ª série. N.º 238 de 10 de dezembro de 2012.
- [22] Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Diário da República, 1.ª série. N.º 92 de 11 de maio de 2012.
- [23] Ofício Circular n.º 1162/2013 Lisboa, 26 de março de 2013. Associação Nacional das Farmácias.
- [24] Decreto-Lei n.º 48-A/2010 de 13 de maio. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [25] Dispensa exclusiva em Farmácia Oficina. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Officina. Consultado a 3 de maio de 2013.
- [26] Circular Normativa Nº. 13/2013, de 28 de março de 2013. Administração Central do Sistema de Saúde.
- [27] Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [28] Ofício circular nº 100/2013. Lisboa, 09 de janeiro de 2013. Associação Nacional das Farmácias.
- [29] Despacho n.º 17 690/2007. Diário da República, 2ª série. N.º 154 de 10 de agosto de 2007.
- [30] Despacho n.º 2245/2003, de 16 de janeiro. Diário da República, 2ª série. N.º 29, de 4 de fevereiro de 2003.
- [31] Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [32] Decreto-Lei n.º 113/2010 de 21 de outubro. Diário da República, 1.ª série. N.º 205 de 21 de outubro de 2010.
- [33] Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal (PCHC). INFARMED. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS>. Consultado a 4 de maio de 2013.
- [34] Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro. Diário da República, 1.ª série N.º 219 de 11 de novembro de 2008.
- [35] Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho. Diário da República, 1.ª série N.º 118 de 21 de junho de 2010.
- [36] Despacho n.º 25 822/2005. Diário da República, 2ª série. N.º 239 de 15 de dezembro de 2005.
- [37] Despacho n.º 4326/2008. Diário da República, 2ª série. Nº35, de 19 de fevereiro de 2008.
- [38] Health topics, Breastfeeding. WHO. Disponível em: <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>; Consultado a 5 de maio de 2013.

- [39] Decreto-Lei n.º 217/2008 de 11 de novembro. Diário da República, 1.ª série. N.º 219 de 11 de novembro de 2008.
- [40] Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia. SPFito. Disponível em: http://www.spfito.com/index.php?option=com_frontpage&Itemid=1; Consultado a 5 de maio de 2013.
- [41] Lei n.º 45/2003, de 22 de agosto. Diário da República, 1ª série N.º 193 de 22 de agosto de 2013.
- [42] Nutraceutical - O que são Nutracêuticos?. News Medical. Disponível em: <http://www.news-medical.net/health/Nutraceutical-What-are-Nutraceuticals-%28Portuguese%29.aspx>; Consultado a 6 de maio de 2013.
- [43] Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho. Diário da República, 1.ª série. N.º 145 de 29 de julho de 2008.
- [44] Decreto-Lei n.º 237/2009 de 15 de setembro. Diário da República, 1.ª série. N.º 179 de 15 de setembro de 2009.
- [45] Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho. Diário da República, 1.ª série. N.º 115 de 17 de junho de 2009.
- [46] Dispositivos médicos na farmácia. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/AQUISICAO_E_UTILIZACAO/DISPOSITIVOS_MEDICOS_FARMACIA; Consultado a 7 de maio de 2013.
- [47] Dispositivos Médicos. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS; Consultado a 28 de abril de 2013.
- [48] Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [49] Normas técnicas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/20121220_Normas_Prescricao_vFinal.pdf; Consultado a 7 de maio de 2013.
- [50] Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro. Diário da República, 2.ª série N.º 242 de 16 de dezembro de 2010.
- [51] Manipulados. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/INSPECCAO/MEDICAMENTOS_MANIPULADOS/MANIPULADOS/COMPARTICIPACAO; Consultado a 7 de maio de 2013.
- [52] Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. Diário da República, 2ª série N.º 303 de 29 de dezembro de 2004.
- [53] Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [54] Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [55] Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. ACSS, março 2013. Disponível em: <https://www.ccf.min->

saude.pt/portal/page/portal/estrutura/documentacaoPublica/Manual%20de%20Relacionamento%20de%20Farm%C3%A1cias%20VF%201.13.pdf; Consultado a 10 de maio de 2013.

Capítulo III - Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

De acordo com o Decreto-Lei n.º 44 204/1962, de 2 de fevereiro, Farmácia Hospitalar define-se como o "*conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber sendo estas atividades exercidas através de Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH)*" [1].

Os SFH surgem assim como um pilar de extrema importância na dispensa de cuidados de saúde de qualidade aos utentes do hospital, garantindo a utilização segura e racional dos medicamentos e atendendo às necessidades de individualização terapêutica possíveis de surgir [2]. No Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE (CHCB), este serviço desenvolve um multiplicidade de atividades, relacionadas com: a aquisição, armazenamento e controlo dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos a utilizar no hospital; a produção e reconstituição de determinados medicamentos; a dispensa e distribuição dos mesmos, bem como a gestão de produtos com circuitos de distribuição especial, devido às suas características particulares; e com a prestação de orientação e aconselhamento, quer ao doente, quer a qualquer profissional de saúde presente no hospital, garantindo assim que os processos envolvendo medicamentos, a qualquer nível, são executados corretamente, com práticas de minimização de riscos e erros e com a máxima qualidade possível.

Desta forma, o farmacêutico hospitalar, integrado numa equipa multidisciplinar, apresenta-se com um profissional orientado para a execução e desenvolvimento de atividades relacionadas com o medicamento em ambiente hospitalar, referidas anteriormente, integrando também os seus conhecimentos técnico-científicos na participação de ensaios clínicos periódicos, no desenvolvimento de atividades relacionadas com a Farmácia Clínica (Farmacocinética, Farmacovigilância, e recolha e distribuição de informação) e participação ativa em diversas comissões técnicas presentes no CHCB [2].

Durante um período de 7 semanas (de 6 de maio a 21 de junho de 2013), tive a oportunidade de realizar parte do meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar, nomeadamente nos SFH do CHCB. Estes localizam-se no piso 0 deste hospital, de fácil acesso quer do exterior quer do interior. Toda a gestão e funcionamento dos SFH encontram-se de acordo com *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospital* da Ordem dos Farmacêuticos [3], e com o *Manual da Farmácia Hospitalar* do INFARMED [2]. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de contactar e participar em todas as áreas aqui presentes, como: na área de

logística e de armazenamento, nos diversos níveis de distribuição, na farmacotecnia, bem como nas atividades desenvolvidas de farmácia clínica, ensaios clínicos e farmacovigilância.

2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

A organização e a gestão dos processos de armazenamento dos medicamentos e de todos os seus circuitos de distribuição no CHCB são da responsabilidade dos SFH, devendo garantir sempre uma promoção da eficácia e redução dos desperdícios inerentes, garantindo assim o uso racional do medicamento e a dispensa deste ao doente, no seu perfeito estado de conservação, mediante devido aconselhamento, conseguindo a total satisfação dos doentes com os recursos limitados disponíveis [2, 3]. Desta forma, o setor de logística dos SFH é responsável pelas atividades de seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição dos medicamentos, excluindo-se porém a distribuição individual diária em dose unitária, a distribuição a doentes em regime de ambulatório e a distribuição de medicamentos sujeitos a circuitos especiais, nomeadamente os hemoderivados e os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) [2, 4]. Assim, o farmacêutico dos SFH é tanto responsável pelo armazenamento como pelo fluxo de medicamentos, garantindo a rentabilização de todas as atividades.

2.1. Seleção de medicamentos

Atendendo à grande oferta no mercado do setor farmacêutico, torna-se imprescindível uma seleção racional dos medicamentos possíveis de utilizar, de forma a garantir um bom funcionamento do CHCB, com terapias eficazes e economicamente favoráveis. A seleção dos medicamentos a serem utilizados pelos doentes do CHCB fica a cargo da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), baseando-se no formulário hospitalar nacional de medicamentos (FHNM) e no guia terapêutico do CHCB (neste caso concreto) [2]. Este último documento não é mais do que a lista de medicamentos e outros produtos de saúde passíveis de ser prescritos a doentes do CHCB, sendo particular e adaptado para este hospital e diferente dos demais hospitais. De forma a facilitar a consulta do guia terapêutico do CHCB, os SFH disponibilizaram-no permanentemente na intranet do CHCB, sendo alvo de atualizações frequentes, existindo também a versão de bolso, divulgada trianualmente (preferencialmente). Assim, a seleção dos medicamentos apresenta-se como um processo dinâmico e multidisciplinar, que requer uma contínua análise das oportunidades de mercado e da evolução das terapêuticas.

Apesar do guia terapêutico tentar padronizar as prescrições realizadas pelos médicos, por vezes estes podem considerar que existe a necessidade da introdução de um determinado medicamento, não incluído no guia terapêutico, na farmacoterapêutica de um doente. Nestes casos, o médico deve realizar um pedido à CFT para a introdução desse medicamento no guia terapêutico do CHCB, preenchendo para isto um impresso próprio, revelando as razões terapêuticas que sustentem a necessidade deste e não de outro medicamento previamente

disponível. As informações referentes às características do medicamento, custo e previsão de consumo devem também ser fornecidas. Após análise do pedido, a CFT emite um parecer positivo ou não quanto à introdução desse medicamento no guia terapêutico.

2.2. Sistemas e critérios de aquisição

Após seleção dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos possíveis de serem utilizados no CHCB, como referido anteriormente, inicia-se o processo de aquisição, sendo este da responsabilidade dos SFH em articulação com o serviço de aprovisionamento [2].

A aquisição de determinados medicamentos ou produtos, bem como a quantidade a adquirir destes, é baseada em alguns critérios, nomeadamente: no consumo habitual e esperado do medicamento, permitindo assim realizar um pedido adequado e razoável para satisfação das necessidades e sem desperdícios; da classificação ABC do produto, relacionando-se assim com os custos de aquisição; com os condicionantes inerentes aos fornecedores, como portes de envio, disponibilidade de entrega e facilidades de pagamento; instruções ou indicações do Conselho de Administração (CA) ou Serviço de Aprovisionamento (SA); e tipo de aquisição. Relativamente ao tipo de aquisição, baseado em concursos legislados pelo Decreto-Lei n.º 197/99, existem cinco principais tipos, nomeadamente: concurso público centralizado, recorrendo ao catálogo temático da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS); concurso público limitado (da instituição); negociação direta com laboratórios (por artigo ou em pacotes); consultas direta, contactando com a empresa titular da AIM; e compras urgentes a fornecedores locais, por exemplo a farmácias [5].

O sistema informático presente na área de logística realiza previsões automáticas de aquisição, baseadas nos históricos de consumos anteriores, devendo ser, no entanto, sempre analisadas e validadas pelo farmacêutico. O farmacêutico tem sempre que definir o ponto de encomenda de um determinado medicamento após análise das propostas automáticas de aquisição, de modo a que não ocorram nem ruturas de *stock* nem desperdícios de produtos, ao que quando atingidos, e após decisão quanto às alternativas de aquisição disponíveis, efetua o pedido de compra informaticamente ao Serviço de aprovisionamento (SA). Posteriormente, o SA emite a nota de encomenda respetiva, que é enviada aos fornecedores via *fax* após autorização do CA. Como indicador de qualidade nesta atividade encontra-se a redução do número de ruturas de *stock* de determinados produtos, evitando assim os pedidos urgentes [4].

Para além das modalidades de aquisição anteriormente apresentadas, para casos excecionais de necessidade imperativa de medicamentos que não apresentem similares (composição qualitativa e quantitativa e forma farmacêutica idênticas) disponíveis em Portugal, é necessária uma autorização de utilização especial (AUE) para a aquisição destes [6]. Esta autorização é apenas concedida a medicamentos que possuam AIM num país estrangeiro, ou então que demonstrem segurança e eficácia em ensaios precedentes. Para aquisição destes produtos, o diretor de serviço deve então preencher o formulário de

justificação clínica que é posteriormente enviado à CFT, e, após aprovação conjunta com a CA, é finalmente enviado ao INFARMED. Durante o meu estágio tive oportunidade de acompanhar o processo de aquisição de produtos farmacêuticos.

2.3. Receção e Conferência dos produtos

Após requisição dos medicamentos, produtos farmacêuticos ou dispositivos médicos por parte dos SFH, estes são entregues num local específico para o efeito nestes, com acesso para o exterior, acompanhados pela guia de remessa [3]. A receção destes produtos é efetuada por um Técnico de Diagnóstico e Terapêutica (TDT) e por um representante do SA, sendo efetuada uma conferência tanto qualitativa como quantitativa dos produtos rececionados por parte dos SFH, ao passo que é apenas realizada uma conferência quantitativa dos produtos pelos SA. Com o auxílio do guia de remessa verificam-se e registam-se todos os códigos, lotes e prazos de validade dos produtos rececionados, arquivando-se também qualquer documentação técnica anexa (certificados de análise, permanecendo o produto em quarentena até envio deste documento quando não enviado e obrigatório), enviando por fim o original da guia de remessa ao SA. O SA fica encarregue de introduzir os novos lotes de produtos no sistema informático, de forma a tornarem-se disponíveis para utilização.

Após receção dos produtos, estes são reencaminhados para o armazém central (armazém 10), onde são armazenados segundo critérios lógicos e de acordo com a necessidade de condições especiais de armazenamento, como a necessidade de refrigeração ou de segurança adicional.

Para medicamentos sujeitos a circuitos especiais, como os MEP e os hemoderivados, a encomenda é rececionada pelo farmacêutico hospitalar numa embalagem lacrada, sendo toda a documentação anexa arquivada nos SFH. Especificamente para os hemoderivados, estes devem também vir acompanhados, para além dos boletins de análise, dos certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED, também arquivados nos SFH [2, 3]. Durante o meu estágio tive a oportunidade de auxiliar na conferência das encomendas, nomeadamente na confirmação da quantidade, dos lotes e prazos de validade.

2.4. Armazenamento

O correto armazenamento dos medicamentos e outros produtos de saúde nos SFH constitui um ponto de importância fulcral para a garantia e manutenção de um sistema de dispensa estruturado e de qualidade. Para isto, deve-se atender às condições ótimas de armazenamento dos diferentes produtos, no que toca a temperatura, humidade, luz e espaço físico ou segurança necessária [2, 3].

Para o armazenamento dos diversos produtos, nos SFH do CHCB, recorre-se a diversos armazéns, de tamanho variável e localizados de forma a facilitar a execução das tarefas de distribuição ou preparação. Mais especificamente, os diversos armazéns existentes nos SFH são numerados de forma a facilitar a sua distinção, totalizando 9, nomeadamente: o armazém

central ou armazém 10, sendo os produtos transferidos deste armazém principal para os demais; o armazém do hospital do Fundão ou armazém 11, pertencendo este à farmácia satélite do Fundão; o armazém da dose unitária ou armazém 12, incluindo neste os sistemas automáticos de distribuição e reembalamento; o armazém da farmacotecnia ou armazém 13, contendo os medicamentos citotóxicos e as bolsas para nutrição parentérica; o sistema de distribuição semiautomática Pyxis™ do bloco operatório ou armazém 14, da urgência pediátrica ou armazém 15, do serviço de observação ou armazém 16 e da urgência geral ou armazém 17; o armazém de quarentena ou armazém 18; e por último, o armazém do ambulatório ou armazém 20 [4]. A transferência de *stock* entre os armazéns realiza-se mediante pedidos de reposição ou transferência direta. A arrumação e organização dos produtos e medicamentos nestes diversos armazéns são realizadas pelo Assistente Operacional (AO) sob orientação do TDT, excecionado no caso dos armazéns dos sistemas Pyxis™ e para os MEP (apenas realizado pelo TDT) [4]. Os produtos são então organizados segundo ordem alfabética do DCI, sempre identificados por etiquetas com a designação e o código de barras respetivo, e de acordo com o princípio FEFO (*first expire first out*), colocando o produto com a validade mais curta mais facilmente acessível [2, 3]. A temperatura e humidade de cada armazém são também continuamente monitorizadas em todos os armazéns [4].

Os diferentes armazéns serão caracterizados em pormenor quando referidos posteriormente. Especificamente, o armazém central é constituído por várias prateleiras deslizantes onde se encontram grande parte dos produtos aqui armazenados, divididos em vários grupos: medicamentos gerais, hemoderivados, leites, anticoncepcionais, produtos de estomatologia, antibióticos, tuberculostáticos, material de penso, colírios, anestésicos e por último medicamentos para saída no setor de ambulatório. Para além das prateleiras, o armazém central possui também um cofre para o armazenamento dos MEP (com sistema de dupla fechadura), armários para os citotóxicos e para a nutrição entérica e parentérica, estantes para os produtos que não possam ser acondicionados nas prateleiras ou armários específicos (de reserva) e várias gavetas para facilitar o acesso aos produtos mais requisitados. As áreas reservadas ao armazenamento dos injetáveis de grande volume, dos desinfetantes, das matérias primas para o laboratório, dos produtos inflamáveis e dos produtos termolábeis, estes dois últimos armazenados em camara frigorífica, pertencem também ao armazém central [4].

Algumas medidas adicionais de segurança e minimização de risco foram adotadas no armazenamento e acondicionamento de alguns produtos no armazém central. Para o caso dos medicamentos citotóxicos, as prateleiras correspondentes encontram-se invertidas, de forma a formar uma barreira de contenção para minimizar o risco de queda e de acidentes, existindo também para o caso de eventual derrame um *kit* de emergência neste armazém e no armazém da farmacotecnia, abordado mais em detalhe adiante [2-4].

Para o caso dos produtos inflamáveis, estes encontram-se numa divisão própria nos SFH específica para o efeito, devidamente sinalizada, revestida por um material resistente a chamas e chão impermeável e rebaixado para formar uma barreira de contenção em caso de

derrames, isolada das restantes áreas do SFH e anexa ao exterior, com uma porta reforçada que apenas abre num sentido (para fora) [2]. A divisão encontra-se também munida de dois extintores e sistema de deteção de fumos, bem como de um sistema elétrico antideflagrante. Relativamente aos MEP, como referido anteriormente, estes encontram-se armazenados num cofre com um sistema de segurança de dupla fechadura, tanto no armazém central como no setor de ambulatório. Por último, para os produtos e medicamentos que requeiram condições de refrigeração, ou seja, que sejam armazenados e acondicionados em camaras frigoríficas, a temperatura nestas é continuamente monitorizada e registada, sendo acionado um alarme aquando a temperatura é superior a 8° C [2].

Os SFH do CHCB, para além de responsáveis pelo armazenamento e devido acondicionamento de todos os produtos e medicamentos a utilizar no hospital, encontram-se também responsáveis pela gestão e controlo dos gases medicinais, que se encontram armazenados fora dos SFH apenas por razões de espaço e segurança. Aquando da receção deste tipo de produtos, os gases medicinais provenientes de cisternas devem vir sempre acompanhados por uma cópia do certificado de análise do gás, e para o caso de botijas de menores dimensões devem apresentar o cilindro de contenção e respetiva válvula limpa e devidamente identificada [4]. O farmacêutico deve também imputar os consumos de gases efetuados por serviço, por informação dos Serviços de Instalações e Equipamentos (SIE), e gerar quando necessário um pedido de compra. Periodicamente, o farmacêutico realiza também controlos à qualidade dos gases medicinais distribuídos e realiza auditorias (mensais) às instalações de armazenamento dos gases medicinais, constituindo isto um indicador de qualidade adotado pelos SFH.

Alguns medicamentos e produtos armazenados nos SFH, devido a não apresentarem na embalagem a informação necessária para a sua identificação, devem ser rotulados aquando do seu armazenamento, possibilitando assim a sua identificação tanto nos SFH como em qualquer outro Serviço Clínico (SC). Exemplo destes medicamentos a rotular são aqueles que se destinem à distribuição em dose unitária, devendo cada unidade ser individualmente rotulada, não sendo no entanto necessário rotular aqueles destinados ao FDS, visto este sistema produzir automaticamente um rótulo próprio. A emissão, impressão e validação dos rótulos necessários são da responsabilidade do TDT, ao passo que a rotulagem em si é realizada pelos AO [4]. Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar e participar ativamente neste processo de emissão, impressão e validação dos rótulos, bem como na própria rotulagem dos medicamentos.

2.4.1. Controlo de prazos de validade e contagem de *stocks*

De forma a realizar o controlo dos prazos de validade dos medicamentos armazenados nos SFH, são realizadas mensalmente a verificação e levantamento dos medicamentos cuja validade expire num prazo máximo de 4 meses (auditoria qualitativa). Para auxiliar este processo, são emitidos documentos que indiquem os lotes de produtos e medicamentos em que a validade expire neste prazo. Na eventualidade de existirem produtos que obedeçam a

este critério, é elaborada uma lista com estes pelo TDT que é posteriormente enviada ao farmacêutico responsável para análise da possibilidade de escoamento dos produtos em causa. Caso se verifique a impossibilidade de escoamento de um determinado produto, o laboratório fornecedor é contactado para averiguar a possibilidade de se realizar a troca dos produtos ou o crédito destes. Por vezes, contactam-se também outros hospitais que possam apresentar um consumo maior destes produtos, principalmente os pertencentes à classe A. A quantidade de produtos encontrados em com um prazo de validade inferior a 4 meses constitui um indicador de qualidade da área de armazenamento, pretendendo-se diminuir a taxa de abate de medicamentos, também sendo este parâmetro adotado como objetivo de qualidade.

Adicionalmente, realizam-se também diariamente a contagem dos produtos existentes em todos os armazéns (auditoria quantitativa). Desta forma, realiza-se uma contagem mais frequente para produtos do grupo A (de 3 em 3 semanas) e B (mensalmente), e menos frequente para produtos do grupo C (de 2 em 2 meses). Estas contagens de *stock* são sempre comparadas com a informação existente no sistema informático, permitindo analisar as não conformidades detetadas e a sua correção. Assim, evita-se a necessidade de elaboração de um inventário anual. O *stock* existente nos SC é também contabilizado trimestralmente, verificando-se a sua data de validade, constituindo também um indicador de qualidade [2, 4].

Durante o meu estágio tive a oportunidade de auxiliar na contagem diária do *stock* existente nos SFH.

3. Distribuição

A distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos no CHCB constitui uma atividade desenvolvida e delineada pelos SFH. Desta forma, é da responsabilidade dos SFH a garantia da dispensa do medicamento, na quantidade, dose e forma farmacêutica corretas ao doente certo, cumprindo assim a prescrição efetuada pelo médico, em todos os SC do CHCB [3].

Independentemente do tipo de distribuição, inicialmente ocorre sempre a validação da prescrição do médico pelo farmacêutico, a verificação do cumprimento integral do plano terapêutico estabelecido e o controlo e desenvolvimento de atividades de minimização do risco de possíveis erros de troca de medicamentos.

Assim, os SFH do CHCB apresentam os seguintes sistemas de distribuição de medicamentos: distribuição tradicional ou clássica, a distribuição por *stocks* nivelados, a distribuição semiautomática pelo sistema *Pyxis*TM, a distribuição em dose unitária e a distribuição para doentes em regime de ambulatório.

3.1. Distribuição tradicional

A distribuição de medicamentos e outros produtos a partir do armazém central do SFH para os restantes armazéns aqui presentes, bem como para os SC do CHCB de forma a restituir um *stock* predefinido qualitativamente e quantitativamente (distribuição tradicional) é da responsabilidade do setor de logística. A determinação do tipo de *stock* e a quantidade deste que deve constar num determinado SC é definida em acordo entre o farmacêutico, o Diretor do SC e o enfermeiro chefe deste [2-4].

Perante a necessidade de reposição de *stock* de um determinado medicamento presente nos SC, o enfermeiro chefe realiza um pedido de reposição (eletronicamente) ao armazém central dos SFH, sendo o pedido satisfeito no próprio dia desde que realizado até as 14 horas [4]. Este sistema de distribuição é principalmente utilizado para restituição dos *stocks* de urgência presentes nos SC com internamento, consultas externas, serviços de apoio clínico e hospital de dia, bem como para material de grande volume (soros) ou outros produtos particulares (desinfetantes, pomadas e cremes de uso geral) [4].

Após realização dos pedidos de reposição, os produtos a serem enviados são conferidos e procede-se à entrega destes nos respetivos SC, via AO, imputando-se também os consumos efetuados [2-4].

Durante o meu estágio tive a oportunidade de auxiliar na preparação da medicação requisitada pelos SC.

3.2. Distribuição por reposição de *stocks* nivelados

De forma semelhante ao sistema de distribuição tradicional, o sistema de distribuição por reposição de *stocks* nivelados encontra-se também ao cargo do setor de logística dos SFH do CHCB, consistindo este sistema na distribuição de medicamentos, também segundo *stocks* predefinidos com os SC, envolvendo neste caso a utilização de carros compartimentalizados para o armazenamento dos medicamentos. Cada compartimento presente no carro apresenta as unidades de um determinado medicamento que lá devem constar, sendo repostos essa quantidade até esse nível.

Assim, estes carros presentes nos SC são periodicamente enviados aos SFH, reabastecidos, e reenviados novamente para os SC, sendo a periodicidade acordada entre os SC e os SFH. Para auxiliar o processo de reposição recorre-se a um leitor óptico (PDA) que imputa automaticamente os consumos efetuados na reposição. No CHCB utiliza-se este tipo de distribuição para os seguintes SC: unidade de cuidados intensivos (UCI), unidade de AVC (Acidentes Vasculares Cerebrais), neonatologia, unidade de cirurgia de ambulatório, urgência obstétrica e viatura médica de emergência e reanimação (VMER) [3]. Alguns SC possuem mais que um carro para o armazenamento dos medicamentos, nomeadamente a unidade de AVC e a UCI, realizando o reabastecimento dos carros de forma rotativa (quando um carro se encontra reabastecido, é enviado ao SC e o que se encontra neste é encaminhado para os SFH para reabastecimento).

Para os medicamentos armazenados no sistema de carros realiza-se a verificação dos prazos de validade de forma mensal. Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar e participar ativamente no reabastecimento dos carros provenientes dos SC.

3.3. Distribuição semiautomática através do sistema Pyxis™

O sistema Pyxis™ consiste num sistema semiautomático de dispensa de medicamentos, com sistemas de abertura controlados eletronicamente, que permite reduzir o tempo de administração e facilitar o acesso ao medicamento necessário, minimizando também os possíveis erros. Este sistema apresenta um sistema de múltiplos dispensadores, que tornam acessível o medicamento mediante introdução do pedido no sistema informático anexo, registando automaticamente o consumo efetuado, o doente a que se destina e o profissional requerente, mantendo assim possível a rastreabilidade do medicamento [4].

Estes sistemas possuem um stock pré-definido qualitativamente e quantitativamente com atribuição de *stock* máximos e mínimos aos medicamentos, que são repostos periodicamente, a cargo do setor de logística [4]. Na eventualidade de se atingir o *stock* mínimo de um medicamento num período que não o de reabastecimento periódico, o sistema gera automaticamente uma requisição de reposição para os SFH. Durante a reposição do *stock* existente no Pyxis™ é necessário indicar o número de unidades a repor de um determinado medicamento e o respetivo prazo de validade, confirmando-se também os *stocks* existentes e informando-se o enfermeiro chefe do SC de qualquer inconsistência detetada a fim de apurar a causa. Os SFH emitem mensalmente uma lista dos lotes de medicamento cuja validade se encontre em vias de expirar, procedendo-se posteriormente à verificação da existência destes.

No CHCB, estes sistemas encontram-se disponíveis em quatro Serviços Clínicos, nomeadamente no bloco operatório, urgência geral, serviço de observação e urgência pediátrica. Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar a reposição do stock presente no Pyxis™ do bloco operatório.

3.4. Distribuição em dose unitária

A distribuição de medicamentos a doentes internados nos SC do CHCB é realizada, salvo algumas exceções, em dose unitária, ou seja, para cada doente é entregue apenas a sua medicação individual diária (para um período de 24 horas), normalmente numa gaveta ou cassete individualizada devidamente identificada [2, 3]. Este tipo de distribuição de medicamentos constitui um imperativo legal do funcionamento básico de um hospital, como constante no Despacho conjunto, de 30 de dezembro de 1991, publicado no Diário da República n.º23 - 2ª série, de 28 de janeiro de 1992 [7]. Como referido no Manual da Farmácia Hospitalar, este sistema possibilita: um aumento da segurança no circuito do medicamento; um melhor conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes; uma diminuição dos riscos de interações; uma racionalização da terapêutica; permite aos enfermeiros uma maior dedicação nos cuidados dos doentes, em vez dos aspetos de gestão relacionados com os

medicamentos, uma melhor atribuição dos custos e uma forma de reduzir os desperdícios [2]. Visto este circuito de distribuição ser da responsabilidade dos SFH, o farmacêutico possui assim a oportunidade de intervir na farmacoterapia dos doentes, interpretando e validando as prescrições médicas (preferencialmente informáticas), elaborando assim o perfil farmacoterapêutico do doente [7]. A prescrição médica em formato informatizado permite uma integração imediata com o *software* disponível nesta área, no entanto, o *software* de prescrição utilizado em alguns SC é incompatível com o utilizado nos SFH (sistema de gestão integrada do circuito do medicamento (SGICM)), nomeadamente na unidade de cuidados intensivos e no serviço de acidentes vasculares cerebrais, obrigando assim a um passo adicional de transcrição da prescrição médica para o SGICM. Esta transcrição é também necessária aquando de prescrições manuscritas.

Nos SFH encontra-se uma sala própria, a sala de dose unitária, para a execução deste serviço, nomeadamente a preparação das gavetas com a medicação diária do doente. Para acondicionamento do stock presente, esta área possui um sistema de gavetas rotativas semiautomático, o KARDEX, estando também presente como apoio outras gavetas, caixas, estantes e um sistema de frio, constituindo assim o stock aqui presente o armazém 12. O KARDEX possibilita o armazenamento por gavetas individualizadas de medicamentos por DCI, ao que perante informação recebida do mapa de consumo de medicamentos de um determinado SC, orienta o operador para a gaveta correta, para a quantidade de medicamentos que deve retirar desta e para a gaveta do doente em que este deve colocar os medicamentos recolhidos. O armazém 12 é também constituído por um outro sistema semiautomático, o FDS (*Fast Dispensing System*), que permite o reembalamento de medicamentos de administração oral em forma sólida, abordado mais adiante. Segundo o Manual da Farmácia hospitalar, a inclusão deste tipo de sistemas semiautomáticos na preparação da medicação dos doentes permite: reduzir a ocorrência de erros, reduzir o tempo dispendido na execução desta tarefa, melhorar a qualidade da tarefa executada e racionalizar o *stock* presente para distribuição [2].

Este sistema de distribuição inicia-se com a validação da prescrição médica pelo farmacêutico, após o médico atribuir uma determinada medicação ao doente internado, habitualmente em formato informatizado, sendo esta tarefa executada numa sala própria para a validação e conferência das gavetas individuais. As prescrições médicas analisadas, como qualquer outra, devem conter todas as informações necessárias, nomeadamente: a data, a identificação do doente e do médico, o medicamento prescrito por DCI com a respetiva dose, forma farmacêutica e via de administração, bem como qualquer outra informação relevante para o processo de validação, como o diagnóstico do doente, as alergias deste, a duração e o esquema terapêutico e, quando aplicável, as justificações de prescrição de determinados medicamentos. A validação efetuada pelo farmacêutico pretende detetar inconsistências na prescrição, como duplicações terapêuticas, doses ou posologias incorretas ou incoerentes, via de administração incorreta, interações farmacológicas ou incompatibilidades de reconstituição, possíveis alergias do doente ou até ausência de

justificação para medicamentos de justificação obrigatória ou desvios ao guia farmacoterapêutico do CHCB [4]. A validação da prescrição possibilita também ao farmacêutico retirar medicamentos a serem entregues por dose unitária para os inserir em sistema de distribuição tradicional, sendo exemplo disto os soros. O farmacêutico tem também a responsabilidade de contatar o médico para qualquer esclarecimento. Perante a prescrição de perfusões, o farmacêutico tem também que calcular o número de ampolas ou unidades necessárias enviar para perfazer as 24 horas de perfusão pretendidas, recorrendo para isto à velocidade de perfusão e à dose, não descuidando a necessidade do medicamento apresentar 24 horas de estabilidade no fluido a diluir. Para averiguar esta estabilidade num determinado fluido, bem como qualquer outra informação referida anteriormente quanto à posologia, dose ou via de administração, encontra-se disponível integrado no *software* aqui utilizado a bibliografia atualizada e adequada para o efeito, por exemplo o RCM e o Prontuário Terapêutico.

Após a validação do farmacêutico, este imprime os mapas relativos ao perfil farmacoterapêutico dos doentes internados por SC e envia esta mesma informação para os sistemas semiautomáticos FDS e KARDEX, iniciando-se assim a fase de preparação das gavetas individualizadas. Esta tarefa de preparação das gavetas é realizada pelos TDT, sob possível auxílio dos AO, na sala referida anteriormente. Tanto as gavetas como os medicamentos colocados nestas devem vir claramente identificados, constando nas primeiras o nome, o número de processo, a data de nascimento e a cama e SC onde o doente se encontra (a identificação dos doentes deve ser feito pelo menos por dois critérios diferentes, não incluindo a cama), e nos medicamentos a sua designação DCI, a dosagem, o lote e o prazo de validade, minimizando assim qualquer possível erro de troca de doentes ou de medicamentos [4, 8, 9]. De forma a garantir a minimização das possíveis trocas de doentes, em doentes com nomes semelhantes é também colocada sinalética avisando para este facto. Para medicamentos de maiores dimensões, que não seja possível a sua colocação nas gavetas individualizadas, são enviados para os SC dentro de caixas de maiores dimensões, devidamente identificados. Para medicamentos que necessitem de condições de conservação em frio são conservados no sistema de frio presente na sala de preparação das gavetas até ao seu envio para os SC.

Após preparação das gavetas individualizadas, estas devem ser então individualmente conferidas pelo farmacêutico, numa sala própria para o efeito, garantindo assim a inexistência de erros quer de dosagem, quer de posologia, quer do medicamento em si [4]. Por fim, são então enviados os medicamentos em dose unitária para os SC, sendo a hora para o envio destes estipulada entre os SFH e os SC [3]. Assim, à hora acordada de envio da medicação procede-se ao envio desta para os SC, devidamente validada, via um AO. Até esta hora acordada de envio, a prescrição de um doente específico pode estar sujeita a alterações, ou o doente pode mesmo receber alta, não sendo assim necessário o envio da medicação para o dia posterior. Desta forma, o farmacêutico verifica constantemente quaisquer alterações efetuadas até hora de envio da medicação, procedendo às alterações

necessárias. Paralelamente ao envio da medicação para os SC, imputam-se os consumos efetuados do armazém 12 no sistema informático. No caso de necessidade imperativa e urgente de um medicamento não prescrito durante o período entre a hora da entrega da medicação diária e a hora do próximo envio e na eventualidade do SC não possuir *stock* deste, apenas se pode enviar medicamentos mediante requisição informática, sendo a prescrição validada por um farmacêutico, sendo o medicamento levantado por um AO do SC [3]. Uma exceção à preparação de apenas a medicação para um período de 24 horas é a quando fins-de-semana ou feriados, sendo assim a medicação preparada para os dias necessários (em duplicado ou triplicado), também num sistema de gavetas devidamente identificadas para o dia a que se destinam, permanecendo estas no SFH até serem necessárias nos SC [2].

Por vezes pode ocorrer a não administração de toda a medicação enviada para os SC, sendo esta devolvida a quando o retorno das gavetas ao SFH e revertida em *stock* (por doente de forma a refletir a não administração desses medicamentos). Uma outra particularidade importante de referir é a possibilidade dos doentes trazerem alguma medicação específica do seu domicílio (de elevado valor monetário fornecido pelo CHCB ou quando não se encontra disponível neste), não sendo assim fornecida pelos SFH durante o seu internamento [4].

De forma a garantir a qualidade do serviço prestado de distribuição de medicamentos em dose unitária, os SFH do CHCB adotaram alguns indicadores de qualidade, nomeadamente: garantir o cumprimento do horário de entrega da medicação, diminuir o número de regularizações efetuadas no armazém 12 e o número de erros na medicação dispensada para as 24 horas [4]. Durante o meu estágio tive oportunidade de acompanhar a validação das prescrições médicas e a verificação da medicação presente nas gavetas preparadas, na alteração da medicação a enviar, na preparação dos pedidos urgentes e por último no registo das não conformidades como indicador de qualidade.

3.5. Distribuição de medicamentos a doentes em ambulatório e de medicamentos sujeitos a controlo especial (hemoderivados e medicamentos psicotrópicos e estupefacientes)

3.5.1. Setor ambulatório

O setor de ambulatório, presente nos SFH do CHCB, é responsável pela gestão de dois circuitos de distribuição de medicamentos, nomeadamente a distribuição de medicamentos aos doentes sujeitos a regime de ambulatório e a distribuição de medicamentos, que devido às suas particularidades próprias, apresentam circuitos especiais de distribuição (hemoderivados e medicamentos psicotrópicos e estupefacientes (MEP)).

Este setor encontra-se localizado numa área própria, separada dos restantes setores presentes nos SFH, com as condições adequadas de atendimento para o doente e farmacêutico e de conservação dos medicamentos presentes relativamente à temperatura, humidade e luminosidade, garantindo assim a privacidade dos utentes que aqui requerem medicação. Ao ser facilmente acedido do exterior para o utente, bem como do interior para o

farmacêutico hospitalar, salvaguarda-se assim também a privacidade do doente [2, 3]. De forma a garantir a prestação de serviços contínua no horário de funcionamento deste setor, no que toca ao atendimento e dispensa dos medicamentos, processo sempre acompanhado do devido aconselhamento, estão presentes duas farmacêuticas, garantindo assim a presença de pelo menos uma aquando necessário realizar visitas aos SC. Desta forma, o serviço de ambulatório encontra-se em funcionamento de 2^a a 6^a feira, das 9 horas até às 19 horas sem interrupção para almoço, e aos sábados das 9 horas às 16 horas [4].

De forma a suprir todas as necessidades deste setor, encontra-se à disposição deste um software específico para todas as tarefas executadas nesta área, bem como o seu próprio armazém, localizado nas próprias instalações. O *software* utilizado neste setor, de fácil acesso em qualquer terminal informático presente, para além de fornecer todas as importantes ferramentas gerais de imputação de consumos e consulta de stocks e de encomendas, é uma importante ferramenta na execução e validação das dispensas efetuadas aos doentes, facilitando a consulta imediata da prescrição *online* do médico e a confirmação e análise das patologias, do histórico de dispensas, *compliance* e custo associado ao tratamento do doente, garantindo sempre a confidencialidade dos dados [2, 3]. O armazém presente neste setor, denominado armazém 20, abastecido semanalmente, de acordo com as necessidade e previsões pelo armazém central (armazém 10), é constituído por: dois sistemas de frio, para os medicamentos que requerem uma temperatura entre 2 e 8°C para a sua conservação, sendo a temperatura presente em cada um destes monitorizada para a garantia das condições necessárias; um cofre metálico com um sistema de dupla fechadura, para armazenamento exclusivo dos MEP; um sistema de dispensa automático, o "Consis", preenchido com os medicamentos mais habitualmente requisitados, como a bicalutamida e a metoclopramida, garantindo também uma minimização da ocorrência de erros na dispensa; e um armário com prateleiras horizontais, para armazenamento lógico dos restantes medicamentos. De forma a comprovar as existências físicas comparativamente com as informaticamente previstas neste armazém, procede-se à contagem semanal dos medicamentos presentes, sendo que relativamente aos MEP esta contagem é simultaneamente realizada no armazém 10, sendo o farmacêutico auxiliado por um Assistente técnico [4].

3.5.2. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório

A prestação de serviços no setor de ambulatório consiste na atividade da dispensa, de forma gratuita, de medicamentos legislados [10] (Anexo XIV) para: doentes em regime de ambulatório provenientes do serviço de consulta externa, doentes que requeiram continuidade de um tratamento após alta não disponível fora do ambiente hospitalar e ainda para casos doentes atendidos no serviço de urgência, desde que em todos os casos, se cumpram os requisitos de ser prescrito por um médico do hospital e de especialidade requerida. Com isto, face à não existência de todas as especialidades médicas necessárias para a prescrição de alguns medicamentos específicos, referidos no anexo, o CHCB dispensa

em regime de ambulatório para as seguintes patologias: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas; doentes insuficientes renais crónicos; indivíduos afetados pelo VIH (mediante o hospital do Fundão, sendo conservado um pequeno stock no armazém 20 para casos de emergência); esclerose lateral amiotrófica; doentes com hepatite C; esclerose múltipla; doença de crohn; e planeamento familiar [4]. Os medicamentos biológicos presentes em anexo no Despacho n.º 18419/2010 para o tratamento das patologias nele referidas, na eventualidade de um doente ser seguindo nas consultas externas especializadas de outro hospital ou entidade privada, desde que constante no INFARMED, podem também ser dispensados no CHCB, concordantemente com o disposto despacho [11]. A atribuição de regime de ambulatório a um doente, respeitante a medicamentos não constantes da lista de medicamentos legislados, pode também ser feita mediante autorização do Conselho de Administração (CA), principalmente para patologias crónicas, como a hipertensão pulmonar, a Hepatite B, doenças do foro oncológico e hemofilia, ou para medicação específica não presente em farmácias comunitárias, como alguns xaropes ou medicamentos órfãos, ou também para medicamentos de elevado custo, sendo assim dispensados sem custo para o doente [4]. Alguns medicamentos requerem também autorização prévia, neste caso da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), mesmo quando possuem legislação própria, visto acarretarem um elevado risco (medicamentos de última linha para o tratamento de determinadas patologias) ou corresponderem a medicamentos de custo muito elevado, como é o caso do bosentano (autorizações caso-a-caso).

Esta modalidade de dispensa surge então da necessidade de se fazer face a situações de emergência em que o fornecimento dos medicamentos não possa ser assegurado pelas farmácias comunitárias; da necessidade de vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas, muitas vezes com terapêuticas prescritas de margem terapêutica estreita, com efeitos secundários graves como consequência, necessitando-se assim de assegurar a adesão dos doentes à terapêutica; e por último, com a necessidade de participação de alguns medicamentos a 100%, atentando ao seu elevado valor económico, sendo isto apenas possível nos SFH [2-4, 12].

A dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório, nos SFH do CHCB, realiza-se mediante receita médica, manuscrita ou informatizada (*online*), desde que devidamente preenchida e emitida por um médico do CHCB, de especialidade específica e mediante a inclusão da informação legal em causa [4]. Como referido anteriormente, constitui uma exceção a dispensa de medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas, não sendo necessária a prescrição por um médico do CHCB [11]. Apesar de habitualmente se realizar a prescrição dos medicamentos via sistema informático interno, ficando esta imediatamente disponível para consulta nos SFH, algumas receitas são ainda processadas fora do sistema informático (em papel, manuscritas ou eletrónicas), tornando necessária a transcrição inicial da receita. A vantagem do

processamento das receitas via *online* prende-se com a redução dos erros (tanto de prescrição médica como de transcrição farmacêutica) e na garantia da adesão ao formulário ou a linhas orientadoras da prescrição, visto o sistema informático disponibilizar prontamente esta informação [2]. A receita médica, independentemente do seu formato, nunca dispensa uma análise e validação prévia pelo farmacêutico, devendo este verificar se consta nesta toda a informação necessária, nomeadamente: a identificação do doente, do médico e do local de prescrição; a data de emissão; medicamento por DCI com respetiva dosagem, posologia e forma farmacêutica, e eventualmente também a indicação da duração do tratamento. Esta indicação da duração do tratamento, da mesma forma que a informação da próxima consulta médica, permite ao farmacêutico dispensar a quantidade necessária do medicamento ao doente [2, 4]. O farmacêutico entra em contato com o médico em caso de alguma dúvida ou inconsistência na prescrição ou para confirmar as autorizações do CA ou CFT na dispensa dos medicamentos.

Após verificação inicial da prescrição, confirmando a identidade do doente e a quantidade de medicamentos a dispensar, procede-se então à dispensa destes [2]. A dispensa pode ser realizada ao próprio doente ou a familiares ou conhecidos deste, desde que se façam acompanhar de um documento identificativo seu e do doente, sendo em ambos os casos o processo de levantamento da medicação registado informaticamente (prescrições *online*) ou mediante assinatura na receita em papel. Na primeira dispensa o doente tem também que concordar com um termo de responsabilidade, em anexo (Anexo XV), comprometendo-se pelo bom uso e correta conservação do medicamento [13]. Durante a dispensa é confirmado o medicamento, a sua quantidade, integridade e validade e anota-se o respetivo lote [2]. A quantidade dispensada prende-se, como referido anteriormente, com a duração do tratamento ou data da próxima consulta, sendo no entanto dispensada apenas a quantidade referente a um mês de tratamento ou inferior, dependentemente do caso, sendo os contraceptivos orais uma exceção, sendo dispensados para 3 meses [4]. A dispensa destas quantidades relaciona-se com a necessidade de garantir a existência de stocks, diminuir o possível impacto económico e permitir um acompanhamento clínico do doente mais frequente. Na entrega da medicação ao doente, devidamente rotulada, é também sempre realizado a avaliação da *compliance* do doente, da adaptação deste à medicação (recorrendo às informações de acompanhamento clínico e terapêutico disponibilizadas automaticamente pelo sistema informático) e o devido aconselhamento, de forma verbal e podendo também ser acompanhada de folhetos ou pictogramas. Os folhetos informativos disponibilizam ao doente, de uma forma clara, simples e em linguagem corrente, toda a informação relevante sobre a sua medicação, como por exemplo o modo de administração, cuidados a ter perante esquecimentos de doses, condições de armazenamento e efeitos adversos esperados [4]. Os pictogramas são imagens simples que transmitem ao doente informações importantes sobre os medicamentos, como “tomar antes das refeições” ou “guardar no frigorífico”, tendo sido este sistema de sinalética desenvolvida pelos SFH do CHCB. Para medicamentos de custo muito elevado também se faz o doente acompanhar da informação do custo da sua medicação,

promovendo assim uma maior *compliance* e sentido de responsabilidade [4]. Após a primeira dispensa, para doentes que residam comprovadamente a mais de 25 Kms do CHCB e demonstrem clara impossibilidade de se dirigirem novamente a este, procede-se ao envio da posterior medicação pelo correio (medicamentos de baixo valor económico são enviados para 2 meses, como por exemplo os comprimidos de 1mg de anastrozole e de 50 mg de bicalutamida), excepcionando os casos de medicamentos de elevado custo, com necessidades de conservação em frio e contraceptivos [4]. No final da dispensa dos medicamentos, procede-se ao registo informático dos medicamentos dispensados, da quantidade destes e dos respetivos lotes, e procede-se então à imputação dos consumos efetuados, por unidade de medicamento, associando assim uma determinada saída de stock de um medicamento com um determinado episódio clínico, finalizando assim a prescrição ou reduzindo o número de unidades ainda disponíveis de levantar. Ao processo de imputação e saída de stock é atribuído um número de movimentação, sendo registada no caso de prescrições em papel, facilitando assim a associação de um documento com o respetivo registo informático.

Todas as dispensas efetuadas são sempre conferidas pelo farmacêutico no dia seguinte, arquivando-se depois as receitas em papel em dossiers específicos para a especialidade em causa ou, no caso de medicamentos biológicos ou incluídos nas "autorizações caso-a-caso", num dossier específico por medicamento [4]. Cada dossier encontra-se dividido em "receitas parcialmente fornecidas" e "receitas totalmente fornecidas", sendo que as primeiras transitam para a segunda categoria quando totalmente dispensadas. Para os casos de prescrições *online*, todo o registo é feito automaticamente pelo sistema informático [4]. Durante o processo diário de conferência do receituário procede-se também à faturação das receitas faturáveis, remetendo assim os encargos da medicação em causa à entidade legalmente responsável, como por exemplo a faturação das prescrições por outros hospitais de medicamentos biológicos (para o tratamento da esclerose múltipla), quando levantados no CHCB, para o hospital em causa, e das receitas para medicamentos de tratamento da hepatite C, sendo estas faturadas com a ARS. As prescrições em papel são enviadas quinzenalmente para faturação, como comprovativo, quando completas [4].

O serviço de ambulatório dos SFH do CHCB, de forma a garantir um melhor controlo e gestão da dispensa de alguns medicamentos para determinadas patologias crónicas, atentando às características próprias da medicação envolvida (toxicidade ou elevado custo) e da própria patologia, efetua o seguimento farmacoterapêutico de doentes com essas patologias, como é o caso da esclerose múltipla ou hepatite C [4]. Este seguimento é realizado em documentos Excel para o efeito, organizados por patologia e ainda por medicamento, onde se regista a data do levantamento de uma medicação específica por um doente e se prevê a data do próximo levantamento, permitindo assim tanto garantir a disponibilidade de stock para essa data específica, como detetar possíveis faltas de *compliance*. De forma semelhante efetua-se também o registo mínimo dos medicamentos biológicos, como constante no despacho n.º 18419/2010, para envio mensal ao INFARMED dos

registos dos seguintes medicamentos biológicos: etanercept, adalimumab, infliximab, ustecinumab e golimumab [14].

De forma a garantir um serviço de dispensa, aconselhamento e monitorização com qualidade, o serviço de ambulatório adotou alguns indicadores de qualidade relacionados como o aumento do número de folhetos informativos distribuídos aos doentes e a diminuição dos erros de dispensa, de imputação e de regularizações efetuadas neste serviço. Este serviço apresenta também um sistema de minimização de riscos (também presente noutras áreas), recorrendo a sinalética para a diferenciação e identificação imediata de medicamentos potencialmente perigosos, de medicamentos com diferentes dosagens e medicamentos suscetíveis a serem confundidos. De forma a envolver também o doente na sua medicação, os SFH do CHCB solicitam aos doentes que devolvam toda a medicação que já não utilizem ou que tenha expirado a validade. Durante o meu estágio assisti e participei ativamente em todas as atividades aqui descritas, tendo também desenvolvido um folheto informativo relativo a um determinado medicamento (Anexo XVI).

3.5.3. Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial: Hemoderivados e Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

3.5.3.1. Hemoderivados

O serviço de ambulatório do SFH do CHCB é responsável pela distribuição de medicamentos hemoderivados, excepcionando o plasma humano, que a sua dispensa é responsabilidade da unidade de Imunohemoterapia. Medicamentos hemoderivados correspondem a produtos derivados de plasma ou sangue humano, ao que desta forma, apresentam um elevado risco de contaminação e possibilidade de transmissão de doenças infecto-contagiosas. Assim, estes medicamentos devem apresentar um controlo apertado e específico na sua distribuição.

Presente no Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro, encontram-se os procedimentos de registo da requisição, distribuição e administração dos medicamentos hemoderivados, a observar pelas entidades envolvidas [15]. Para a dispensa deste tipo de medicamentos é necessária uma requisição especial (Anexo XVII), constante no Despacho anteriormente referido, que deve ser corretamente preenchida pelo médico prescriptor, indicando o doente a que se destina, bem como qualquer outro dado relevante sobre este (como por exemplo o peso), o serviço requerente, o medicamento hemoderivado prescrito com a respetiva dose, frequência, a duração do tratamento e por último a justificação clínica. Esta requisição é constituída por duas vias, a "via farmácia" e a "via serviço", cada uma delas constituída por diversos quadros, alguns comuns. A informação anteriormente referida, nomeadamente a prescrição pelo médico, é realizada nos quadros A e B, comuns a ambas as vias, sendo que em caso de alguma dúvida ou detetada alguma inconsistência o farmacêutico contacta com o médico em causa. O farmacêutico procede inicialmente à validação da requisição, efetuando paralelamente os cálculos necessários da quantidade de medicamento hemoderivado a dispensar, preenchendo depois o quadro C referente aos

produtos efetivamente dispensados, referindo o medicamento dispensado, o seu lote e o respetivo código de certificação pelo INFARMED (código único para determinado lote) [4]. No final da dispensa são imputados os consumos efetuados e regista-se o número de movimento correspondente na "via farmácia".

Após o correto preenchimento da requisição e dispensa da medicação, a "via farmácia" é arquivada no serviço de ambulatório, ao que a "via serviço" acompanha os medicamentos hemoderivados, corretamente rotulados, para o Serviço Clínico requerente sendo registado no quadro D as administrações realizadas pelo corpo de enfermagem, sendo por fim arquivada no processo do doente existente nesse serviço. No caso da dispensa se realizar para um doente em regime de ambulatório as duas vias são arquivadas nos SFH, devidamente assinadas pelo doente. Na eventualidade de não se necessitar de todos os medicamentos hemoderivados requeridos, estes podem ser devolvidos num período não superior a 24 horas.

De forma a garantir a correta administração dos medicamentos hemoderivados, efetua-se a verificação dos registos presentes na "via serviço" arquivada no SC responsável pela administração, deslocando-se uma das farmacêuticas responsáveis a este, encerrando assim o circuito de hemoderivados. Desta forma, garante-se que se efetuou o registo em todas as instâncias envolvidas, bem como o medicamento foi administrado ao doente correto, tornando-se assim possível a rastreabilidade imediata de doentes ou lotes envolvidos em qualquer inconsistência detetada posteriormente, por exemplo contaminações. Esta deslocação do farmacêutico aos serviços, encerrando assim o circuito, constitui um objetivo de qualidade adotado pelo SFH do CHCB, tentando-se assim aumentar o número de visitas realizadas para este efeito. Constitui também um indicador de qualidade o número de devoluções de medicamentos hemoderivados efetuadas nas primeiras 24 horas. Durante o meu estágio tive oportunidade de acompanhar e participar ativamente em todas as atividades relacionadas com este circuito específico, bem como auxiliar na amostragem de registos de hemoderivados para avaliação das inconformidades em auditoria.

3.5.3.2. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Correspondem a medicamentos estupefacientes e psicotrópicos aqueles que constam nas tabelas em anexo do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, sendo também necessário um circuito especial para estes produtos visto sofrerem de um rigoroso controlo por lei [16]. Assim, é da responsabilidade do serviço de ambulatório do CHCB a distribuição e controlo do circuito dos MEP.

Os MEP encontram-se seguramente armazenados em cofres com um sistema de dupla fechadura em cada Serviço Clínico, existindo um stock específico de acordo com as necessidades e consumos desse serviço. Após a prescrição por parte do médico destes medicamentos, recorre-se ao stock presente no serviço para o efeito e efetua-se posteriormente a reposição do consumo efetuado por princípio ativo. Esta reposição efetua-se mediante requisição registada num livro de requisições próprio para o efeito - o anexo X

presente na Portaria N.º 981/98 de 8 de junho (modelo nº 1509 da Imprensa Nacional da Casa da Moeda (INCM)) [17], na qual devem vir corretamente preenchidos os campos referentes ao princípio ativo, a forma farmacêutica em que este se encontra, a respetiva dose e as administrações efetuadas para se proceder à reposição dessa quantidade consumida, registando os nomes e processos dos doentes envolvidos e da quantidade dispensada a estes (Anexo XVIII). Esta requisição deve também vir devidamente assinada pelo corpo de enfermagem que efetuou as administrações e pelo Diretor de Serviço requerente da reposição, ou substituto legal, sendo validada pelo farmacêutico aquando da sua entrega pelo corpo de assistência técnica.

Após receção e validação da requisição de MEP, o farmacêutico regista no documento a quantidade fornecida e o respetivo lote, arquivando no SFH o original e o duplicado acompanha os MEP dispensados para o SC requerente, repondo assim o stock inicial. O farmacêutico imputa no final os consumos efetuados, registando também no original o número de movimentação atribuído. Estas requisições são sempre conferidas pelo farmacêutico no dia seguinte à reposição, sendo depois entregues no secretariado dos SFH para posterior envio trimestral ao INFARMED da associação dos consumos por doente.

Contrariamente ao apresentado anteriormente, alguns Serviços Clínicos do CHCB, nomeadamente o serviço de urgência geral e pediátrica e o bloco operatório possuem um sistema de armazenamento *Pyxis™* (um armazém do SFH descentralizado) com um stock fixo de MEP. Para a reposição do stock de MEP nestes sistemas recorre-se à listagem de consumo produzida pelo sistema, servindo como legal substituto do anexo X por autorização do INFARMED.

De forma a comprovar as existências físicas presentes nos SC, um farmacêutico dirige-se mensalmente a estes e verifica a quantidade existente, bem como a respetiva validade. No caso do prazo de validade ser curto, efetua-se a substituição desse stock, encaminhando esses MEP para serviços com capacidade de realizarem o escoamento destes. Este ponto anterior constitui um indicador de qualidade, relacionado com as não conformidades encontradas na contagem do stock presente nos serviços. Constituem também indicadores de qualidade a contagem do stock presente no próprio SFH, bem como o encerramento do circuito mediante envio da informação de consumo por doente ao INFARMED (secretariado) [4]. Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar todo o circuito dos medicamentos MEP, incluindo a visita aos SC para comprovar os stocks existentes e o enchimento da *Pyxis™* presente no bloco operatório.

4. Farmacotecnia

Apesar da indústria farmacêutica abranger grande parte das necessidades encontradas atualmente no mercado, incluindo na Farmácia Hospitalar, em termos de composição química, dosagens e formulações de diversos agentes terapêuticos, existe por vezes a necessidade da adaptação de um determinado tratamento para uma melhor prestação de cuidados de saúde, tornando assim o serviço prestado mais personalizado [7].

O setor de farmacotecnia presente nos SFH do CHCB responde então a estas falhas, integrando uma vertente de Produção e Controlo de preparações farmacêuticas não disponíveis prontamente, respondendo às necessidades de doentes particulares cujas condições requerem uma terapêutica individualizada, como recém-nascidos, doentes pediátricos, doentes idosos ou doentes com patologias especiais [3, 7]. A produção pode ser tanto feita para utilização imediata de um doente, ou em grandes lotes, garantindo a existência deste para quando necessário [3].

Dentro do setor de farmacotecnia podem ser encontradas as suas subsecções, nomeadamente as áreas destinadas à: Preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis; Preparação de Fármacos Citotóxicos e Biológicos; Preparação de Formulas magistrais não estéreis; Reembalagem; e Purificação de água.

Estão responsáveis por este sector dois farmacêuticos auxiliados por um TDT, ao que os dois primeiros realizam as atividades relacionadas com a preparação de citotóxicos e biológicos, nutrição parentérica e outras preparações estéreis, e as secções restantes são principalmente executadas pelo TDT sob supervisão dos farmacêuticos. Em termos de espaço físico, a área de Farmacotecnia possui diversas salas, cada qual com a sua função específica e equipada para o efeito, tanto no que toca a material como a estruturas técnicas de segurança do produto e/ou operador, sendo referidas mais adiante. Estas estruturas são apoiadas pelo fornecimento de material (medicamentos ou matérias-primas) por parte do armazém 13 e 10, sendo o 13 preenchido com material de utilização exclusiva às áreas anteriores e o 10 o armazém central, que fornece também ao 13. Constitui um indicador de qualidade o número de regularizações efetuadas em transferências entre armazéns. A contagem de *stocks* do armazém 13 é feita semanalmente [4]. As matérias-primas utilizadas na preparação de manipulados encontram-se armazenadas no laboratório específico, sendo o stock aqui verificado mensalmente.

A existência do sector de farmacotecnia nos hospitais permite assegurar e garantir: uma maior qualidade e segurança na preparação de medicamentos para administrar aos doentes; uma resposta às necessidades específicas de determinados doentes, colmatando situações onde não existe disponibilidade por parte do mercado fornecedor; uma redução significativa no desperdício relacionado com a preparação de medicamentos; e uma gestão mais racional de recursos [9].

4.1. Preparação de nutrição parentérica (NP) e outras preparações estéreis

Por vezes, a existência de determinadas circunstâncias clínicas impedem que a alimentação de um doente se processe oralmente, como por exemplo no caso de cirurgias ao intestino ou síndrome de intestino curto. Nestes casos, o aporte de nutrientes vitais pode ser efetuada por via parentérica, utilizando-se para o efeito formulações específicas, sendo um requisito máximo destas a sua esterilidade [18]. Existem também outras formulações, que devido à via de administração em causa constituem um possível risco microbiológico para o

doente, ao que se deve garantir a sua esterilidade, como é o caso de outras soluções injetáveis e de colírios.

De forma a possibilitar a produção de preparações estéreis os SFH do CHCB dispõem de uma sala de preparação limpa com superfícies expostas lisas, impermeáveis e sem juntas, minimizando assim a libertação e acumulação de microrganismos ou outras partículas, bem como facilitar a limpeza repetida desta área [3]. Esta sala possui apenas duas comunicações com o exterior: a pré-sala e o *transfer*. A pré-sala, de passagem obrigatória para se entrar na sala de preparação e de pressão positiva comparativamente com o exterior (1-2 mmH₂O), de forma a impedir a entrada de partículas para o interior, possui no seu interior um lavatório e secador para higiene das mãos e um banco, servindo este para limitar o acesso à câmara, para que ao atravessar este, o farmacêutico já se encontre devidamente equipado. Para isto, este deve-se equipar, após higiene das mãos, com uma bata, touca, luvas, máscara e cobresapatos descartáveis (a bata e as luvas são também estéreis) [2]. Para a passagem mútua de material entre a sala e a sala limpa existe o *transfer*, um sistema de dupla porta com duplo encravamento, que apenas permite a um dado momento que uma porta esteja aberta, impedindo a contaminação da sala com partículas do exterior. Todo o material que se coloca no *transfer* é previamente pulverizado com etanol a 70%, ao que o seu efeito desinfetante garante assim também a manutenção do estado limpo da sala. Dentro da câmara é possível encontrar: uma cadeira, permitindo uma posição de laboração estática e apoiada; uma câmara de fluxo laminar horizontal classe I, que garante a proteção do preparado, mas não do operador, sendo esta ligada 30 minutos antes da laboração para estabilização do fluxo, devendo sempre manter a área livre para não perturbar este; duas *bioboxes* (para cortantes/perfurantes/frascos e para material de plástico) e um saco preto para resíduos não perigosos. O estado de limpeza da sala é garantido pela insuflação desta com ar por um filtro HEPA, garantindo assim também uma pressão positiva (3-4 mmH₂O) superior à pré-sala, movimentado qualquer partículas para esta última [2-4]. A presença do filtro HEPA não dispensa a limpeza convencional desta área.

Por várias vezes durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar a reconstituição e aditivação das bolsas para nutrição parentérica com técnica assética. Estas são prescritas aos doentes de acordo com a sua necessidade nutricional e de acordo com a via de administração pretendida, nomeadamente periférica (veias periféricas dos membros superiores) ou central (veia cava, jugular ou femoral). As bolsas tricompartimentalizadas, as quais reconstituí, possuem compartimentos com soluções de aminoácidos, lípidos e glucose, podendo esta ser aditivada (segundo uma ordem específica e com limites) com outras substâncias (eletrólitos, oligoelementos, vitaminas, glutamina, entre outros) de acordo com as necessidades do doente. Estas bolsas possuem prazos de validade longos, mas após reconstituição, por rompimento dos compartimentos e possível aditivação, possuem apenas 6 dias em refrigeração, ou 24 horas sem refrigeração. Após retirada do frigorífico, a bolsa deve então ser imediatamente administrada ao doente, visto habitualmente se perfundir por 24 horas.

A preparação das BP é apenas realizada mediante prescrição médica, sendo esta inicialmente validada pelo farmacêutico [4]. Este confirma a estabilidade e a compatibilidade da preparação pretendida, consultando para o efeito tabelas fornecidas pelos laboratórios com a informação das aditivas máximas. Após validação da prescrição, os SC requerentes da BP são contactados de forma a confirmar a prescrição e necessidade destas, evitando assim possíveis desperdícios. Antes da preparação destas, o farmacêutico verifica também o estado inicial da bolsa, garantindo a perfeita separação dos compartimentos. A prescrição encontra-se em formato informático, na qual o farmacêutico preenche os campos necessários, como lotes, velocidade de perfusão e validade, e imprime a ficha de preparação (contém todas as informações relevantes) e o respetivo rótulo. Após a preparação da bolsa, o farmacêutico verifica então se esta se encontra homogénea e sem precipitados. No final do dia é impresso o mapa de todas as preparações realizadas.

De forma a garantir a qualidade e a estabilidade física, química e microbiológica das preparações, a pressão e a temperatura da sala são registadas diariamente e efetuam-se dois controlos microbiológicos à câmara, um semanalmente mediante amostra ou preparação de uma solução limpa que é enviado para o laboratório de patologia clínica, e um trimestralmente colocando duas placas de meio durante 24 horas abertas na câmara. Estes dois últimos ensaios constituem indicadores de qualidade [4]. Durante o meu estágio participei ativamente nestes processos de controlo de qualidade, bem como no contato entre os SFH e os SC.

4.2. Preparação de Fármacos Citóxicos e Biológicos

Atentando à toxicidade inerente a alguns produtos citotóxicos ou biológicos, aos possíveis riscos de saúde envolvidos na manipulação incorreta destes, tanto para o manipulador como para os demais, não descuidando também o possível impacto ambiental em causa, é de extrema importância a exclusiva manipulação destes medicamentos por parte de pessoal com formação prévia adequada [19]. A centralização nos SFH dos processos de preparação ou reconstituição de medicamentos citotóxicos, recorrendo a pessoal especializado e aplicando as boas práticas de fabrico (no que toca a instalações, equipamentos, material de trabalho e registos), permite uma redução dos erros, acidentes e riscos envolvidos com este tipo de produtos [7, 19].

Para a preparação dos citotóxicos e biológicos os SFH do CHCB dispõe de uma outra sala de preparação limpa, na mesma divisão onde se encontra a sala de preparação de NP e preparações estéreis. Estas apresentam inúmeras semelhanças entre si, nomeadamente no que toca ao formato físico da sala (para facilitar a sua limpeza), a presença de uma pré-sala e de um *transfer* como entradas/saídas da câmara e a cadeira e os contentores dentro desta, mas existem algumas diferenças. Visto se tratarem de substâncias extremamente tóxicas, as proteções equipadas na pré-sala são bastante mais impermeáveis e resistentes, sendo esta também mantida a pressão positiva. O material que atravessa o *transfer* é preferencialmente colocado numa travessa metálica, evitando possíveis quedas de preparações ou frascos

contendo citotóxicos, sendo também pulverizado com etanol a 70%. A sala de preparação, ao invés de mantida a pressão positiva à semelhança da outra, esta é mantida a pressão negativa ($<0 \text{ mmH}_2\text{O}$), garantindo desta forma que partículas tóxicas existentes sejam mantidas dentro da câmara [2, 3]. Isto torna-se possível através de uma exsuflação superior à insuflação imposta na sala, ambas através de filtros HEPA. A câmara de fluxo de ar laminar vertical - classe IIB presente justifica-se para tanto proteção do operador como do preparado a realizar. À semelhança com a outra câmara, utiliza-se também técnica assética na preparação de citotóxicos, com duas particularidades: evita-se ao máximo a utilização de agulhas ou pressões positivas dentro dos frascos, evitando a dispersão de partículas tóxicas, recorrendo a sistemas *luer-lock*, *spikes* com compensação automática de pressão, seringas sempre com volume superior ao pretendido e compressas esterilizadas para cobrir as ampolas durante o seu manuseio; e todo o material que contata com estes fármacos, incluindo os possíveis remanescentes, é colocado em *bioboxes* que posteriormente são enviadas para inceneração a 1100°C . Todos os remanescentes guardados são registados com a data e o operador, bem como com a validade que apresentam.

De forma semelhante com a preparação de NP, a preparação de citotóxicos realiza-se mediante receita médica obrigatória com protocolos internacionais previamente definidos, ao que no dia que o doente necessite realizar tratamento, este dirige-se ao HDI, e deste contatam os SF avisando se o doente se encontra clinicamente capaz de realizar o tratamento ou não, minimizando assim desperdícios. A prescrição é então avaliada e validada pelo farmacêutico [4]. De forma a possibilitar uma rápida avaliação da medicação do doente, os SF possuem os perfis farmacoterapêuticos dos doentes, onde se encontra registada o nome e o número do processo do doente, a idade, peso, superfície corporal, diagnóstico e protocolo prescrito, sendo sempre atualizado ao longo de novos tratamentos [4]. Assim, é impressa a ficha de preparação do citotóxico em duplicado (uma acompanha a medicação para os SC, a outra inclui-se no seguimento farmacoterapêutico) contendo as informações previamente apresentadas e as indicações do dia e do ciclo e da medicação prescrita, com respetivas vias de administração, tempo, ordem e solvente, e são impressos também os rótulos, contendo também as informações anteriores e nos quais a designação "citotóxico" deve vir destacada [3]. De forma a facilitar a preparação dos citotóxicos encontram-se na sala diversos quadros contendo informação sobre os solventes a utilizar, as concentrações adequadas e a estabilidade após reconstituição ou diluição, para os diversos fármacos [19]. Após preparação, todos os citotóxicos ou produtos biológicos contidos em soros são embrulhados em papel de alumínio, de forma a facilitar o reconhecimento do tipo de produto em causa, são colocados os rótulos tendo em atenção para não cobrir nenhuma escala, e a medicação é então enviada para os serviços, acompanhada pela medicação de suporte e a ficha do preparado [4]. Este envio para os serviços é feito recorrendo a uma arca térmica devidamente identificada, de forma a evitar possíveis derrames ou perdas de estabilidade [4].

São muitas as medidas tomadas de forma a minimizar a probabilidade de ocorrência de acidentes com citotóxicos, como: as já referidas anteriormente; realizarem-se todas as

movimentações destes produtos mediante a utilização de um recipiente de plástico resistente devidamente identificado; todos estes se encontrarem prontamente disponíveis dentro da sala onde se encontra a sala limpa, minimizando a necessidade de transporte destes; e muitos dos frascos contendo citotóxicos possuírem reforços de plástico na sua base e serem envolvidos em plástico, reduzindo o derrame causado [2, 20]. Apesar destas múltiplas medidas, os acidentes podem mesmo assim ocorrer, tornando-se importante a criação de um protocolo que defina o procedimento a realizar no caso de ocorrerem derrames ou contaminações com citotóxicos [4]. Desta forma, existem "kits" de SOS em várias zonas do SFH para o caso de ocorrerem derrames, sendo este constituído por vestuário descartável e impermeável, utensílios para a manipulação dos resíduos existentes e conter o derrame e a presença de material de demarcação para sinalizar que a zona se encontra vedada. Independentemente da ocorrência de acidentes ou não, todo o pessoal que contacta com este tipo de fármacos realiza periodicamente consultas médicas para despiste de patologias provocadas por contato com citotóxicos.

Efetua-se, de forma igual como na câmara de preparação de NP, o registo diário da temperatura e da pressão da câmara e o controlo microbiológico semanal e trimestral, garantindo assim também a qualidade e a estabilidade física, química e microbiológica das preparações aqui produzidas [4]. No final de cada dia é também gerado um mapa resumindo todas as preparações realizadas, com informações de quantidades de solvente e fármacos usados e respetivos lotes e validades, sendo validado pelo farmacêutico se tudo se encontra conforme. Nesta área constitui também como indicador de qualidade o tempo de espera pelos citotóxicos, nomeadamente o tempo decorrido entre a saída destes da sala até à sua receção no SC, não devendo este tempo ser superior a 2 horas sob consequência de auditorias para averiguação do sucedido [4]. Durante o meu estágio nesta área acompanhei e participei sob supervisão na reconstituição de medicamentos citotóxicos, organizei a pré-medicação, preenchimento das fichas de produtos e impressão de rótulos, investiguei as medidas de controlo e qualidade aplicadas, tanto no armazenamento como em todos os circuitos destes, e participei ativamente no contato entre o SFH e os SC.

4.3. Preparação de Fórmulas magistrais não estéreis

De modo semelhante com a preparação de formas farmacêuticas estéreis nas áreas de farmacotecnia, também a preparação de fórmulas farmacêuticas não estéreis constitui uma forma de personalização ou adaptação de determinadas terapêuticas para doentes muito específicos, por exemplo, os pediátricos, ou para superar as limitações impostas por algumas formulações, por exemplo o tempo de vida de um xarope [7].

Para este efeito, o SF do CHCB possui um laboratório apenas utilizado para este efeito, limitando também assim possíveis contaminações das preparações preparadas, existindo neste todo o material e matérias-primas necessários. A preparação destas formulações é feita por um farmacêutico ou por um TDT sob supervisão e validação de um

farmacêutico [3]. Durante a preparação de um manipulado, é ligada uma luz vermelha na porta do laboratório, avisando para o sucedido e interditando a entrada neste [4].

A preparação de manipulados no SFH é sempre realizada mediante receita médica proveniente de qualquer SCH, para um doente específico ou para reabastecimento do stock existente do manipulado no serviço [3]. Esta, após ser recebida, é verificada e validada pelo farmacêutico, ao que se dá início à preparação no caso de não serem encontradas irregularidades [3].

A preparação de manipulados nos SF segue sempre as boas práticas descritas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho [21]. Primeiramente, devem-se reunir todas as condições necessárias à preparação deste, nomeadamente as condições de limpeza do laboratório, a presença da documentação necessária (ficha do manipulado e respetivos rótulos) e a preparação de todo o possível material laboratorial e matérias-primas a utilizar. A ficha do manipulado não é mais que um guia, impresso no sistema informático do SF, na qual se encontram as informações referentes aos procedimentos a realizar, às matérias-primas a utilizar, à quantidade a produzir, aos ensaios de verificação efetuados no final, à data de preparação e à validade [4]. O rótulo destina-se a acompanhar o manipulado preparado, contendo as seguintes informações: composição qualitativa e quantitativa do manipulado, forma farmacêutica, quantidade dispensada e posologia, lote do manipulado, data de preparação, validade, nome do doente, possíveis condições de conservação e via de administração (se externa, coloca-se também a sinalética "uso externo" a vermelho) [4]. Os processos de manipulação e lavagem do material a utilizar na preparação dos manipulados encontram-se divididos conforme o produto em causa (para uso interno ou externo), com o objetivo de se reduzirem as possíveis contaminações nestas primeiras preparações [2].

Após preparação, o farmacêutico efetua a validação de todo o procedimento [4]. Este verifica tanto os lotes referentes às matérias-primas utilizadas, como a validade destes e a validade atribuída ao manipulado final, bem como o seu lote, e os resultados obtidos nos ensaios de verificação (ou efetua-os), por exemplo, das características organoléticas ou pH [2]. Apesar do sistema informático possuir todos os procedimentos e realizar os cálculos necessários na impressão das guias, estes não descuidam também de verificação. As guias requerem também a assinatura do operador e do farmacêutico que validou, sendo então arquivada. Constitui indicador de qualidade nesta secção a quantidade de manipulados preparados que não se apresentem conforme o requerido, não devendo o número destes ser superior a 1,5% do total preparado [4]. Neste caso efetuam-se auditorias de forma a apurar a razão deste desvio. Aos SFH incube-se a tarefa de garantir a qualidade dos produtos produzidos, sendo desta forma necessária a garantia de qualidade das matérias-primas, utilizando os seus boletins analíticos, e realizar a manutenção dos equipamentos utilizados, como as balanças.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de auxiliar na preparação de um manipulado (solução de permanganato de potássio), bem como participar na impressão de rótulos e verificação das características do produto final.

4.4. Reembalagem

A correta identificação da medicação a administrar aos doentes, nomeadamente no que toca à dose e ao medicamento correto, é um requisito máximo para a segurança e um bom desenvolvimento clínico do doente. No entanto, a IF nem sempre garante a correta identificação de cada unidade do medicamento, e mais ainda, a possível individualização destes. Com isto, cria-se a necessidade de reembalar alguns medicamentos, para uma nova embalagem, possibilitando assim a individualização de uma dose e incluir nesta todas as informações necessárias para a sua correta identificação [7]. Esta reembalagem é efetuada nos SF do CHCB, tanto para os casos anteriormente referidos, como para os medicamentos mais comuns na dose unitária e ambulatório, permitindo assim uma aceleração do processo de dispensa, minimizando erros e garantindo a boa conservação do medicamento [2].

Para este processo, os SF do CHCB possuem dois sistemas de embalamento: o FDS (sistema automático) e o MSAR (sistema semiautomático). Ambos os sistemas encontram-se localizados no mesmo espaço, sendo eles operados por um TDT sob supervisão e validação de um Farmacêutico.

Em ambos os casos, é necessário remover o medicamento da sua embalagem primária original (*blister*). Este processo submete os medicamentos a condições que não as requeridas para a conservação deste durante o seu tempo de vida, ao que se atribui um prazo de validade de 6 meses após este processo, excecionado quando a validade original é mais curta que esta [2, 4].

Após este processo, enchem-se as cassetes presentes no FDS, inserindo os dados referentes ao lote, validade (se inferior, visto o sistema aplicar automaticamente uma validade de 6 meses) e quantidade a reembalar no software encontrado no sistema. Este sistema destina-se ao reembalamento de comprimidos inteiros ou cápsulas (não citotóxicos), e na eventualidade de ocorrer algum erro no enchimento das cassetes, nomeadamente enchimento de uma gaveta errada, o software emite um alerta que se encontra na cassete em utilização um medicamento diferente daquele pretendido, visto o sistema se encontrar calibrado para o peso esperado daquela quantidade de comprimidos do medicamento a reembalar. A impossibilidade de enchimento de uma gaveta que ainda contém medicamento funciona também como um controlo, evitando a mistura de diferentes lotes ou prazos de validade. O processo de reembalamento neste sistema produz uma manga de compartimentos individuais, que para além de conterem no seu exterior as informações do medicamento (nome genérico e nome comercial, dosagem, prazo de validade, lote e código de barras), protegem-no das condições exteriores. No entanto, a manga produzida por este sistema não protege contra a radiação luminosa [2].

Apesar de semelhante, o sistema MSAR possui algumas diferenças deste último, nomeadamente a possibilidade de reembalamento de metades ou quartos de comprimidos, e a produção de uma manga foto-resistente, possibilitando assim o reembalamento de medicamentos fotossensíveis.

Após reembalamento, o farmacêutico deve então proceder a verificação das mangas produzidas, atentando a qualquer possível erro [4]. Constitui um indicador de qualidade deste processo o número de não conformidades na produção da manga ou erros de embalagem. De forma a comprovar as informações do medicamento reembalado, as embalagens originais deste são conservadas, comparando as informações destas com o mapa gerado no final contendo as informações dos medicamentos reembalados, anexando-as por fim neste mapa [4]. Por diversas vezes auxiliei na validação dos medicamentos e quantidade destes a reembalar, inspecionando tanto a qualidade da manga produzida, como verificando a validade e os lotes destes.

4.5. Purificação de água

Apesar de facilmente obtida e fornecida pela indústria, os SF do CHCB possuem ao seu dispor dois purificadores (desmineralizadores) para a produção de água purificada. Apesar dos dois aparatos se encontrarem disponíveis, apenas se utiliza um deles, ficando o outro de reserva para o caso de avaria ou necessidade de calibração do principal.

A água produzida é passível de ser utilizada para a produção de manipulados tanto estéreis como não (de uso parentérico/interno ou externo, respetivamente). No entanto, recorre-se à utilização de água purificada industrial para a preparação destes primeiros, garantindo a máxima qualidade possível. Após produzida a quantidade desejada de água, regista-se a hora e a quantidade, devendo-se esta ser imediatamente utilizada, garantindo assim a sua qualidade.

Apesar dos parâmetros de qualidade da água produzida se encontrem disponíveis para consulta nos próprios purificadores, optou-se também pelo envio semestralmente de amostras para análise por parte de uma empresa externa especializada. Desta forma, efetua-se uma validação externa dos parâmetros de qualidade.

5. Farmácia Clínica

Para além da distribuição dos medicamentos a doentes internados, o setor de dose unitária dos SFH possui também a responsabilidade do desenvolvimento das atividades de Farmácia Clínica e de Farmacocinética Clínica no CHCB [4].

O conceito de Farmácia Clínica tem por base o desenvolvimento da atividade do farmacêutico centrada no doente com o objetivo de otimizar a terapêutica farmacológica promovendo a cura e/ou prevenção da doença. A sua implementação passa pela inclusão do farmacêutico numa equipa multidisciplinar, devendo parte do seu tempo de trabalho ser desenvolvido nos SC, junto do doente e dos outros profissionais de saúde, aportando com os seus conhecimentos de farmacodinamia, farmacocinética, interações, monitorização da adesão e dos resultados da terapêutica, um significativo contributo: na elaboração do plano terapêutico; no desenvolvimento e implementação de protocolos clínicos; em ações de formação sobre a utilização racional dos medicamentos [9].

Assim, através da realização de atividades como o acompanhamento da visita clínica, a disponibilização e constante atualização da informação de diferentes medicamentos para os profissionais de saúde e desenvolvimento de atividades relacionadas com a farmácia e farmacocinética clínica, garante-se que o papel do farmacêutico no ambiente hospitalar não é apenas de dispensa ou produção de medicamentos, mas também de garantir o seu uso racional, promovendo intervenções farmacêuticas baseadas no doente, maximizando assim os benefícios e minimizando os riscos associados à farmacoterapia [3].

5.1. Acompanhamento da visita clínica

De acordo com alguns estudos, a presença do farmacêutico nas equipas clínicas permite: reduzir os erros com a medicação e melhoraram significativamente os resultados que os doentes obtêm com a terapêutica, aumentar a relação custo-efetividade do plano terapêutico e ajudar a mudança dos padrões de qualidade da prescrição em populações especiais de doentes [3]. Assim, o farmacêutico presente nos SFH deve não apenas proceder à dispensa dos medicamentos do doente, mas sim comprometer-se com este na sua farmacoterapia, integrando uma equipa multidisciplinar, de forma a garantir que se obtém o melhor resultado possível do medicamento utilizando, minimizando os riscos e maximizando os resultados. As visitas clínicas são um exemplo das oportunidades que o farmacêutico possui de assumir uma posição ativa, "à cabeceira do doente", na saúde do doente [3].

Nas visitas clínicas ou reuniões realizadas periodicamente nos Serviços Clínicos do CHCB participam, para além do farmacêutico, médicos, enfermeiros, assistentes sociais, psicólogos e terapeutas. Nestas visitas, o farmacêutico acompanha diretamente a farmacoterapia dos doentes, auxiliando assim todos os profissionais de saúde envolvidos com o doente em todos os assuntos relacionados com o medicamento, possibilitando um uso racional e diminuindo a elevada morbi-mortalidade associada a terapêuticas em hospitais. Alguns parâmetros importantes relacionados com o medicamento em que o farmacêutico opina, após análise escrupulosa do historial terapêutico e clínico do doente, são a dosagem, a posologia, a forma farmacêutica, a via de administração, a reconstituição e estabilidade, os efeitos adversos, as interações farmacológicas, a possibilidade de resistências e o cumprimento de protocolos terapêuticos [7]. Para além de opinar, o farmacêutico deve também esclarecer qualquer profissional de saúde quando lhe colocada alguma dúvida ou parecer.

Para além das visitas clínicas, o farmacêutico pode também dirigir-se aos SC com o intuito de prestar informações ou indicações importantes sobre a farmacoterapia de determinados doentes. Exemplos destas informações ou indicações são a lista de doentes com antibioterapia há mais de 7 dias, a lista de doentes a realizar medicação IV passível de ser substituída por medicação *per os* (reduzindo assim os riscos e o custo associado à medicação IV, permitindo também uma administração oral mais cómoda) [4].

Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar na visita clínica realizada nos SC de Medicina e Cirurgia, constatando o importante papel do farmacêutico na terapêutica do

doente. Em relação à gestão de qualidade relativa a esta atividade, pretende-se aumentar o número de visitas realizadas aos SC sem visita clínica organizada e aumentar o acompanhamento das terapêuticas dos doentes e a interligação dos serviços.

5.2. Farmacocinética clínica

Devido à existência de uma estreita janela terapêutica e de efeitos adversos graves, alguns medicamentos requerem uma monitorização dos níveis plasmáticos de forma a individualizar a posologia utilizada, sendo exemplos destes medicamentos a vancomicina e os aminoglicosídeos. Desta forma, a Farmacocinética Clínica surge como um ramo da Farmácia Hospitalar, que recorrendo à medição e análise dos níveis séricos de determinados medicamentos, possibilita um controlo e individualização terapêutica que se traduz na minimização dos riscos e otimização da eficácia da farmacoterapia [7].

O CHCB possibilita a monitorização sérica de alguns medicamentos (vancomicina e da gentamicina), mediante pedido por parte do médico, requerendo o preenchimento de um impresso próprio, ou também por proposta pelo farmacêutico. Após requisição da monitorização sérica de um determinado fármaco, e mediante possibilidade de esta se realizar, o processo inicia-se com a obtenção de uma determinada amostra do doente e doseamento do fármaco nesta pelo laboratório de patologia clínica. Após conhecimento do nível sérico do fármaco, a análise e interpretação deste valor é da competência do farmacêutico nos SFH. Esta interpretação analisa também outros parâmetros clínicos que não o valor sérico do fármaco, nomeadamente a creatinina e a ureia, recorrendo para isto a programas informáticos (*Abbottbase PK System*), possibilitando assim o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos individuais do doente, baseados em valores individuais, dados populacionais e critérios farmacodinâmicos (febre, PCR, evolução clínica, entre outros) [4]. A partir destes dados é possível então propor um novo regime posológico, que permitirá a manutenção de níveis séricos nem sub nem sobre terapêuticos, nunca descuidando no entanto, o diagnóstico realizado e a gravidade da patologia associada.

Após se obter então o novo regime posológico, o processo é registado num impresso específico para o efeito e é entregue ao médico acompanhado de qualquer opinião ou parecer necessário. Uma cópia é também conservada no SFH [7]. Como indicadores de qualidade nesta atividade encontra-se o objetivo de aumentar o número de propostas de monitorização sérica aceites. Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar o processo de monitorização sérica dos níveis de vancomicina num doente idoso extremamente malnutrido, ao que apesar de apresentar uma creatinina sérica normal, devido ao estado particular do doente, a *clearance* encontrava-se muito sobrestimada, pelo que se tinha que proceder à correção do regime posológico instituído inicialmente.

5.3. Informação sobre medicamentos

Com a evolução dos cuidados de saúde observa-se paralelamente um aumento do número de medicamentos disponíveis para o tratamento de patologias, bem como a

complexidade dos esquemas terapêuticos e da informação disponível destes, desde publicações científicas até aos próprios estudos por parte da indústria farmacêutica, não tendo toda a informação, no entanto, o mesmo rigor científico ou objetividade. Numa área em tão perpétua evolução torna-se assim importante tanto a disponibilização de informação objetiva, rigorosa e não enviesada sobre novos medicamentos e a eficácia de determinados regimes terapêuticos para os profissionais de saúde, bem como a capacidade de selecionar, de entre a grande quantidade de informação disponível, aquela que melhor responde às necessidades dos problemas em mãos [3, 7]. Como especialista do medicamento e da utilização deste, é então responsabilidade do farmacêutico conseguir reunir toda a informação necessária de forma a ajuda-lo nas diversas tomadas de decisão encontradas relativamente à seleção correta dos medicamentos, adequado ao doente em causa, garantindo assim a sua utilização racional [4]. Esta informação reunida não se destina apenas a enriquecimento de conhecimentos do farmacêutico, mas também a enriquecimento e orientação dos restantes profissionais de saúde sobre a utilização correta dos medicamentos, solicitando assim esclarecimentos pelo farmacêutico aquando necessário. Não apenas mediante solicitação, o farmacêutico deve também intervir ativamente e disponibilizar a informação importante e a reter sobre os medicamentos, devendo em ambos os casos aliar-se da bibliografia mais adequada. Para uma melhor prestação de cuidados de saúde, o doente deve também ser encorajado a possuir um papel ativo na sua saúde, ao que o farmacêutico deve também estar preparado para dispensar a este as informações necessárias para se realizar a melhor utilização possível dos medicamentos.

Desta forma, os SFH do CHCB disponibilizam-se a prestar qualquer tipo de informação sobre a terapêutica de um doente concreto ou de qualquer outra possível situação clínica, com o objetivo de reduzir os riscos ou o custo associado, otimizando assim a terapia, a todos os profissionais de saúde, por exemplo médicos e enfermeiros (incluindo também as comissões técnicas e diversos grupos de trabalho) e até mesmo aos próprios doentes. Em qualquer caso acima citado, o farmacêutico deve sempre iniciar o processo por definir claramente o objetivo perante uma questão específica, estabelecendo assim a prioridade e ordem da informação a ceder, garantir que se encontra na posse de todos os meios necessários para a prestação de informação o mais completa possível, bem como averiguar a necessidade de reunir mais informação com o profissional requerente de informação. Posteriormente, o farmacêutico efetua a pesquisa, selecionando e recolhendo a informação de diversas fontes confiáveis, enviando por fim a informação recolhida ao profissional (preferencialmente) ou transmitindo esta verbalmente, sempre acompanhada de qualquer documentação de suporte necessária ou comprovativa. Esta informação enviada, por existir a probabilidade de ser novamente requisitada por outro profissional de saúde, é registada informaticamente de forma a diminuir o tempo de resposta posterior e, na eventualidade de ser bastante requisitada ou de extrema importância, é compilada com a demais informação sobre um tópico específico e disponibilizada na *intranet* do CHCB, acessível a qualquer profissional de saúde deste estabelecimento [4]. Exemplos da informação facilmente acedida

na intranet são: interações medicamento-alimentos comuns, correspondência de medidas de volume com gotas, possibilidade de fracionamento de comprimidos orais, entre outros. Com estas informações, possibilita-se uma redução dos custos associados à saúde e uma melhoria geral nos resultados das terapêuticas. Através do registo das cedências de informação realizadas possibilita-se também a garantia de qualidade do serviço prestado, mediante indicadores de qualidade deste processo, nomeadamente o número de informações prestadas e o tempo de resposta, devendo este ser sempre inferior a 30 minutos.

De forma a garantir uma posição ativa do farmacêutico na manutenção da saúde dos doentes, os SFH do CHCB realizam também intervenções relevantes sobre a farmacoterapêutica dos doentes mesmo quando não solicitada, de uma forma ativa. Estas intervenções realizadas pelos farmacêuticos, quando aceites, constituem uma intervenção farmacêutica, devendo ser registada informaticamente, assinalando o farmacêutico responsável pela intervenção, o problema identificado e a resolução proposta, bem como o impacto económico desta [4].

Relativamente à informação prestada diretamente aos doentes, esta destina-se aos doentes em regime de ambulatório ou a doentes que receberam alta após internamento nos SC. A informação cedida, verbalmente ou em folheto, redigido numa linguagem adequada e mais simplificada, destina-se a garantir a administração adequada do medicamento, o conhecimento prévio dos possíveis efeitos adversos e qualquer outra informação relevante sobre o medicamento em causa [4].

Por fim, é importante referir a importância do farmacêutico em procurar constantemente novas atualizações de conhecimentos, através de formações, pelo que durante o meu estágio tive a oportunidade de participar em algumas.

6. Farmacovigilância

De acordo com o INFARMED, farmacovigilância define-se como a "*ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou de quaisquer outros problemas relacionados com medicamentos*", possuindo como objetivo "*promover a utilização segura e eficaz de medicamentos, particularmente através da disponibilização de informação atempada aos doentes e aos profissionais de saúde, contribuindo assim para a proteção da saúde pública*" [22].

Desta forma, como especialista do medicamento e para além da responsabilidade da correta dispensa de medicamentos mediante aconselhamento, é também responsabilidade do farmacêutico a participação ativa e promoção entre os profissionais de saúde da atividade de Farmacovigilância da terapêutica do doente, notificando as reações adversas inesperadas encontradas durante o tratamento deste.

A nível nacional encontra-se implementado um Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), sendo esta atividade regulamentada pelo INFARMED. De forma a realizar uma notificação deve-se proceder ao preenchimento de um impresso standardizado pelo INFARMED, em anexo (Anexo XIX), não devendo exceder os quinze dias após o evento,

devendo ser este posteriormente enviado ao SNF (por correio, fax, telefone ou e-mail), enviando também uma cópia à CFT, para monitorização das reações adversas dentro da instituição. Nesta notificação devem ser apresentadas todas as suspeitas de reações adversas graves, mesmo quando já descritas, bem como todas as suspeitas de reações adversas não descritas e todas as suspeitas de aumento da frequência de reações adversas [3, 23, 24].

Ao nível dos SFH também se procede à monitorização dos efeitos adversos de alguns fármacos, nomeadamente aqueles de entrada recente no mercado ou aqueles que necessitam de uma monitorização mais apertada, devido a janelas terapêuticas estreitas. As notificações de efeitos adversos destes fármacos são realizadas pelos profissionais de saúde dos diversos SC aquando detetado nalgum doente a utilizar esse medicamento, sendo posteriormente registado no SFH num impresso específico para o efeito. Para além desta notificação passiva dos efeitos adversos, os SFH também realizam monitorizações diretas de alguns efeitos adversos por entrevista direta ao doente em causa ou contato com os SC correspondentes acerca da existência de reações adversas. O número de fármacos incluídos na lista de monitorizações ativas apresenta-se como um indicador de qualidade desta atividade [4].

7. Ensaios clínicos

Para além de todas as atividades desenvolvidas pelo farmacêutico dos SFH do CHCB, este colabora também na realização de ensaios clínicos, participando numa equipa multidisciplinar. Por sua vez, segundo a Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto, define-se ensaio clínico como *"qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia"* [25].

A gestão dos ensaios clínicos é da responsabilidade de apenas dois farmacêuticos do SFH, de forma a otimizar todo o processo mesmo que a tempo parcial, encontrando-se estes responsáveis pela receção, armazenamento e dispensa dos medicamentos experimentais. Mais especificamente, a estes incumbem-se as tarefas de: participação nas reuniões, tanto iniciais como quaisquer outras possíveis de se realizar com apenas os farmacêuticos ou com a equipa multidisciplinar; organização de toda a documentação relativa ao ensaio clínico, tanto a fornecida pelo promotor como toda a documentação relativa aos procedimentos internos adotados pelos SFH, exigida por lei ou não; e gestão de todo o *stock* de medicamento experimental e manutenção de todos os registos associado a este, no que toca à dispensa, lotes, *stock*, prazos de validade, devoluções e inutilizações.

De forma a iniciar um ensaio clínico no CHCB, após avaliação e autorização prévia do INFARMED, o promotor deve primeiro reunir-se com os farmacêuticos envolvidos no mesmo de forma a disponibilizar a estes toda a informação e documentação necessária relativa aos procedimentos a efetuar durante o ensaio clínico, nomeadamente a receção,

armazenamento, preparação, dispensa e possível devolução dos medicamentos experimentais.

Relativamente ao armazenamento dos medicamentos experimentais, no caso de estes não requererem condições especiais de conservação (como refrigeração), é efetuado num armário específico para o efeito, localizado no armazém geral (armazém 10), ao passo que se conservam numa seção específica do frigorífico do armazém geral no caso de requererem condições especiais de conservação. O armazenamento encontra-se dividido por ensaio clínico, para evitar possíveis erros de trocas de medicamentos. Após receção do medicamento experimental os farmacêuticos devem sempre contactar o promotor, avisando-o para este facto, bem como transmitir que a conservação destes se está a proceder como acordado.

A dispensa dos medicamentos experimentais realiza-se numa sala específica, que é também utilizada para toda a gestão anteriormente referida do medicamento, bem como conservação dos registos. Durante a dispensa, o farmacêutico procede também a todo o aconselhamento necessário, fornecendo as indicações necessárias ao bom e correto uso deste, bem como as informações referentes ao ensaio clínico, como a devolução dos medicamentos não utilizados. A quantidade de medicamentos devolvidos permite ao farmacêutico avaliar a *compliance* do doente, sendo novamente armazenado e posteriormente recolhido pelo promotor.

Por fim, a criação de ficheiros informáticas por parte dos SFH no que toca ao registo e gestão dos ensaios clínicos permitiu uma maior agilização destes procedimentos.

8. Comissões Técnicas

As comissões técnicas constituem órgãos consultivos de apoio técnico com o propósito de normalizar e regulamentar procedimentos dentro de uma instituição. A presença destes órgãos em ambiente hospitalar possibilita uma melhor prestação de cuidados de saúde ao racionalizar recurso, disciplinar comportamentos e padronizar procedimentos, salvaguardando assim a saúde pública. Para além da dispensa de medicamentos e prestação de aconselhamento farmacoterapêutico, o farmacêutico constitui uma parte integrante das comissões presentes no CHCB, nomeadamente na Comissão de Ética para a Saúde (CES), na comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e na Comissão de Controlo de Infecção (CCI). Estas comissões apresentadas anteriormente são de carácter obrigatório num hospital, sendo que na última o farmacêutico possui apenas um papel consultivo.

A constituição e missão destas comissões encontram-se devidamente regulamentadas (a CFT encontra-se regulamentada pelo Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003; CCI encontra-se regulamentada pela circular normativa N.º: 18/DSQC/D; CES encontra-se regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de maio), sendo esta seguida no CHCB. Em anexo (Anexos XX, XXI e XXII) resume-se esta informação anteriormente referida [26-28].

9. Qualidade, certificação e acreditação

A qualidade relaciona-se com a existência de procedimentos adequados e corretos na gestão dos recursos disponíveis, permitindo desta forma a execução de um serviço ou produção de um produto com capacidade de satisfazer as necessidades e merecer a confiança do utilizador [2, 29]. No âmbito da Saúde o utilizador é o doente, e de forma a proporcionar um serviço de qualidade a este, os SFH do CHCB adotaram estratégias de gestão e garantia de qualidade baseados: na existência de procedimentos padronizados de todas as atividades desenvolvidas neste serviço, escritos, documentados e regularmente atualizados; no estabelecimento de indicadores e objetivos (estes apresentam uma meta a atingir, enquanto os outros não) de qualidade em todos os seus setores e atividades; adoção de atitudes de gestão de risco; e a realização regular de auditorias internas nos setores e atividades em que ocorre a intervenção dos SFH, tendo oportunidade durante o meu estágio de presenciar uma destas auditorias [2, 4]. Relativamente aos indicadores e objetivos de qualidade adotados pelos SFH, referidos ao longo deste documento, encontram-se resumidos em anexo (Anexo XIII). Relativamente à tomada de atitudes de gestão do risco, onde se pretende a minimização da ocorrência de erros, antecipando-os e evitando-os, são exemplos: a utilização de sinalética para distinção de medicamentos com dosagens diferentes, embalagens semelhantes, de dosagens potencialmente perigosas e de eletrólitos de diluição obrigatória; da sinalização clara dos diferentes medicamentos, realçando as diferenças gráficas da DCI destes; e a utilização de pictogramas de forma a evitar a administração incorreta dos medicamentos pelo doente [4].

A certificação baseia-se no conjunto de atividades desenvolvidas por organismos independentes com o objetivo de atestar publicamente, por escrito, que determinado produto, processo ou serviço está em conformidade com os requisitos especificados, podendo estes ser nacionais, estrangeiros ou internacionais [30]. A acreditação por sua vez relaciona-se com a criação de uma cultura de segurança e qualidade no interior de instituições que se empenham na melhoria e qualificação dos seus procedimentos de prestação de cuidados e dos resultados obtidos [31]. As ações desenvolvidas, fruto do empenho de todo o pessoal dos SFH do CHCB, permitiram a este serviço encontrar-se certificado pela Certificação de Qualidade de acordo com o referencial normativo ISO 9001:2008 [32], encontrando-se também o CHCB na sua globalidade acreditado pela JCI (*Joint Commission International*) [8].

10. Conclusão

Durante o meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar tive a oportunidade, como referido ao longo do relatório, de observar e participar ativamente em todas as áreas e atividades desenvolvidas pelos SFH do CHCB, tendo desta forma contribuído enormemente para a minha formação como futuro profissional de saúde. Para além do enriquecimento curricular, toda a empatia e espírito de união apresentado pela equipa aqui presente, bem como o contato direto com a realidade profissional da Farmácia Hospitalar, permitiu-me

amadurecer tanto a nível pessoal como profissional, bem como constatar o importantíssimo papel do farmacêutico hospitalar na promoção da prestação de melhores cuidados de saúde, que primam pela qualidade e segurança, mesmo quando o seu empenho por vezes passe despercebido.

Apesar de 7 semanas constituírem um curto espaço de tempo para a realização de um estágio numa área tão cientificamente vasta, tive a oportunidade de percorrer as principais áreas disponíveis nos SFH do CHCB, nomeadamente na área de ambulatório, de farmacotécnica, de distribuição em dose unitária e no armazém, num período aproximado de 8 dias em cada uma dessas áreas. Durante esses dias foi-me possível, para além de contactar com todas as atividades aí desenvolvidas, participando sempre nestas, de aplicar inúmeros conhecimentos adquiridos ao longo do meu percurso académico.

Por fim, pude constatar o importantíssimo papel do farmacêutico hospitalar na garantia do uso racional do medicamento, baseado sempre em relações benefício-custo favoráveis, garantindo sempre qualidade e segurança na dispensa deste, sempre mediante devido aconselhamento, bem como a sua intervenção em muitas outras áreas administrativas e de gestão dos medicamentos, colocando-o como um dos principais promotores na saúde do doente.

11. Bibliografia

- [1] Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [2] Manual da Farmácia Hospitalar, 2005, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde.
- [3] Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, 1999, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos.
- [4] Procedimentos operativos e procedimentos internos. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, EPE.
- [5] Decreto-Lei n.º 197/99. Diário da República. I Série-A. N.º32 de 8 de junho de 1999.
- [6] Deliberação n.º105/CA/2007, de 1 de março. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [7] Manual de Apoio ao Estágio de Licenciatura - Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar, Universidade de Lisboa - Faculdade de Farmácia, Lisboa, 2002.
- [8] Padrões de Acreditação da Joint Commission International para Hospitais. 4ª edição. janeiro 2011.
- [9] Boas Práticas na Área do Medicamento Hospitalar. Administração Central do Sistema de Saúde. Disponível em: http://www.acss.minsaude.pt/Portals/0/Projectos/Programa_Medicamento_Hospitalar; Consultado a 17 de maio de 2013.
- [10] Dispensa em Farmácia Hospitalar. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO

/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Hospitalar, consultado a 25 de maio de 2013.

- [11] Despacho n.º 18419/2010. 2ª Série. N.º 239 de 13 de dezembro de 2010. Legislação farmacêutica compilada.
- [12] Decreto-Lei n.º 206/2000, de 1 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [13] Circular Normativa n.º 01/cd/2012. 31 de novembro de 2012, Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar. INFARMED.
- [14] Despacho n.º 1845/2011. Diário da República. 2ª Série. N.º 17 de 25 de janeiro de 2011.
- [15] Despacho n.º 1051/2000. Diário da República. 2ª Série. N.º 251 de 30 de outubro de 2000.
- [16] Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [17] Portaria n.º 981/98. Diário da República. 2ª Série. N.º 216 de 18 de setembro de 1998.
- [18] Lynne M. Murphy, Timothy O. Lipman. Central Venous Catheter Care in Parenteral Nutrition: A Review, JPEN J Parenter Enteral Nutr, March 1987 11: 190-201.
- [19] Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paaid=266>; Consultado a 10 de maio de 2013.
- [20] Onco-Tain™ Vials - Disponível em http://www.hospira.com/products_and_services/drugs/onco-tain/index; Consultado a 10 de maio de 2013.
- [21] Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [22] Portal RAM. INFARMED. Disponível em: http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramaboutpage?wmp_tc=1396715&wmp_rt=render&requestID=1632af7f-44be-493a-b1aa-8ddd157e43bf; Consultado a 12 de junho de 2013.
- [23] Saiba mais sobre a Farmacovigilância. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAIS_SOBRE/SAIBA_MAIS_ARQUIVO/Farmacovigi%E2ncia.pdf; Consultado a 12 de junho de 2013.
- [24] Boletim de Farmacovigilância. INFARMED. Volume 13. Número 2. 2º Trimestre 2009.
- [25] Decreto-Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [26] Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- [27] Circular Normativa N.º: 18/DSQC/DSC: *Comissões de Controlo de Infeção*. Direcção-Geral da Saúde.

- [28] Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de maio. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- [29] Campos, L., Saturno, P., Carneiro, A. "A qualidade dos cuidados e dos serviços. Plano nacional de saúde 2011-2016". Alto Comissariado da Saúde. 2010.
- [30] Rodrigues, M.L. e Tuma, I.L. "Certificação em Farmácia Hospitalar". Farmácia Hospitalar. Número 14-junho/julho/agosto 2011.
- [31] Primeiro Hospital Privado em Portugal Acreditado pela JCI. Hospital São Gonçalo De Lagos. Disponível em:
<http://www.hpplagos.pt/pt/Institucional/Paginas/Acredita%C3%A7%C3%A3o.aspx>;
Consultado a 10 de junho de 2013.
- [32] ISO 9001:2008 - Norma Portuguesa, Sistemas de gestão da qualidade. novembro 2008.

Anexos

Anexo I - Valores de $\log P_0$ recolhidos da literatura, grupo a que pertence a molécula (Tr-Treino, Val-Validação, Test-Teste), valor previsto pelo modelo e o respetivo erro

| Molécula | Grupo | $\log P_{0 \text{ obs}}$ | $\log P_{0 \text{ pred}}$ | Resíduo |
|-------------------------------------|-------|--------------------------|---------------------------|---------|
| 11-desidrocorticosterona | Tr | -4,36 | -3,82 | -0,54 |
| 11-B-hidroxiprogesterona | Tr | -3,46 | -3,39 | -0,07 |
| 17- α -etinilestradiol | Tr | -2,99 | -3,1 | 0,11 |
| 17- α -hidroxiprogesterona | Tr | -3,45 | -3,07 | -0,38 |
| 2,4-Dibromoestradiol | Tr | -3,21 | -2,57 | -0,64 |
| 20- α -dihidroprogesterona | Tr | -2,71 | -2,71 | 0 |
| 20-B-dihidroprogesterona | Tr | -2,74 | -2,71 | -0,03 |
| 4-fenilbutilamina | Tr | -0,59 | -0,07 | -0,52 |
| 4'-N-Bu-ciprofloxacina | Tr | -3,52 | -3,61 | 0,09 |
| 4'-N-Me-ciprofloxacina | Tr | -4,43 | -4,56 | 0,13 |
| 4'-N-Pr-ciprofloxacina | Tr | -3,86 | -3,96 | 0,1 |
| Acebutolol | Tr | -3,39 | -3,26 | -0,13 |
| Acetaminofeno | Tr | -5,81 | -5,93 | 0,12 |
| Ácido 3-(3-hidroxifenil)-propiónico | Tr | -4,38 | -4,56 | 0,18 |
| Ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico | Tr | -5,14 | -4,59 | -0,55 |
| Ácido 3,4-dihidroxifenilacético | Tr | -6,15 | -5,86 | -0,29 |
| Ácido 3-Fenilpropiónico | Tr | -3,89 | -3,82 | -0,07 |
| Ácido 3-hidroxifenilacético | Tr | -4,25 | -4,98 | 0,73 |
| Ácido benzóico | Tr | -3,94 | -4,07 | 0,13 |
| Ácido flufenâmico | Tr | -1,19 | -1,27 | 0,08 |
| Ácido mefenâmico | Tr | -1,41 | -1,97 | 0,56 |
| Ácido nalidíxico | Tr | -3,88 | -3,94 | 0,06 |
| Ácido Rosmarínico | Tr | -7,39 | -5,75 | -1,64 |
| Ácido salicílico | Tr | -2,64 | -3,49 | 0,85 |
| Ácido Toluico | Tr | -3,51 | -3,57 | 0,06 |
| Ácido Toluico, alfa-MeO | Tr | -4,13 | -3,54 | -0,59 |
| Ácido Toluico, alfa-NC | Tr | -4,33 | -4,26 | -0,07 |
| Ácido Toluico, alfa-NH ₂ | Tr | -6,42 | -5,73 | -0,69 |
| Ácido Toluico, alfa-OH | Tr | -5,02 | -5,21 | 0,19 |
| alfa-Me-DOPA | Tr | -5,28 | -6,51 | 1,23 |
| Alfentanil | Tr | -3,53 | -3,07 | -0,46 |
| Alprazolam | Tr | -3,73 | -3,11 | -0,62 |
| Alprenolol | Tr | 0,02 | -0,18 | 0,19 |
| Amilorida | Tr | -7,39 | -6,87 | -0,52 |

| Molécula | Grupo | logP _{0 obs} | logP _{0 pred} | Resíduo |
|------------------|-------|-----------------------|------------------------|---------|
| Aminoglutetimida | Tr | -3,76 | -4,33 | 0,57 |
| Amitriptilina | Tr | 1,3 | 1,09 | 0,21 |
| Amlodipina | Tr | 0,45 | -0,07 | 0,51 |
| Amoxicilina | Tr | -6,8 | -6,55 | -0,25 |
| Anilina | Tr | -3,71 | -4,59 | 0,88 |
| Antipirina | Tr | -5,69 | -5,03 | -0,66 |
| Astemizole | Tr | 1 | 1,27 | -0,27 |
| Atenolol | Tr | -5,06 | -5,13 | 0,06 |
| Beclometasona | Tr | -3,7 | -3,95 | 0,25 |
| Benazepril | Tr | -3,28 | -3,43 | 0,15 |
| Benzotiazida | Tr | -6,43 | -4,55 | -1,88 |
| Bepridil | Tr | 1,63 | 1,02 | 0,61 |
| Biochanina A | Tr | -2,58 | -3,23 | 0,65 |
| Budesonida | Tr | -2,62 | -3,02 | 0,4 |
| Bupivacaína | Tr | -2,07 | -1,56 | -0,51 |
| Buspirona | Tr | -2,48 | -2,23 | -0,25 |
| Butacaína | Tr | 0,25 | 0,49 | -0,25 |
| Carbamazepina | Tr | -3,73 | -3,73 | 0 |
| Cetoconazol | Tr | -1,41 | -2,05 | 0,64 |
| Cetoprofeno | Tr | -2,67 | -2,93 | 0,26 |
| Cianidina | Tr | -5,94 | -6,82 | 0,89 |
| Cinarizina | Tr | 0,64 | 0,31 | 0,33 |
| Ciprofloxacina | Tr | -5,57 | -5,53 | -0,03 |
| Cipro-heptadina | Tr | 0,44 | 0,46 | -0,02 |
| Clonidina | Tr | -3 | -2,56 | -0,44 |
| Cloroquina | Tr | -0,82 | 0,05 | -0,87 |
| Clorpromazina | Tr | 1,62 | 1,53 | 0,09 |
| Clorprotixeno | Tr | 1,44 | 1,29 | 0,15 |
| Clortalidona | Tr | -6,64 | -6,57 | -0,07 |
| Clozapina | Tr | -0,39 | -1,2 | 0,81 |
| CNV97100 | Tr | -5,42 | -5,04 | -0,38 |
| CNV97102 | Tr | -4,29 | -3,97 | -0,32 |
| CNV97103 | Tr | -3,8 | -3,6 | -0,19 |
| Colchicina | Tr | -5,4 | -5,19 | -0,21 |
| Corticosterona | Tr | -3,86 | -3,73 | -0,13 |
| Cortisona | Tr | -4,46 | -4,55 | 0,09 |
| Creatinina | Tr | -7,52 | -7,3 | -0,22 |
| Criptolepina | Tr | -2,83 | -2,78 | -0,05 |
| D-aldosterona | Tr | -4,88 | -4,49 | -0,39 |
| Deltorfina II | Tr | -6,37 | -6,4 | 0,03 |
| Demeclociclina | Tr | -5,61 | -5,45 | -0,16 |

| Molécula | Grupo | logP _{0 obs} | logP _{0 pred} | Resíduo |
|---------------------|-------|-----------------------|------------------------|---------|
| Deoxicorticosterona | Tr | -2,85 | -3,1 | 0,25 |
| Diazepam | Tr | -2,44 | -2,9 | 0,46 |
| Difenidramina | Tr | -0,71 | 0,4 | -1,11 |
| Digoxina | Tr | -5,78 | -5,73 | -0,05 |
| Diltiazem | Tr | -1,33 | -1,18 | -0,15 |
| Dipiridamol | Tr | -2,84 | -3,12 | 0,29 |
| Disopiramida | Tr | -1,14 | -1,61 | 0,47 |
| Domperidona | Tr | -2,78 | -1,95 | -0,83 |
| Doxepina | Tr | 0,44 | 0,65 | -0,21 |
| Doxorrubicina | Tr | -3,67 | -4,58 | 0,91 |
| Enalapril | Tr | -5,76 | -4,82 | -0,94 |
| Enoxacina | Tr | -4,9 | -5,44 | 0,54 |
| Ergonovina | Tr | -4,14 | -3,28 | -0,86 |
| Estradiol | Tr | -3,08 | -3,18 | 0,1 |
| Etopósido | Tr | -5,22 | -5,83 | 0,61 |
| Felodipina | Tr | -3,48 | -2,63 | -0,85 |
| Fenazopiridina | Tr | -2,66 | -3,22 | 0,56 |
| Fendilina | Tr | 1,62 | 1,18 | 0,44 |
| Fenilalanina | Tr | -5,36 | -6,24 | 0,88 |
| Fenilbutazona | Tr | -1,96 | -2,7 | 0,74 |
| Fentanil | Tr | -0,95 | -0,53 | -0,42 |
| Fexofenadina | Tr | -5,17 | -4,94 | -0,23 |
| Flumequina | Tr | -3,84 | -3,81 | -0,03 |
| Fluvoxamina | Tr | 0,88 | 0,69 | 0,19 |
| Furosemida | Tr | -4,03 | -4,38 | 0,35 |
| Gabapentina | Tr | -3,36 | -3,99 | 0,63 |
| Galantamina | Tr | -3,15 | -2,65 | -0,5 |
| Gatifloxacina | Tr | -4,5 | -4,51 | 0,01 |
| Genfibrozila | Tr | -1,59 | -2,18 | 0,59 |
| Glibenclamida | Tr | -2,54 | -2,59 | 0,05 |
| Griseofulvina | Tr | -3,61 | -3,84 | 0,23 |
| Hesperetina | Tr | -3,33 | -3,95 | 0,62 |
| Hidralazina | Tr | -4,53 | -4 | -0,53 |
| Hidroclorotiazida | Tr | -8,3 | -7,21 | -1,09 |
| Hidrocortisona | Tr | -4,32 | -4,49 | 0,17 |
| Ibuprofeno | Tr | -2,11 | -2,28 | 0,17 |
| Indinavir | Tr | -3,57 | -2,51 | -1,06 |
| Isoxicam | Tr | -3,2 | -3,47 | 0,27 |
| Ivermectina | Tr | -2,21 | -2,2 | -0,01 |
| Labetalol | Tr | -4,94 | -4,55 | -0,39 |
| L-arginina | Tr | -5,82 | -5,84 | 0,02 |

| Molécula | Grupo | logP _{0 obs} | logP _{0 pred} | Residuo |
|------------------|-------|-----------------------|------------------------|---------|
| L-DOPA | Tr | -7,52 | -7,19 | -0,33 |
| Lidocaína | Tr | -1,42 | -2,05 | 0,63 |
| Lisinopril | Tr | -6,43 | -6,14 | -0,29 |
| Lomefloxacina | Tr | -4,73 | -4,57 | -0,16 |
| Loperamida | Tr | 0,15 | 0,66 | -0,51 |
| Maprotilina | Tr | 1,99 | 1,86 | 0,13 |
| Mefalano | Tr | -3,45 | -4,73 | 1,28 |
| Meloxicam | Tr | -2,86 | -3,67 | 0,81 |
| Metadona | Tr | 0,08 | 0,54 | -0,46 |
| Metipranolol | Tr | 0,3 | -0,85 | 1,15 |
| Metolazone | Tr | -4,85 | -3,71 | -1,14 |
| Metotrimeprazina | Tr | 0,94 | 1,32 | -0,38 |
| Minociclina | Tr | -3,91 | -4,77 | 0,86 |
| Montelucaste | Tr | -6,47 | -5,3 | -1,17 |
| Morantel | Tr | -2,05 | -1,88 | -0,17 |
| Morfina | Tr | -3,59 | -3,83 | 0,24 |
| Nadolol | Tr | -4,34 | -3,73 | -0,61 |
| Nalbufina | Tr | -2,31 | -2,08 | -0,23 |
| Naltrindol | Tr | -0,94 | -1,78 | 0,84 |
| Naringenina | Tr | -3,71 | -3,9 | 0,19 |
| Nicardipina | Tr | -0,79 | -1,09 | 0,3 |
| Nicotina | Tr | -3,42 | -3,71 | 0,29 |
| Nifedipina | Tr | -3,35 | -3,16 | -0,19 |
| Norfloxacina | Tr | -6,15 | -5,69 | -0,47 |
| Ofloxacina | Tr | -5,2 | -4,41 | -0,8 |
| Ondaserton | Tr | -2,38 | -1,75 | -0,63 |
| Palmatina | Tr | -7,91 | -7,38 | -0,53 |
| Pantoprazol | Tr | -3,4 | -3,65 | 0,25 |
| Papaverina | Tr | -2,44 | -2,7 | 0,26 |
| Pelargonidina | Tr | -6,35 | -5,79 | -0,55 |
| Penbutolol | Tr | 1,7 | 0,85 | 0,85 |
| Perfenazina | Tr | 0,81 | 0,27 | 0,54 |
| p-F-Fenilalanina | Tr | -6,73 | -6,53 | -0,2 |
| Pindolol | Tr | -1,74 | -1,87 | 0,13 |
| Piridoxina | Tr | -6,62 | -6,57 | -0,05 |
| Piroxicam | Tr | -3,32 | -3,4 | 0,08 |
| Pramoxina | Tr | -0,99 | -1,09 | 0,1 |
| Prazosina | Tr | -2,58 | -3,85 | 1,27 |
| Prednisolona | Tr | -4,46 | -4,6 | 0,14 |
| Prociclidina | Tr | 1,7 | 1,52 | 0,18 |
| Progesterona | Tr | -2,55 | -2,73 | 0,18 |

| Molécula | Grupo | logP _{0 obs} | logP _{0 pred} | Resíduo |
|------------------|-------|-----------------------|------------------------|---------|
| Prometazina | Tr | 0,96 | 1,24 | -0,28 |
| Propoxifeno | Tr | 0,72 | 0,46 | 0,26 |
| Protriptilina | Tr | 2,43 | 0,97 | 1,46 |
| Quercetina | Tr | -4,77 | -5,19 | 0,42 |
| Quinidina | Tr | -1,56 | -1,73 | 0,17 |
| Quinina | Tr | -1,05 | -1,64 | 0,59 |
| Ranitidina | Tr | -5,14 | -4,93 | -0,21 |
| Resveratrol | Tr | -4,38 | -4,14 | -0,24 |
| Risperidona | Tr | -2,01 | -1,82 | -0,19 |
| Ritonavir | Tr | -1,68 | -3,23 | 1,55 |
| Rodamina 123 | Tr | -6,03 | -5,45 | -0,58 |
| Rodamina B | Tr | -3,07 | -3,39 | 0,32 |
| Salbutamol | Tr | -4,92 | -5,84 | 0,92 |
| Saquinavir | Tr | -3,69 | -3,3 | -0,39 |
| Sarafloxacina | Tr | -4,85 | -5,14 | 0,29 |
| Sertralina | Tr | 2,1 | 1,8 | 0,3 |
| Silimarina I | Tr | -5,07 | -4,92 | -0,15 |
| SNC 121 | Tr | -1,24 | -0,27 | -0,97 |
| SNC 80 | Tr | -0,83 | -0,66 | -0,17 |
| Sulfassalazina | Tr | -4,43 | -4,52 | 0,08 |
| Sulpirida | Tr | -4,57 | -4,59 | 0,02 |
| Sumatriptano | Tr | -4,18 | -3,92 | -0,26 |
| Tamoxifeno | Tr | 1,98 | 1,15 | 0,83 |
| Teofilina | Tr | -5,99 | -6,17 | 0,18 |
| Terbutalina | Tr | -7,25 | -5,89 | -1,35 |
| Testosterona | Tr | -2,83 | -3,12 | 0,29 |
| Tetraciclina | Tr | -5,41 | -5,73 | 0,32 |
| Tiamdipina | Tr | -0,91 | -0,6 | -0,31 |
| Timolol | Tr | -0,97 | -1,22 | 0,25 |
| Tioridazina | Tr | 1,81 | 1,99 | -0,18 |
| Torse mida | Tr | -4,34 | -3,61 | -0,73 |
| Triametereno | Tr | -3,59 | -4,25 | 0,67 |
| Triancinolona | Tr | -5,22 | -5,33 | 0,11 |
| Triancinolona | Tr | -3,48 | -3,3 | -0,18 |
| Triexifenidila | Tr | 2,09 | 1,89 | 0,2 |
| Trifluopromazina | Tr | 1,63 | 1,71 | -0,08 |
| Trimetoprim | Tr | -3,38 | -4,18 | 0,8 |
| Trimipramina | Tr | 1,58 | 1,37 | 0,21 |
| Trioxsaleno | Tr | -2,89 | -3,02 | 0,13 |
| Triptofano | Tr | -8 | -6,53 | -1,47 |
| Trovafloxacina | Tr | -3,75 | -3,9 | 0,15 |

| Molécula | Grupo | logP _{0 obs} | logP _{0 pred} | Residuo |
|--|-------|-----------------------|------------------------|---------|
| U69593 | Tr | 0,37 | 0,48 | -0,11 |
| Valdecóxibe | Tr | -4,1 | -3,39 | -0,71 |
| Verapamil | Tr | 0,26 | -0,55 | 0,81 |
| Vinblastina | Tr | -0,42 | -0,67 | 0,25 |
| Vincristina | Tr | -2,72 | -2,57 | -0,15 |
| Zidovudina | Tr | -5,79 | -6,23 | 0,44 |
| Zimeldina | Tr | -0,43 | -0,46 | 0,03 |
| Zolpidem | Tr | -3,06 | -2,58 | -0,48 |
| 20- α -Dihidrocortisol | Val | -5,15 | -4,48 | -0,67 |
| Ácido 2-naftóico | Val | -2,72 | -2,9 | 0,18 |
| Ácido acetilsalicílico | Val | -4,45 | -4,07 | -0,38 |
| Ácido oxolínico | Val | -4,66 | -4,56 | -0,1 |
| Ácido toluico, alfa-H ₂ NCO | Val | -5,91 | -6,04 | 0,13 |
| Ácido toluico, alfa-HOOC | Val | -4,51 | -4,59 | 0,08 |
| Cerivastatina | Val | -3,01 | -2,64 | -0,37 |
| Cetirizina | Val | -4,13 | -3,4 | -0,73 |
| Ciclotiazida | Val | -5,46 | -5,03 | -0,43 |
| Clotrimazol | Val | -1,31 | -3,09 | 1,78 |
| CNV97101 | Val | -4,7 | -4,24 | -0,46 |
| Desipramina | Val | 1,74 | 1,38 | 0,36 |
| Doxiciclina | Val | -4,58 | -5,52 | 0,94 |
| DPDPE | Val | -7,31 | -6,69 | -0,62 |
| Esparfloxacina | Val | -4,04 | -4,56 | 0,53 |
| Famotidina | Val | -7,75 | -7,48 | -0,27 |
| Fenitoína | Val | -4,37 | -3,79 | -0,58 |
| Haloperidol | Val | 0,05 | -1,2 | 1,25 |
| Hidroxizina | Val | -1,5 | -0,99 | -0,51 |
| Homídio | Val | -7,76 | -6,31 | -1,45 |
| Imipramina | Val | 0,98 | 1,35 | -0,37 |
| Indometacina | Val | -1,65 | -2,2 | 0,55 |
| Kaempferol | Val | -5,66 | -4,5 | -1,16 |
| Malvidina | Val | -5,75 | -5,68 | -0,07 |
| Mesalamina | Val | -6,29 | -4,73 | -1,56 |
| Metoprolol | Val | -1,17 | -0,98 | -0,19 |
| Metotrexato | Val | -7,18 | -7,38 | 0,2 |
| Mexiletina | Val | -0,45 | -0,71 | 0,26 |
| Miconazol | Val | -0,45 | -0,09 | -0,36 |
| Naproxeno | Val | -2,34 | -2,74 | 0,4 |
| N-Me-quinidina | Val | -5,7 | -6,51 | 0,81 |
| Nortriptilina | Val | 2,02 | 1,26 | 0,76 |
| Orfenadrina | Val | 0,06 | 0,53 | -0,47 |

| Molécula | Grupo | logP _{0 obs} | logP _{0 pred} | Resíduo |
|------------------------------------|-------|-----------------------|------------------------|---------|
| Oxprenolol | Val | -0,6 | -0,92 | 0,32 |
| Pilocarpina | Val | -4,88 | -4,4 | -0,48 |
| Prednisona | Val | -4,33 | -4,37 | 0,04 |
| Probenecida | Val | -1,83 | -2,4 | 0,57 |
| Procaína | Val | -2,46 | -1,92 | -0,54 |
| Propantelina | Val | -6,5 | -5,82 | -0,68 |
| Tolbutamida | Val | -3,7 | -3,78 | 0,08 |
| 11-desoxicortisol | Test | -3,8 | -3,5 | -0,3 |
| 4'-N-Bu-norfloxacina | Test | -3,44 | -3,64 | 0,2 |
| 4'-N-Me-norfloxacina (pefloxacina) | Test | -4,31 | -4,61 | 0,3 |
| 4'-N-Pr-norfloxacina | Test | -3,88 | -3,99 | 0,11 |
| Ácido toluico, alfa-Cl | Test | -3,03 | -3,4 | 0,37 |
| Albendazol | Test | -3,12 | -3,15 | 0,03 |
| Bendroflumetiazida | Test | -5,27 | -4,91 | -0,36 |
| Bremazocina | Test | -1,49 | -1,87 | 0,38 |
| Cafeína | Test | -5,55 | -6,21 | 0,66 |
| Carvedilol | Test | 0,05 | -1,24 | 1,29 |
| Cimetidina | Test | -6,2 | -5,49 | -0,71 |
| Clortetraciclina | Test | -5,39 | -5,17 | -0,22 |
| CNV97104 | Test | -3,38 | -3,32 | -0,06 |
| Dexametasona | Test | -4,05 | -4,2 | 0,15 |
| Diclofenac | Test | -1,37 | -2,08 | 0,71 |
| Eritromicina | Test | -2,4 | -2,43 | 0,03 |
| Flurbiprofeno | Test | -1,78 | -2,09 | 0,31 |
| Imatinib | Test | -1,4 | -1,67 | 0,27 |
| Lansoprazol | Test | -3,89 | -3,42 | -0,47 |
| Meperidina | Test | 0,79 | -0,75 | 1,54 |
| Mifepristona | Test | -1,37 | -1,54 | 0,17 |
| Noscapina | Test | -2,25 | -3,15 | 0,9 |
| Primaquina | Test | 0,56 | -0,16 | 0,72 |
| Propafenona | Test | 0,72 | 0,02 | 0,7 |
| Propranolol | Test | 0,43 | -0,21 | 0,64 |
| Quetiapina | Test | -1,85 | -2,51 | 0,66 |
| Varfarina | Test | -2,59 | -2,71 | 0,12 |

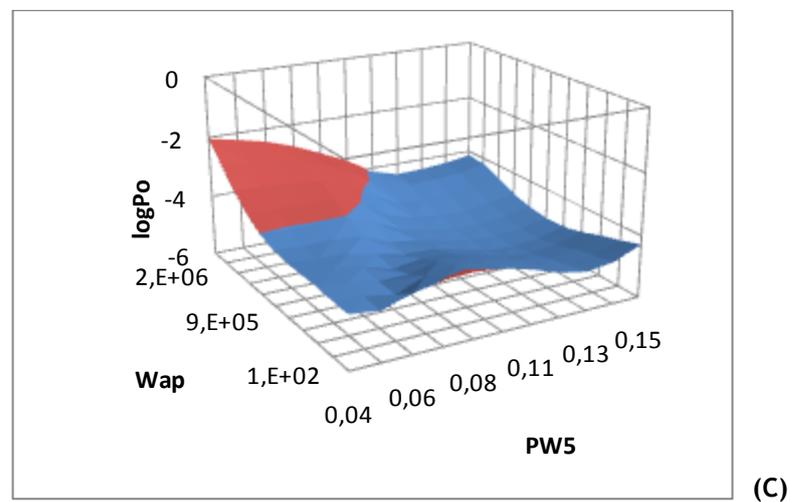
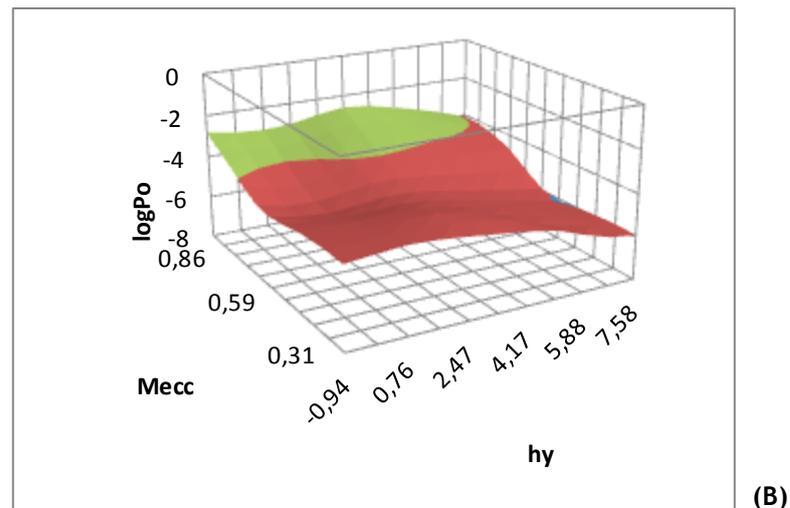
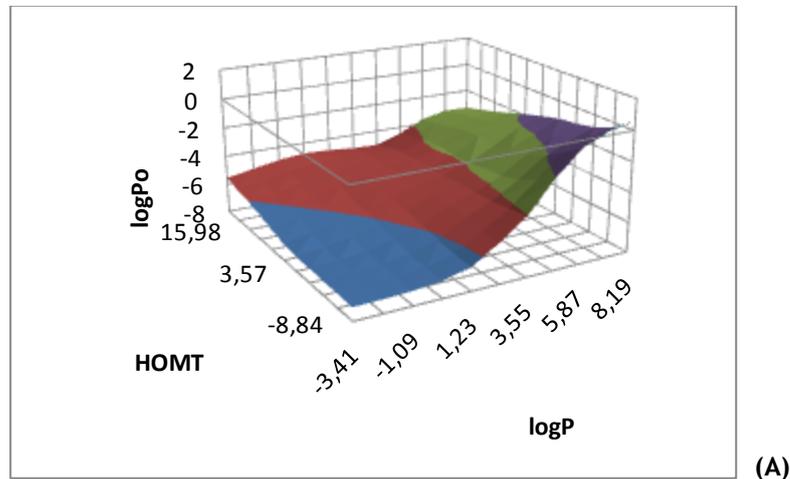
ANEXO II - Cálculo da P_m para as moléculas utilizadas na aplicabilidade do modelo, das quais se encontram assinaladas (*) as que foram utilizadas na construção, otimização e validação do modelo preditivo (a - ácido, b - base, aa - di-ácido, bb - di-base, n - não-ionizável, x - anfotérico)

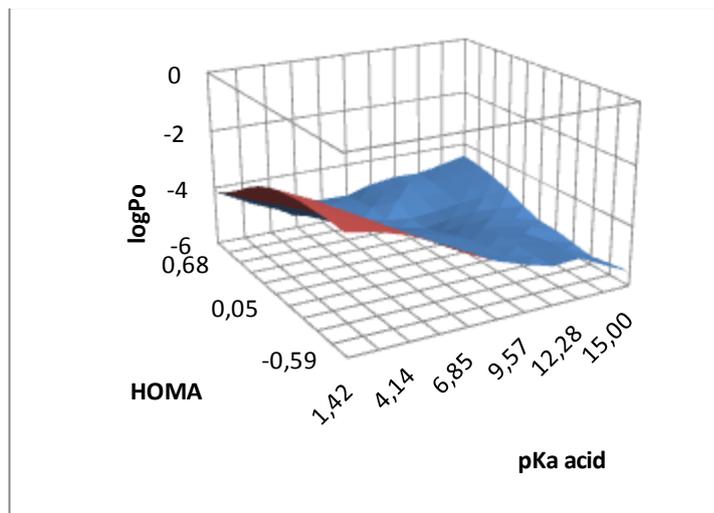
| Molécula | %HIA | Log(P_0) _{pred} | pKa _{a1} | pKa _{a2} | pKa _{b1} | pKa _{b2} | Classificação | $P_{m5,5}$ | $P_{m6,5}$ | $P_{m7,4}$ | Maior | Soma | log(P_m) _{maior} | log(P_m) _{soma} |
|--------------------|-------|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------|------------|------------|------------|----------|----------|-------------------------------|------------------------------|
| Ouabaína | 1,4 | -7,44 | 12,75 | | | | a | 3,64E-08 | 3,64E-08 | 3,64E-08 | 3,64E-08 | 1,09E-07 | -7,44 | -6,96 |
| Clorotiazida | 23,75 | -6,70 | 6,70 | 10,31 | | | aa | 1,89E-07 | 1,23E-07 | 3,33E-08 | 1,89E-07 | 3,45E-07 | -6,72 | -6,46 |
| Nadolol* | 31 | -3,73 | 13,76 | | 9,58 | | x | 1,55E-08 | 1,55E-07 | 1,23E-06 | 1,23E-06 | 1,40E-06 | -5,91 | -5,86 |
| Sulpirida* | 36 | -4,59 | 10,26 | | 9,18 | | x | 5,34E-09 | 5,33E-08 | 4,18E-07 | 4,18E-07 | 4,76E-07 | -6,38 | -6,32 |
| Metildopa* | 41 | -6,51 | 2,15 | | 9,11 | | x | 4,91E-11 | 1,36E-11 | 1,74E-12 | 4,91E-11 | 6,44E-11 | -10,31 | -10,19 |
| metaproterenol | 44 | -6,08 | 8,64 | | 10,30 | | x | 1,33E-11 | 1,33E-10 | 1,05E-09 | 1,05E-09 | 1,20E-09 | -8,98 | -8,92 |
| Atenolol* | 51 | -5,13 | 13,81 | | 9,49 | | x | 7,60E-10 | 7,59E-09 | 5,99E-08 | 5,99E-08 | 6,82E-08 | -7,22 | -7,17 |
| Ranitidina* | 52,75 | -4,93 | | | 8,18 | 2,15 | bb | 2,47E-08 | 2,43E-07 | 1,69E-06 | 1,69E-06 | 1,96E-06 | -5,77 | -5,71 |
| Fenoterol | 60 | -5,17 | 9,53 | | 8,55 | | x | 6,03E-09 | 5,98E-08 | 4,47E-07 | 4,47E-07 | 5,13E-07 | -6,35 | -6,29 |
| Furosemida* | 61 | -4,38 | 3,50 | 9,01 | | | aa | 4,15E-07 | 4,18E-08 | 5,15E-09 | 4,15E-07 | 4,62E-07 | -6,38 | -6,34 |
| Metolazona* | 63 | -3,71 | 9,69 | | 0,30 | | x | 1,93E-04 | 1,93E-04 | 1,92E-04 | 1,93E-04 | 5,78E-04 | -3,71 | -3,24 |
| Enalapril* | 66 | -4,82 | 3,07 | | 5,55 | | x | 5,64E-08 | 5,68E-09 | 7,15E-10 | 5,64E-08 | 6,28E-08 | -7,25 | -7,20 |
| Terbutalina* | 66,5 | -5,89 | 8,65 | | 10,38 | | x | 1,68E-11 | 1,68E-10 | 1,33E-09 | 1,33E-09 | 1,52E-09 | -8,87 | -8,82 |
| Captopril | 68 | -4,20 | 2,85 | 9,81 | | | aa | 1,41E-07 | 1,41E-08 | 1,77E-09 | 1,41E-07 | 1,57E-07 | -6,85 | -6,80 |
| Hidroclorotiazida* | 72,75 | -7,21 | 8,17 | 9,45 | | | aa | 6,11E-08 | 6,00E-08 | 5,23E-08 | 6,11E-08 | 1,73E-07 | -7,21 | -6,76 |
| Propiltiouracilo | 75 | -6,11 | 7,50 | | | | a | 7,68E-07 | 7,05E-07 | 4,32E-07 | 7,68E-07 | 1,91E-06 | -6,11 | -5,72 |
| Metotrexato* | 80 | -7,38 | 3,24 | | 5,56 | | x | 2,27E-10 | 2,30E-11 | 2,89E-12 | 2,27E-10 | 2,53E-10 | -9,64 | -9,60 |
| Cimetidina* | 82,5 | -5,49 | 12,19 | | 6,78 | | x | 1,61E-07 | 1,11E-06 | 2,61E-06 | 2,61E-06 | 3,88E-06 | -5,58 | -5,41 |
| Acetaminofeno* | 85 | -5,93 | 10,20 | | 0,60 | | x | 1,19E-06 | 1,19E-06 | 1,19E-06 | 1,19E-06 | 3,56E-06 | -5,93 | -5,45 |
| Sacarina | 88 | -4,52 | 1,70 | | | | a | 4,80E-09 | 4,80E-10 | 6,04E-11 | 4,80E-09 | 5,34E-09 | -8,32 | -8,27 |

| Molécula | %HIA | Log(P ₀) _{pred} | pKa _{a1} | pKa _{a2} | pKa _{b1} | pKa _{b2} | Classificação | P _{m5,5} | P _{m6,5} | P _{m7,4} | Maior | Soma | log(P _m) _{maior} | log(P _m) _{soma} |
|-----------------|-------|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------|----------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Acebutolol* | 89,75 | -3,26 | 13,22 | | 9,50 | | x | 5,51E-08 | 5,51E-07 | 4,35E-06 | 4,35E-06 | 4,95E-06 | -5,36 | -5,31 |
| Atropina | 90 | -1,17 | | | 9,67 | | b | 4,54E-06 | 4,54E-05 | 3,59E-04 | 3,59E-04 | 4,09E-04 | -3,45 | -3,39 |
| Betaxolol | 90 | 0,05 | 13,89 | | 9,50 | | x | 1,13E-04 | 1,13E-03 | 8,92E-03 | 8,92E-03 | 1,02E-02 | -2,05 | -1,99 |
| Cloramfenicol | 90 | -5,67 | 9,30 | 13,17 | | | aa | 2,12E-06 | 2,12E-06 | 2,09E-06 | 2,12E-06 | 6,33E-06 | -5,67 | -5,20 |
| Sulindac | 90 | -2,41 | 4,28 | | | | a | 2,23E-04 | 2,35E-05 | 2,97E-06 | 2,23E-04 | 2,49E-04 | -3,65 | -3,60 |
| Hidrocortisona* | 90,25 | -4,49 | 13,17 | | | | a | 3,24E-05 | 3,24E-05 | 3,24E-05 | 3,24E-05 | 9,73E-05 | -4,49 | -4,01 |
| Disulfiram | 91 | -4,22 | | | | | n | 6,04E-05 | 6,04E-05 | 6,04E-05 | 6,04E-05 | 1,81E-04 | -4,22 | -3,74 |
| Oxprenolol* | 91,75 | -0,92 | 13,89 | | 9,50 | | x | 1,21E-05 | 1,21E-04 | 9,53E-04 | 9,53E-04 | 1,09E-03 | -3,02 | -2,96 |
| Pindolol* | 91,75 | -1,87 | 13,90 | | 9,50 | | x | 1,34E-06 | 1,34E-05 | 1,05E-04 | 1,05E-04 | 1,20E-04 | -3,98 | -3,92 |
| Isradipina | 92,5 | -2,79 | | | 2,00 | | b | 1,61E-03 | 1,61E-03 | 1,61E-03 | 1,61E-03 | 4,82E-03 | -2,79 | -2,32 |
| Propranolol* | 92,5 | -0,21 | 13,90 | | 9,50 | | x | 6,15E-05 | 6,14E-04 | 4,84E-03 | 4,84E-03 | 5,52E-03 | -2,31 | -2,26 |
| Progesterona* | 93,25 | -2,73 | | | | | n | 1,85E-03 | 1,85E-03 | 1,85E-03 | 1,85E-03 | 5,55E-03 | -2,73 | -2,26 |
| Terazosina | 93,25 | -4,10 | | | 5,98 | | b | 1,98E-05 | 6,10E-05 | 7,65E-05 | 7,65E-05 | 1,57E-04 | -4,12 | -3,80 |
| Alprenolol* | 93,75 | -0,18 | 13,90 | | 9,50 | | x | 6,65E-05 | 6,65E-04 | 5,24E-03 | 5,24E-03 | 5,97E-03 | -2,28 | -2,22 |
| Amoxicilina* | 93,75 | -6,55 | 2,36 | | 8,62 | | x | 1,04E-10 | 2,01E-11 | 2,55E-12 | 1,04E-10 | 1,26E-10 | -9,98 | -9,90 |
| Labetalol* | 93,75 | -4,55 | 7,47 | | 9,00 | | x | 8,84E-09 | 8,81E-08 | 6,71E-07 | 6,71E-07 | 7,68E-07 | -6,17 | -6,11 |
| Codeína | 95 | -2,87 | | | 8,21 | | b | 2,65E-06 | 2,60E-05 | 1,83E-04 | 1,83E-04 | 2,11E-04 | -3,74 | -3,68 |
| Metoprolol* | 95 | -0,98 | 13,89 | | 9,50 | | x | 1,06E-05 | 1,06E-04 | 8,33E-04 | 8,33E-04 | 9,49E-04 | -3,08 | -3,02 |
| Verapamil* | 95 | -0,55 | | | 8,72 | | b | 1,71E-04 | 1,70E-03 | 1,30E-02 | 1,30E-02 | 1,49E-02 | -1,89 | -1,83 |
| Teofilina* | 96 | -6,17 | 8,70 | | | | a | 6,82E-07 | 6,78E-07 | 6,50E-07 | 6,82E-07 | 2,01E-06 | -6,17 | -5,70 |
| Clonidina* | 96,25 | -2,56 | | | 7,90 | | b | 1,09E-05 | 1,05E-04 | 6,58E-04 | 6,58E-04 | 7,73E-04 | -3,18 | -3,11 |
| Imipramina* | 96,25 | 1,35 | | | 9,20 | | b | 4,44E-03 | 4,43E-02 | 3,47E-01 | 3,47E-01 | 3,96E-01 | -0,46 | -0,40 |
| Sotalol | 96,25 | -5,31 | 8,28 | | 10,05 | | x | 1,39E-10 | 1,39E-09 | 1,10E-08 | 1,10E-08 | 1,26E-08 | -7,96 | -7,90 |
| Trimetoprim* | 97 | -4,18 | | | 7,04 | | b | 1,84E-06 | 1,47E-05 | 4,58E-05 | 4,58E-05 | 6,24E-05 | -4,34 | -4,21 |
| Naproxeno* | 97,75 | -2,74 | 4,36 | | | | a | 1,24E-04 | 1,32E-05 | 1,68E-06 | 1,24E-04 | 1,39E-04 | -3,91 | -3,86 |
| Dexametasona* | 98 | -4,20 | 13,02 | | | | a | 6,30E-05 | 6,30E-05 | 6,30E-05 | 6,30E-05 | 1,89E-04 | -4,20 | -3,72 |

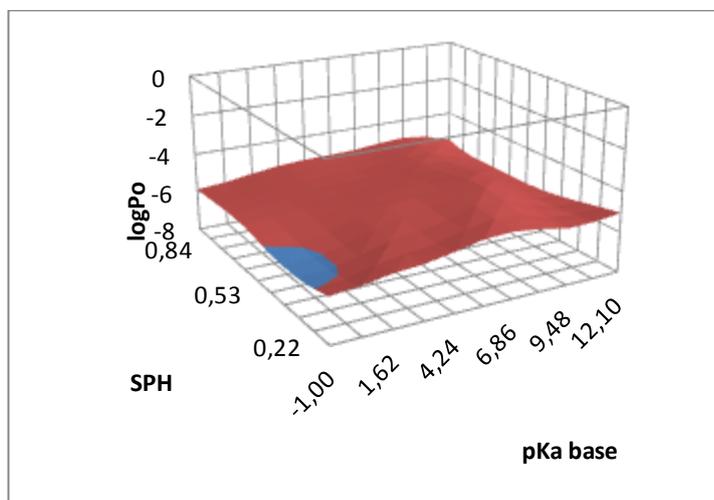
| Molécula | %HIA | Log(P ₀) _{pred} | pKa _{a1} | pKa _{a2} | pKa _{b1} | pKa _{b2} | Classificação | P _{m5,5} | P _{m6,5} | P _{m7,4} | Maior | Soma | log(P _m) _{maior} | log(P _m) _{soma} |
|-------------------------|-------|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------|----------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Cephalexin | 98,5 | -6,24 | 2,25 | | 7,36 | | x | 3,10E-10 | 3,23E-11 | 4,07E-12 | 3,10E-10 | 3,47E-10 | -9,51 | -9,46 |
| Oxazepam | 98,5 | -3,86 | 11,49 | | 1,85 | | x | 1,39E-04 | 1,39E-04 | 1,39E-04 | 1,39E-04 | 4,16E-04 | -3,86 | -3,38 |
| Desipramina* | 98,75 | 1,38 | | | 10,30 | | b | 3,82E-04 | 3,82E-03 | 3,03E-02 | 3,03E-02 | 3,45E-02 | -1,52 | -1,46 |
| Practolol | 98,75 | -3,94 | 13,47 | | 9,50 | | x | 1,14E-08 | 1,14E-07 | 9,01E-07 | 9,01E-07 | 1,03E-06 | -6,05 | -5,99 |
| Prednisolona* | 98,9 | -4,60 | 13,17 | | | | a | 2,53E-05 | 2,53E-05 | 2,53E-05 | 2,53E-05 | 7,60E-05 | -4,60 | -4,12 |
| Nizatidina | 99 | -5,79 | | | 6,48 | 2,15 | bb | 1,52E-07 | 8,23E-07 | 1,44E-06 | 1,44E-06 | 2,41E-06 | -5,84 | -5,62 |
| Diazepam* | 99,25 | -2,90 | | | 3,45 | | b | 1,26E-03 | 1,27E-03 | 1,27E-03 | 1,27E-03 | 3,80E-03 | -2,90 | -2,42 |
| Ácido acetilsalicílico* | 100 | -4,07 | 3,50 | | | | a | 8,46E-07 | 8,54E-08 | 1,08E-08 | 8,46E-07 | 9,43E-07 | -6,07 | -6,03 |
| Aminopirina | 100 | -5,82 | | | 4,90 | | b | 1,20E-06 | 1,46E-06 | 1,49E-06 | 1,49E-06 | 4,15E-06 | -5,83 | -5,38 |
| Antipirina* | 100 | -5,03 | | | 1,80 | | b | 9,30E-06 | 9,30E-06 | 9,30E-06 | 9,30E-06 | 2,79E-05 | -5,03 | -4,55 |
| Cafeina* | 100 | -6,21 | | | | | n | 6,12E-07 | 6,12E-07 | 6,12E-07 | 6,12E-07 | 1,84E-06 | -6,21 | -5,74 |
| Diclofenac* | 100 | -2,08 | 4,15 | | | | a | 3,53E-04 | 3,67E-05 | 4,64E-06 | 3,53E-04 | 3,95E-04 | -3,45 | -3,40 |
| Ibuprofeno* | 100 | -2,28 | 4,30 | | | | a | 3,09E-04 | 3,26E-05 | 4,13E-06 | 3,09E-04 | 3,45E-04 | -3,51 | -3,46 |
| Indometacina* | 100 | -2,20 | 4,49 | | | | a | 5,67E-04 | 6,17E-05 | 7,83E-06 | 5,67E-04 | 6,37E-04 | -3,25 | -3,20 |
| Cetoprofeno* | 100 | -2,93 | 4,07 | | | | a | 4,24E-05 | 4,38E-06 | 5,54E-07 | 4,24E-05 | 4,74E-05 | -4,37 | -4,32 |
| Mexiletina* | 100 | -0,71 | | | 9,10 | | b | 4,90E-05 | 4,88E-04 | 3,81E-03 | 3,81E-03 | 4,35E-03 | -2,42 | -2,36 |
| Morfina* | 100 | -3,83 | 9,66 | | 8,16 | | x | 3,24E-07 | 3,18E-06 | 2,20E-05 | 2,20E-05 | 2,55E-05 | -4,66 | -4,59 |
| Praziquantel | 100 | -3,60 | | | | | n | 2,52E-04 | 2,52E-04 | 2,52E-04 | 2,52E-04 | 7,56E-04 | -3,60 | -3,12 |
| Acido salicílico* | 100 | -3,49 | 3,00 | 13,30 | | | aa | 1,02E-06 | 1,02E-07 | 1,28E-08 | 1,02E-06 | 1,13E-06 | -5,99 | -5,95 |

Anexo III - Relações entre as variáveis de entrada (A) *HOMT* e $\log P$, (B) *Mecc* e *hy*, (C) *Wap* e *PW5*, (D) *HOMA* e $pK_{a\text{ acid}}$, (E) *SPH* e $pK_{a\text{ base}}$ e (F) *BAC* e *LOP*, para a resposta ($\log P_0$) produzida pelo modelo final, variando duas variáveis de cada vez entre os seus percentis 10% e fixando as restantes nas suas medianas

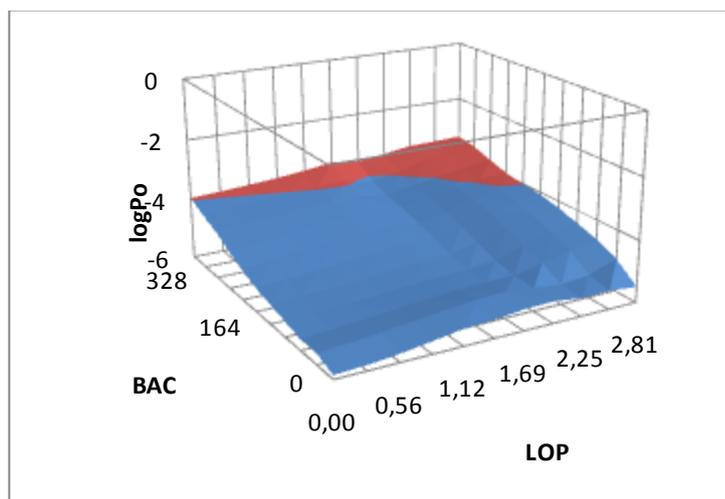




(D)



(E)



(F)

Anexo IV - Margens máximas de comercialização dos medicamentos comparticipados e não comparticipados (Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de novembro. Diário da República, 1.ª série. N.º 229 de 29 de novembro de 2011.)

| PVA | Margem máxima | |
|--------------|------------------|-------------------------|
| | Grossista | Farmácia |
| ≤ 5 € | 11,2% sobre PVA | 27,9% sobre PVA |
| 5,01 a 7 € | 10,85% sobre PVA | 25,7% sobre PVA + 0,11€ |
| 7,01 a 10 € | 10,6% sobre PVA | 24,4% sobre PVA + 0,20€ |
| 10,01 a 20 € | 10% sobre PVA | 21,9% sobre PVA + 0,45€ |
| 20,01 a 50 € | 9,2% sobre PVA | 18,4% sobre PVA + 1,15€ |
| > 50 € | 4,60 € | 10,35 € |

Anexo V - Resumo da informação presente na Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio

| Prescrição pelo Médico |
|---|
| Regras gerais de prescrição |
| <ol style="list-style-type: none">1. A prescrição de medicamentos efetua -se mediante receita médica, devendo obedecer às disposições legais em vigor e, quando aplicável, atender às normas de orientação clínica disponíveis2. A prescrição de um medicamento inclui obrigatoriamente a respetiva denominação comum internacional da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia.3. A prescrição de medicamentos é feita por via eletrónica, ou por via manual, em casos de exceção.4. Em cada receita médica podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, não podendo, em caso algum, o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de duas por medicamento, nem o total de quatro embalagens, salvo medicamentos em quantidade individualizada.5. Podem ser prescritas numa receita até quatro embalagens do mesmo medicamento no caso de os medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária, entendendo -se como tal aquela que contém uma unidade de forma farmacêutica na dosagem média usual para uma administração.6. A prescrição de medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica, não pode constar de receita onde sejam prescritos outros medicamentos. |
| Prescrição de medicamentos comparticipados |
| <ol style="list-style-type: none">1. À prescrição de medicamentos comparticipados aplicam-se as regras gerais.2. A prescrição pode, excecionalmente, incluir a denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado, nas situações de:<ol style="list-style-type: none">a) Prescrição de medicamento com substância ativa para a qual não exista medicamento genérico comparticipado ou para a qual só exista original de marca e licenças;b) Justificação técnica do prescriptor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito, nomeadamente: |

| |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> I. Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED, I. P.; II. Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, I. P., de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial (receita assinalada com "Reação adversa prévia"); III. Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias (receita assinalada com "Continuidade de tratamento superior a 28 dias"). <ol style="list-style-type: none"> 3. A prescrição de medicamento compartilhado que inclua a denominação comercial é efetuada através de receita médica, da qual não pode constar a prescrição de outros medicamentos. 4. Sempre que a prescrição se destine a um pensionista abrangido pelo regime especial de participação, deve constar na receita a sigla «R» junto dos dados do utente. |
| <p>Prescrição de medicamentos não compartilhados</p> |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. À prescrição de medicamentos não compartilhados aplicam-se as regras gerais. 2. A prescrição de medicamentos não compartilhados pode incluir a denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado 3. De forma semelhante com os medicamentos compartilhados, o prescriptor indica na receita, as justificações técnicas que impedem o direito de opção do doente em relação ao medicamento prescrito não compartilhado, justificações essas já mencionadas. |
| <p>Prescrição excepcional por via manual</p> |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. A prescrição de medicamentos pode, excepcionalmente, realizar -se por via manual nas seguintes situações <ol style="list-style-type: none"> a) Falência do sistema informático; b) Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional; c) Prescrição ao domicílio; d) Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês. |

| Validação da prescrição pelo Farmacêutico | |
|--|--|
| Via eletrónica | Via manual |
| <p>1. A receita, resultante da materialização da prescrição por via eletrónica, só é válida se incluir os seguintes elementos:</p> <p>a) Número da receita;</p> <p>b) Local de prescrição;</p> <p>c) Identificação do médico prescriptor;</p> <p>d) Nome e número de utente ou de beneficiário de subsistema;</p> <p>e) Entidade financeira responsável;</p> <p>f) Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos;</p> <p>g) Denominação comum internacional da substância ativa;</p> <p>h) Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;</p> <p>i) Se aplicável, designação comercial do medicamento;</p> <p>j) Se e consoante aplicável, a informação referente às justificações técnicas que impedem o direito de opção do doente;</p> <p>k) Se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos;</p> <p>l) Data de prescrição;</p> <p>m) Assinatura do prescriptor</p> | <p>1. A receita manual só é válida se incluir os seguintes elementos:</p> <p>a) Se aplicável, vinheta identificativa do local de prescrição;</p> <p>b) Vinheta identificativa do médico prescriptor;</p> <p>c) Identificação da especialidade médica, se aplicável, e contacto telefónico do prescriptor;</p> <p>d) Identificação da exceção, apresentadas anteriormente;</p> <p>e) Nome e número de utente e, sempre que aplicável, de beneficiário de subsistema;</p> <p>f) Entidade financeira responsável;</p> <p>g) Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos;</p> <p>h) Denominação comum internacional da substância ativa;</p> <p>i) Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;</p> <p>j) Se aplicável, designação comercial do medicamento;</p> <p>k) Se e consoante aplicável, a informação referente às justificações técnicas que impedem o direito de opção do doente;</p> <p>l) Se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos;</p> <p>m) Data de prescrição;</p> |

| | |
|--|---|
| <p>2. A receita é válida pelo prazo de 30 dias a contar da sua data de emissão, exceto o caso seguinte.</p> <p>3. A receita pode ser renovável, contendo até três vias, com o prazo de validade de 6 meses, contado desde a data de prescrição.</p> | <p>n) Assinatura do prescritor.</p> <p>2. Não é admitida mais do que uma via da receita manual.</p> |
| <p>Informação ao utente</p> | |
| <p>1. No momento da prescrição por via eletrónica é disponibilizada ao utente a guia de tratamento contendo informação impressa sobre os preços de medicamentos comercializados que cumpram os critérios da prescrição.</p> <p>2. No momento de dispensa o farmacêutico, ou seu colaborador devidamente habilitado, deve informar o doente sobre o medicamento comercializado que, cumprindo a prescrição, apresente o preço mais baixo.</p> | |
| <p>Opção do utente</p> | |
| <p>1. O utente tem direito de escolha de entre os medicamentos que cumpram a prescrição médica, exceto:</p> <p>a) Nas situações apresentadas anteriormente, mediante as justificações técnicas marcadas em I e II;</p> <p>b) Em medicamentos comparticipados na situação em que o medicamento prescrito contém uma substância ativa para a qual não exista medicamento genérico comparticipado ou para a qual só exista original de marca e licenças;</p> <p>c) Em medicamentos não comparticipados, na situação em que o medicamento prescrito contém uma substância ativa para a qual não exista medicamento genérico ou para a qual só exista original de marca e licenças.</p> <p>2. Nas situações previstas pela justificação técnica marcada em III, o direito de opção do utente está limitado a medicamentos com preço inferior ao do medicamento prescrito.</p> <p>3. O exercício, ou não, do direito de opção do utente, nos termos permitidos pela lei, é demonstrado através da respetiva assinatura, ou do seu representante, em local próprio da receita médica, no momento da dispensa.</p> | |

Dispensa de medicamentos

1. As farmácias devem ter disponíveis para venda, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo.
2. As farmácias devem dispensar o medicamento de menor preço, salvo se for outra a opção do utente.
3. Nas situações de justificação técnica marcada em III é vedada às farmácias a dispensa de medicamentos com preço superior ao do medicamento prescrito.
4. No ato da dispensa de medicamentos, o farmacêutico, ou quem o coadjuve, deve datar, assinar e carimbar a receita médica, devendo ser impressos informaticamente os respetivos códigos identificadores.
5. No ato de dispensa de medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica, o farmacêutico verifica a identidade do adquirente e anota no verso da receita impressa o nome, número e data do bilhete de identidade ou da carta de condução, ou o nome e número do cartão de cidadão, ou, no caso de estrangeiros, do passaporte, indicando a data de entrega e assinando de forma legível.
 - a) Para identificação do adquirente, o farmacêutico pode ainda aceitar outros documentos, desde que tenham fotografia do titular, devendo, nesse caso, recolher a assinatura deste.
6. As farmácias conservam em arquivo adequado, pelo período de três anos, uma reprodução em papel ou em suporte informático das receitas que incluam medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos, ordenadas por data de aviamento.

Anexo VI - Modelos da Receita médica de prescrição por via eletrónica (e guia de tratamento) e Receita médica manual, respetivamente, constantes do Despacho n.º 15700/2012

| | | | |
|---|---|-------------|---------------------|
|  <p>Receita Médica N° (representação em código de barras e caracteres)</p> | | | |
| Utente: (N.º do utente em código de barras e caracteres) Telefone: R.C.: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres) | (N.º da oédula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescriptor) (Nome profissional) Especialidade: Telefone: (Local de Prescrição) (representação em código de barras e caracteres) | | |
| Rx | DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia | N.º Extenso | Identificação Ótica |
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |
| Validade: 30 dias Data: aaaa-mm-dd | Pretendo exercer o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (assinatura do Utente) | | |

| | |
|--|----------------------|
| Guia de tratamento para o utente | |
| Receita Médica N°: (representação em código de barras e caracteres) | |
| Local de Prescrição: | Telefone: |
| Prescriptor: | Utente: |
| Código Acesso: | Código Direto opção: |
| (informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia) | |
| DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia | N° |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica | |
| 1 | (*) |
| 2 | (*) |
| 3 | (*) |
| 4 | (*) |
| Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos <ul style="list-style-type: none"> • Consulte «Pesquisa Medicamento», no sítio do INFARMED(www.infarmed.pt); • Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico | |
| Data: aaaa-mm-dd | |
| Processado por computador - software, versão - empresa | |

Anexo VII - Informação constante no talão de faturação, impressa no verso da receita

Alterações da informação apresentada na impressão do talão de faturação no verso da receita, introduzidas dia 1 de abril de 2013 (Ofício Circular n.º 1162/2013 Lisboa, 26 de março de 2013)

1. Se um ou mais medicamentos dispensados tiver um PVP maior que o PVP5 o SIFARMA imprimirá a frase “Exerci o direito de opção para medicamento com preço superior ao 5.º mais barato”
2. Se todos os medicamentos dispensados tiverem um PVP menor ou igual ao PVP5, o SIFARMA imprimirá a frase “não exerci direito de opção”
3. Se uma receita conter apenas um medicamento prescrito e apresentar a justificação Exceção C) continuidade de tratamento superior a 28 dias, a farmácia tem de marcar no SIFARMA esta opção (tal como acontece atualmente), para que seja impressa a frase “Exerci o direito de opção por medicamento mais barato que o prescrito para continuidade terapêutica de tratamento superior a 28 dias”
4. Se todos os medicamentos dispensados não possuírem grupo homogéneo e consequentemente PVP5, o SIFARMA não imprimirá qualquer frase, relativa ao exercício do direito de opção.

Anexo VIII - Modelo da impressão do talão de faturação no verso da receita

FARMACIA GLINTT - LISBOA
 Dir. Téc.: DR
 Reg. C.R.C. 123456789

 CAPITAL SOCIAL: 23.000 Euros
 Nº de Contribuinte: 123456789
 DOCUMENTO PARA FACTURAÇÃO
 01 - R/L/S:+28/3/25
 Rec.:
 Ben.:

VENDA - 6121 (2) 06/02/13


| Prod | PVP | PRef | Qt | Comp | Utente |
|---|-------|------|----|-------|--------|
|  1) *2074797* - Haldol, 1 mg | 2,25 | 0,00 | 1 | 2,02 | 0,23 |
|  2) *2075091* - Haldol, 10 mg | 9,98 | 0,00 | 1 | 8,98 | 1,00 |
|  3) *2074896* - Haldol, 2 mg | 3,81 | 0,00 | 1 | 3,43 | 0,38 |
|  4) *9256503* - Haldol, 2 mg/mL | 1,33 | 0,00 | 1 | 1,20 | 0,13 |
| T: | 17,37 | | 4 | 15,63 | 1,74 |

Declaro que:
 Me foram dispensadas as 4 embalagens
 de medicamentos constantes na receita e
 prestados os conselhos sobre a sua utilização.

Direito de Opção:
 2.4 Exerci o direito de opção para o medicamento
 com preço superior ao 5.º preço mais barato.

Ass. do Utente _____

Anexo IX - Comparticipações Especiais exclusivas em Farmácia de Oficina, habitualmente referidas como Diplomas

| Patologia especial | Âmbito | Comparticipação | Legislação |
|---|--|---|--|
| Paramiloidose | Todos os medicamentos | 100% | Desp. 4 521/2001 (2ª série), de 31/1/2001 |
| Lúpus | Medic. comparticipados | 100% | Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5 |
| Hemofilia | Medic. comparticipados | 100% | Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5 |
| Hemoglobinopatias | Medic. comparticipados | 100% | Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5 |
| Doença de Alzheimer | Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 13020/2011 (2ª série), de 20 de setembro | 37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras) | Despacho n.º 13020/2011, de 20/09 |
| Psicose maníaco-depressiva | Priadel (carbonato de lítio) | 100% | Desp. 21 094/99, de 14/9 |
| Doença inflamatória intestinal | Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 1234/2007 (2ª série), de 29 de dezembro de 2006 | 90% (quando prescrito por médico especialista) | Despacho n.º 1234/2007 |
| Artrite Reumatoide e Espondilite Anquilosante | Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de junho | 69% | Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06 |
| Dor oncológica moderada a forte | Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10279/2008 (2ª série), de 11 de março de 2008 | 90% | Despacho n.º 10279/2008, de 11/03 |

| | | | |
|-------------------------------------|--|-----|-----------------------------------|
| Dor não oncológica moderada a forte | Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10280/2008 (2ª série), de 11 de março de 2008 | 90% | Despacho n.º 10280/2008, de 11/03 |
| Procriação medicamente assistida | Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de abril | 69% | Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 |
| Psoríase | Medic. psoríase lista de medicamentos | 90% | Lei n.º 6/2010, de 07/05 |

Anexo X - Documentos/registos de psicotrópicos e estupefacientes de envio obrigatório ao INFARMED (Ofício circular nº 100/2013. Lisboa, 09 de janeiro de 2013. Associação Nacional das Farmácias)

| Documento | Prazo |
|--|--|
| Fotocópia da receita manual de medicamentos com substâncias compreendidas nas Tabelas I, II e IV | Mensal, até ao dia 8 do mês seguinte àquele que respeite |
| Registo das receitas médicas aviadas relativas às substâncias compreendidas nas Tabelas I, II-B e II-C | Trimestral, até 15 dias após termo de cada trimestre |
| Listagem referente às receitas materializadas ou respetivas vias relativas às substâncias compreendidas nas Tabelas I, II e IV | Mensal, até ao dia 8 do segundo mês seguinte àquele a que respeite |
| Relatório anual (resultado do encerramento do registo de entradas e saídas das Tabelas I, II e IV, e nome e quantidade das substâncias e preparações existentes no dia 31 de dezembro) | Até dia 31 de janeiro de cada ano |

Anexo XI - Lista de situações passíveis de automedicação (Despacho n.º17 690/2007. Diário da República, 2ª série. N.º154 de 10 de agosto de 2007.)

| Sistema | Situações passíveis de automedicação (termos técnicos) |
|--------------|--|
| Digestivo | <ul style="list-style-type: none"> a) Diarreia b) Hemorroidas (diagnóstico confirmado) c) Pirose, enfartamento, flatulência d) Obstipação e) Vômitos, enjojo do movimento f) Higiene oral e da orofaringe g) Endoparasitoses intestinais h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites i) Odontalgias j) Profilaxia da cárie dentária k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfeção oral m) Estomatite aftosa |
| Respiratório | <ul style="list-style-type: none"> a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite) c) Rinorreia e congestão nasal d) Tosse e rouquidão e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal) |

| | |
|------------------|---|
| Cutâneo | <ul style="list-style-type: none"> a) Queimaduras de 1º grau incluindo solares b) Verrugas c) Acne ligeiro a moderado d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas e) Micoses interdigitais f) Ectoparasitoses g) Picadas de insetos h) <i>Pitiríase capitis</i> (caspa) i) Herpes labial j) Feridas superficiais l) Dermatite das fraldas m) Seborreia n) Alopecia o) Calos e Calosidades p) Frieiras q) Tratamento da pitiríase versicolor r) Candidíase balânica s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal m) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio |
| Nervoso / psique | <ul style="list-style-type: none"> a) Cefaleias ligeiras a moderadas b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio d) Ansiedade ligeira temporária e) Dificuldade temporária em adormecer |

| | |
|------------------|--|
| Muscular / ósseo | <p>a) Dores musculares ligeiras a moderadas</p> <p>b) Contusões</p> <p>c) Dores pós-traumáticas</p> <p>d) Dores reumatismais ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite)</p> <p>e) Inflamação moderada de origem músculo-esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática</p> |
| Geral | <p>a) Febre (< 3 dias)</p> <p>b) Estados de astenia de causa identificada</p> <p>c) Prevenção de avitaminoses</p> |
| Ocular | <p>a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a 3 dias</p> <p>b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio</p> <p>c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio</p> |
| Ginecológico | <p>a) Dismenorreia primária</p> <p>b) Contraceção de emergência</p> <p>c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos</p> <p>d) Higiene vaginal</p> <p>e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfeção vaginal</p> <p>f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual</p> <p>g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareunia, secura e prurido</p> |
| Vascular | <p>a) Síndrome varicosa - terapêutica tópica adjuvante</p> <p>g) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia)</p> |

Anexo XII - Hospitais cuja prescrição de produtos dietéticos destinados aos doentes afetados de erros congénitos do metabolismo é comparticipada a 100% nas Farmácias (Despacho n.º 4326/2008. Diário da República, 2ª série. N.º35, de 19 de fevereiro de 2008.)

| Hospitais |
|---|
| a) Centro Hospitalar de Coimbra, E. P. E. |
| b) Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E. |
| c) Centro Hospitalar do Porto, E. P. E. |
| d) Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, E. P. E. |
| e) Hospital Central do Funchal; |
| f) Hospital do Divino Espírito Santo, de Ponta Delgada; |
| g) Hospital de Santa Maria, E. P. E. |
| h) Hospital de Santo Espírito, de Angra do Heroísmo; |
| i) Hospital de S. João, E. P. E. |
| j) Hospitais da Universidade de Coimbra. |

Anexo XIII - Definições de alguns documentos contabilísticos utilizados na Farmácia Comunitária

| | |
|--------------------------|--|
| Guia de remessa | "Documento juridicamente vinculativo que indica que ocorreu o envio de mercadoria ou a prestação de serviços. Sem este documento, as mercadorias só podem ser entregues se já tiver sido criada uma fatura." [1] |
| Fatura | "Descrição de uma dívida e uma indicação do que deve pagar. Permite controlar, antes do pagamento, se o montante reclamado é exato e justificado, nomeadamente se corresponde ao orçamento anteriormente estabelecido, se a taxa do IVA aplicada é a correta, etc." [2] |
| Recibo | "Documento emitido no ato de aquisição de um bem ou serviço, que regista e comprova o pagamento do mesmo." [3] |
| Nota de devolução | Documento que acompanha produtos devolvidos, com as suas informações e motivo da devolução. [4] |
| Nota de crédito | "Documento de vendas criado com base em uma reclamação de cliente. Constitui uma redução do valor dos créditos na Contabilidade Financeira." [5] |
| Inventário | "Enumeração e descrição dos bens que pertenceram ou pertencem a uma pessoa, empresa, etc." [6] |
| Balancete | "Documento contabilístico, elaborado normalmente para períodos inferiores a um ano, que se destina a verificar a igualdade dos movimentos a débito e a crédito." [6] |
| IRS | "Imposto sobre o Rendimento das pessoas Singulares (IRS) é um imposto direto, pessoal e progressivo, ou seja, quanto mais elevados forem os rendimentos do sujeito passivo, maior é a taxa de imposto incidente." [7] |
| IRC | "Imposto sobre o rendimento das pessoas coletivas. Quando as empresas apuram os lucros de um determinado ano fiscal, têm de os declarar e pagar imposto sobre esse rendimento. As sociedades por quotas e as sociedades anónimas estão sujeitas a IRC." [8] |
| IVA | "IVA é um imposto geral sobre o consumo, uma vez que incide sobre as transmissões de bens, as prestações de serviços e as importações. Trata-se de um imposto plurifásico, porque é liquidado em todas as fases do circuito económico, desde o produtor ao retalhista. Sendo plurifásico, não é cumulativo, pois o seu pagamento é fracionado pelos vários intervenientes do circuito económico, através do método do crédito do imposto." [9] |

- [1] Guia de remessa. Disponível em: http://help.sap.com/saphelp_sbo2007a/helpdata/IS/44/fd94c693202463e10000000a1553f7/content.htm; Consultado a 13 de maio de 2013.
- [2] O que é uma fatura ?. Direitos dos Consumidores. DOLCETA. Disponível em: <http://www.dolceta.eu/portugal/Mod1/O-que-e-uma-fatura.html>; Consultado a 13 de maio de 2013.
- [3] Léxico Técnico. Lextec. Disponível em: http://www.instituto-camoes.pt/lextec/por/domain_3/definition/17849.html; Consultado a 13 de maio de 2013.
- [4] Contabilidade e Fiscalidade. Disponível em: <http://contabilista.pt/>; Consultado a 13 de maio de 2013.
- [5] Nota de crédito e nota de débito. Disponível em: http://help.sap.com/saphelp_40b/helpdata/pt/dd/561069545a11d1a7020000e829fd11/content.htm/; Consultado a 13 de maio de 2013.
- [6] Infopedia - Enciclopédia e Dicionários Porto Editora. Disponível em: <http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/>. Consultado a 13 de maio de 2013.
- [7] O que é o IRS e como se calcula ?. Saldo Positivo. CGD. Disponível em: <http://www.saldopositivo.cgd.pt/o-que-e-o-irs-e-como-se-calcula/>. Consultado a 13 de maio de 2013.
- [8] O que é o IRC?. Portal Gestão. Disponível em: <http://www.portal-gestao.com/gestao/fiscalidade/item/6157-o-que-%C3%A9-o-irc?.html>. Consultado a 13 de maio de 2013.
- [9] O que é o IVA?. OGC. Disponível em: <http://www.ogc.pt/perguntas-frequentes/106-o-que-e-o-iva->. Consultado a 13 de maio de 2013.

Anexo XIV - Comparticipações especiais de medicamentos de dispensa exclusiva em Farmácia Hospitalar [1]

| Patologia Especial | Âmbito | Legislação |
|---|---|---|
| Artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas | Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 18419/2010, de 2 de dezembro | Despacho n.º 18419/2010, de 2/12, alterado pelo Despacho n.º 1845/2011, de 12/01, Declaração de Retificação n.º 286/2011, de 31/01, Despacho n.º 17503-A/2011, de 29/12 e Despacho n.º 14242/2012, de 25/10 |
| Fibrose quística | Medicamentos comparticipados | Despacho 24/89, de 2/2; Portaria n.º 1474/2004, de 21/12 |
| Doentes insuficientes crónicos e transplantados renais | Medicamentos incluídos no anexo do Despacho n.º 3/91, de 08 de fevereiro | Despacho n.º 3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho n.º 11619/2003, de 22/05, Despacho n.º 14916/2004, de 02/07, Retificação n.º 1858/2004, de 07/09, Despacho n.º 25909/2006, de 30/11, Despacho n.º 10053/2007 de 27/04 e e Despacho n.º 8680/2011 de 17/06 |
| Doentes insuficientes renais crónicos | Medicamentos contendo ferro para administração intravenosa; Medicamentos (DCI): Eprex (epoetina alfa); Neorecormon (epoetina beta); Retacrit (epoetina zeta); Aranesp (darbepoetina alfa); Mircera (Metoxipolietilenglicol-epoetina beta). | Despacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03 |
| Indivíduos afetados pelo VIH | Medicamentos indicados para o tratamento da infeção pelo VIH, incluídos no Despacho n.º 280/96. | Despacho 14/91, de 3/7; Despacho 8/93, de 26/2; Despacho 6/94, de 6/6; Despacho 1/96, de 4/1; Despacho 280/96, de 6/9, alterado pelo Despacho 6778/97, de 7/8 e Despacho n.º 5772/2005, de 27/12/2004 |

| | | |
|--|--|---|
| <p>Deficiência da hormona de Crescimento na criança; Síndrome de turner; Perturbações do crescimento; Síndrome de prader-willi; Terapêutica de substituição em adultos</p> | <p>Medicamentos contendo hormona de crescimento nas indicações terapêuticas referidas no Despacho n.º 12455/2010, de 22 de julho</p> | <p>Despacho n.º 12455/2010, de 22/07</p> |
| <p>Esclerose lateral amiotrófica (ela)</p> | <p>Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 8599/2009, de 19 de março</p> | <p>Despacho n.º 8599/2009, de 19/03, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16/10</p> |
| <p>Síndrome de lennox-gastaut</p> | <p>Taloxa</p> | <p>Despacho 13 622/99, de 26/5</p> |
| <p>Paraplegias espásticas familiares e ataxias cerebelosas hereditárias, nomeadamente a doença de Machado-Joseph</p> | <p>Medicação antiespástica, anti-depressiva, indutora do sono e vitamínica, desde que prescrita em consultas de neurologia dos hospitais da rede oficial e dispensada pelos mesmos hospitais</p> | <p>Despacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20/9</p> |
| <p>Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal alógeno</p> | <p>Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de março</p> | <p>Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06</p> |

| | | |
|---|--|---|
| <p>Profilaxia da rejeição aguda do transplante cardíaco alogénico</p> | <p>Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de março</p> | <p>Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06</p> |
| <p>Profilaxia da rejeição aguda de transplante hepático alogénico</p> | <p>Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de março</p> | <p>Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06</p> |
| <p>Doentes com hepatite c</p> | <p>Ribavirina; Peginterferão alfa 2-a; Peginterferão alfa 2-b</p> | <p>Portaria n.º 194/2012, de 18/04;</p> |
| <p>Esclerose múltipla (em)</p> | <p>Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 11728/2004 (2.ª série), de 17 de maio</p> | <p>Despacho n.º 11728/2004, de 17/05; alterado pelo Despacho n.º 5775/2005, de 18/02, Rectificação n.º 653/2005, de 08/04, Despacho n.º 10303/2009, de 13/04, Despacho n.º 12456/2010, de 22/07 e Despacho n.º 13654/2012, de 12/10</p> |
| <p>Doentes acromegálicos</p> | <p>Análogos da somatostatina - Sandostatina®, Sandostatina LAR® (Octreotida); Somatulina®, Somatulina Autogel® (Lanreotida);</p> | <p>Despacho n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Retificação n.º 652/2005, de 06/04</p> |

| | | |
|--|--|--|
| Doentes acromegálicos | Tratamento de doentes que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou radioterapia e nos quais um tratamento médico apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações de IGIF-1 ou não foi tolerado - Somavert® (Pegvisomante) | Despacho n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Retificação n.º 652/2005, de 06/04 |
| Doença de crohn activa grave ou com formação de fístulas | Remicade® - (Infliximab); Humira® - (Adalimumab) | Despacho n.º 4466/2005, de 10/02, alterado pelo Despacho n.º 30994/2008, de 21/11. |

[1] Dispensa em Farmácia Hospitalar. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Hospitalar; Consultado a 25 de maio de 2013

Anexo XV - Termo de responsabilidade assinado pelo doente na primeira dispensa de medicação em regime ambulatorio (Circular Normativa nº01/cd/2012. 31 de novembro de 2012, Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar. INFARMED)

Modelo de Termo de Responsabilidade

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

O utente:

Anexo XVI - Folheto informativo desenvolvido durante o estágio, relativamente ao Dasatinib 100 mg

| | |
|---|---|
| <p>ARMAZENAMENTO</p> <p>Conserve o medicamento à temperatura ambiente (inferior a 30°C) em local seco e ao abrigo da luz, em local seguro.</p> <p>Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.</p> | <p>ADMINISTRAÇÃO</p> <p>O medicamento deve ser tomado INTEIRO antes ou depois de alimentos e bebidas. Deve tomar o medicamento à mesma hora, todos os dias, com um grande copo de água, de manhã ou à noite como indicado.</p> <p>Não tome o medicamento com sumo toranja ou com chás de plantas naturais.</p> <p>Se tomar mais comprimidos do que deveria contacte o seu médico ou hospital mais próximo e leve consigo os comprimidos.</p> <p>Caso se tenha esquecido de tomar o comprimido esqueça essa dose. Tome a próxima dose à hora correcta. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.</p> |
| <p>ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES</p> <p>Antes de tomar o medicamento informe o seu médico se tem problemas de coração, se teve algum ataque cardíaco, aumento grave da tensão arterial, retenção de líquidos, infecção ou se sente doente, problema respiratórios, todos os medicamentos que toma com ou sem receita médica, incluindo aqueles à base de plantas (Hipericão), se é sexualmente activo, se está grávida, pretende engravidar ou está a amamentar.</p> <p>Informe o médico caso desenvolva alergia ao medicamento ou se é alérgico à lactose.</p> | <p>EFEITOS INDESEJÁVEIS</p> <p>Efeitos secundários muito comuns: infecções, febre, anorexia e perturbações do apetite, depressão e insónia, dor de cabeça, alterações de visão, zumbido nos ouvidos, palpitações, hipertensão e rubor, falta de ar, tosse, diarreia, náuseas, vômitos, erupção cutânea e eczema, dores musculares e fadiga, perda ou ganho de peso, nódos negros</p> <p>Deve informar o seu médico imediatamente caso apresente aumento ou perda de peso rapidamente, sinais de infecção (febre, arrepios graves, dor de garganta, ...), hemorragias, formação de nódos negros sem que se tenha magoado ou <u>difícil</u> em respirar.</p> <p>Se tiver quaisquer efeitos secundários incluindo possíveis efeitos secundários não mencionados neste folheto, fale o seu médico.</p> |
| <p>CUIDADOS GERAIS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não deixar de tomar o medicamento sem consultar o médico, mesmo que se esteja a sentir bem. - Se for hospitalizado, informe o pessoal médico de que está a tomar este medicamento. - Tenha precaução na condução ou utilização de máquinas se com o medicamento sentir tonturas, dor de cabeça, fadiga ou náuseas. | <p>No final do tratamento devolva aos Serviços Farmacêuticos os medicamentos que tenham sobrado.</p> |

Em caso de dúvida contactar os Serviços Farmacêuticos.

Tel. 275330000 Ext.11909

Data de revisão deste folheto:

Fonte da Informação: Resumo das Características do Medicamento

Anexo XVIII - Requisição de estupefacientes e psicotrópicos (modelo nº 1509 da INCM)

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

N.º

Serviços Farmacêuticos
do

Código

SERVIÇO
SALA

| Medicamento (D.C.I.) | Forma Farmacêutica | Dosagem | Código |
|----------------------|--------------------|---------|--------|
| | | | |

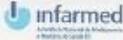
| Nome do Doente | Cama/ Processo | Quantidade Pedida Ou Prescrita | Enfermeiro que administra o Medicamento | | Quantidade Fornecida | Observações |
|----------------|-------------------|-----------------------------------|--|------|-------------------------|-------------|
| | | | Rubrica | Data | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | Total | | | Total | |

| | | |
|--|--|-----------------------------------|
| Assinatura legível do director de serviço ou legal substituto | Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto. | Entregue por (ass. Legível) _____ |
| Data ___/___/___ N.º Mec. _____ | Data ___/___/___ N.º Mec. _____ | N.º Mec. _____ Data ___/___/___ |
| | | Recebido por (ass. Legível) _____ |
| | | _____ |
| | | N.º Mec. _____ Data ___/___/___ |

Anexo XIX - Impresso para notificação de reações adversas a medicamentos do Sistema Nacional de Farmacovigilância



SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA
Notificação de Reacções Adversas a Medicamentos



Notifique sempre que suspeitar de uma reacção adversa

Confidencial

A. Reacção adversa a medicamento (RAM)

| Descrição | Data início ¹ | Data fim | Duração RAM se < 1 dia |
|-----------|--------------------------|----------|------------------------|
| | | | h min |

Considera a reacção adversa (ou o caso, se mais do que uma reacção)² grave? Sim Não

Se sim, porque considera grave?

Resultou em morte Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.)

Colocou a vida em risco Causou anomalias congénitas

Motivou ou prolongou internamento Outra³ (especifique em F.)

Tratamento da reacção adversa: _____

B. Medicamento(s) suspeito(s)

| # | Nome de marca | Lote | Dose diária | Via adm. | Indicação terapêutica | Data início | Data fim |
|----|---------------|------|-------------|----------|-----------------------|-------------|----------|
| #1 | | | | | | | |
| #2 | | | | | | | |

O medicamento foi suspenso devido à reacção A reacção melhorou após suspensão Ou manteve-se

Houve redução da posologia (especifique em F.) Suspeita de interacção⁴ entre medicamentos (especif. em F.)

O mesmo fármaco foi reintroduzido Ocorreu reacção adversa idêntica quando da reintrodução

São conhecidas reacções anteriores ao mesmo fármaco São conhecidas reacções anteriores a outros fármacos

Considera a relação causal: Definitiva (certa) Provável Possível Improvável

C. Medicamentos concomitantes, incluindo auto-medicação (e outro tipo de produtos)

| # | Nome de marca | Dose diária | Via adm. | Indicação terapêutica | Data início | Data fim |
|----|---------------|-------------|----------|-----------------------|-------------|----------|
| #3 | | | | | | |
| #4 | | | | | | |
| #5 | | | | | | |
| #6 | | | | | | |
| #7 | | | | | | |

D. Doente

Iniciais do nome _____ Feminino Masculino Peso _____ Kg Altura _____ cm

Data de nascimento ____/____/____ Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s) _____

Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)?

Cura Em recuperação Persiste sem recuperação Morte sem relação com a reacção

Cura com sequelas Desconhecida Morte com possível relação com a reacção

E. Profissional de saúde

Nome _____

Profissão _____ Especialidade _____

Local de trabalho _____

Contactos⁵: Telefone/Telemóvel _____ e-mail _____

Data ____/____/____ Assinatura _____

Mod. W-PV-01/02 v.s.f.f.

Anexo XX - Constituição e funções da Comissão de Farmácia e Terapêutica (Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso)

De acordo com o Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003, "A comissão de farmácia e terapêutica é constituída no máximo por seis membros, sendo metade deles médicos e metade farmacêuticos" e "é presidida pelo diretor clínico do hospital ou por um dos seus adjuntos, sendo os restantes médicos nomeados pelo diretor clínico do hospital e os farmacêuticos pelo diretor dos serviços farmacêuticos, de entre os médicos e farmacêuticos do quadro do hospital. Considerando o artigo 2º do mesmo despacho, "Compete à comissão de farmácia e terapêutica:

- a) *Atuar como um órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os serviços farmacêuticos;*
- b) *Elaborar as adendas privativas de aditamento ou exclusão ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos;*
- c) Emitir pareceres e relatórios, acerca de todos os medicamentos a incluir ou a excluir no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, que serão enviados trimestralmente ao INFARMED;
- d) Velar pelo cumprimento do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e suas adendas;
- e) Pronunciar-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes, quando solicitado pelo seu presidente e sem quebra das normas deontológicas;
- f) Apreciar com cada serviço hospitalar os custos da terapêutica que periodicamente lhe são submetidas, após emissão de parecer obrigatório pelo diretor dos serviços farmacêuticos do hospital;
- g) Elaborar, observando parecer de custos, a emitir pelo diretor dos serviços farmacêuticos, a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos serviços de ação médica;
- h) Propor o que tiver por conveniente dentro das matérias da sua competência."

Anexo XXI - Constituição e funções da Comissão de Controlo de Infeção (Circular Normativa N.º: 18/DSQC/DSC: Comissões de Controlo de Infeção. Direcção-Geral da Saúde)

De acordo com a circular normativa N.º: 18/DSQC/D, "a CCI deve integrar na sua composição: um núcleo executivo, um núcleo de apoio técnico e um consultivo e um núcleo de membros dinamizadores ou elos de ligação. Os profissionais a integrar estes núcleos são nomeados pelo Órgão de Gestão da unidade de saúde, de entre aqueles que manifestem competências, sensibilidade e interesse por esta temática."

De acordo com o mesmo documento, "compete aos Órgãos de Gestão, através da CCI, cumprir as estratégias consignadas no PNCI (Programa Nacional de Controlo de Infeção), designadamente:

- a) *Elaborar o Plano Operacional de Prevenção e Controlo de Infeção e implementar um sistema de avaliação das ações empreendidas;*
- b) *Implementar políticas e procedimentos de prevenção e controlo da infeção, e monitoriza-las através de auditorias periódicas. Proceder à revisão trienal das normas e sempre que surjam níveis de evidência que o justifiquem;*
- c) *Conduzir a vigilância epidemiológica (VE) de acordo com os programas preconizados pelo PNCI e as necessidades das unidades de saúde;*
- d) *Investigar, controlar e notificar surtos de infeção, visando a sua efetiva prevenção;*
- e) *Monitorizar os riscos de infeção associados a novas tecnologias, dispositivos, produtos e procedimentos;*
- f) *Colaborar com o serviço de aprovisionamento na definição de características de material e equipamento clínico e não clínico com implicações no controlo e prevenção das Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde;*
- g) *Proceder, em articulação com os serviços de Higiene, Segurança e Saúde no Trabalho e de Gestão de Risco, a avaliação do risco biológico em cada serviço e desenvolver recomendações específicas, quando indicado;*
- h) *Participar no planeamento e acompanhamento da execução de obras a fim de garantir a adequação a prevenção das Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde;*
- i) *Participar no desenvolvimento e monitorização de programas de formação, campanhas e outras ações e estratégias de sensibilização;*
- j) *Participar e apoiar os programas de investigação relacionados com as Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde, a nível nacional e internacional."*

Anexo XXII - Constituição e funções da Comissão de Ética para Saúde (Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de maio. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso)

De acordo com o 2º Artigo do Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de maio, "as CES tem uma composição multidisciplinar e são constituídas por sete membros, designados de entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos, juristas, teólogos, psicólogos, sociólogos ou profissionais de outras áreas das ciências sociais e humanas. As CES, sempre que considerem necessário, podem solicitar o apoio de outros técnicos ou peritos."

De acordo com o artigo 6º Artigo do mesmo documento, "compete às CES:

- a) Zelar, no âmbito do funcionamento da instituição ou serviço de saúde respetivo, pela salvaguarda da dignidade e integridade humanas;
- b) Emitir, por sua iniciativa ou por solicitação, pareceres sobre questões éticas no domínio das atividades da instituição ou serviço de saúde respetivo;
- c) Pronunciar-se sobre os protocolos de investigação científica, nomeadamente os que se refiram a ensaios de diagnóstico ou terapêutica e técnicas experimentais que envolvem seres humanos e seus produtos biológicos, celebrados no âmbito da instituição ou serviço de saúde respetivo;
- d) Pronunciar-se sobre os pedidos de autorização para a realização de ensaios clínicos da instituição ou serviço de saúde respetivo e fiscalizar a sua execução, em especial no que respeita aos aspetos éticos e a segurança e integridade dos sujeitos do ensaio clínico;
- e) Pronunciar-se sobre a suspensão ou revogação da autorização para a realização de ensaios clínicos na instituição ou serviço de saúde respetivo;
- f) Reconhecer a qualificação científica adequada para a realização de ensaios clínicos, relativamente aos médicos da instituição ou serviço de saúde respetivo;
- g) Promover a divulgação dos princípios gerais da bioética pelos meios julgados adequados, designadamente através de estudos, pareceres ou outros documentos, no âmbito dos profissionais de saúde da instituição ou serviço de saúde respetivo.
- h) No exercício das suas competências, as CES deverão ponderar, em particular, o estabelecido na lei, nos códigos deontológicos e nas declarações e diretrizes internacionais existentes sobre as matérias a apreciar."

Anexo XXIII - Objetivos e indicadores de qualidade adotados pelos SFH do CHCB

| Processo | Indicador (I) / Objetivo (O) de qualidade |
|--|--|
| Geral | (O) Aumentar o número de comunicações (oral e poster) |
| | (I) Avaliar a satisfação dos colaboradores |
| | (I) Avaliar a satisfação dos clientes internos |
| | (I) Controlo da satisfação dos utentes de ambulatório |
| | (O) Aumentar o registo de intervenções farmacêuticas |
| Aquisição | (O) Diminuir o número de pedidos urgentes |
| | (I) Monitorizar o número de roturas de medicamentos |
| Conferência e armazenamento | (O) Diminuir o número de não Conformidade na entrada de medicamentos |
| | (I) Diminuir o número de regularizações efetuadas no armazém 10 |
| | (I) Monitorizar o número de artigos, detetados em armazém, cuja validade termina dentro de 4 meses |
| | (O) Diminuir a taxa de abate de medicamentos |
| | (I) Monitorizar o número de não conformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos |
| Armazenamento e gestão de gases medicinais | (I) Monitorizar as não conformidades no armazenamento |
| Ensaio clínicos | (O) Monitorizar o controlo de stocks |
| | (I) Avaliar a adesão à terapêutica |
| Informação de medicamentos | (O) Aumentar o registo das informações cedidas |
| | (I) Contabilizar o tempo de resposta às questões (percentagem de respostas com demora superior a 30 minutos) |
| | (I) Monitorizar o número de publicações da <i>Newsletter</i> dos Serviços Farmacêuticos |
| Farmacotecnia | (I) Diminuir o número de regularizações efetuadas no armazém 13 e armazém 10 respeitantes à farmacotecnia |
| | (O) Melhorar o tempo de entrega e preparação de citotóxicos |
| | (I) Monitorizar o controlo microbiológico de superfície (citotóxicos e nutrição parentérica) |
| | (I) Monitorizar o controlo microbiológico de produto (citotóxicos e nutrição parentérica) |
| | (O) Controlo da qualidade dos manipulados |
| | (I) Monitorizar as não conformidades na receção e validação das matérias-primas detetadas pelo sector de farmacotecnia |
| | (I) Monitorizar as não conformidades na inserção de dados para carregamento |

| | |
|--------------------------------------|--|
| | (I) Monitorizar as não conformidades na manga |
| | (I) Monitorizar o número de discrepâncias de <i>stock</i> na FDS, no carregamento |
| | (I) Monitorizar as não conformidades na reembalagem |
| Distribuição por níveis | (I) Diminuir o número de reclamações na distribuição por níveis |
| | Monitorizar as visitas dos TDTs aos serviços clínicos com medicamentos para detetar e corrigir as não conformidades existentes nos stocks de apoio |
| Distribuição/Ambulatório | (I) Aumentar o número de folhetos informativos para fornecer ao doente aquando da dispensa |
| | (I) Monitorizar o número de erros na dispensa (medicamento e dosagem) - só aplicável a doentes de ambulatório |
| | (I) Monitorizar a correta imputação aos centros de custo |
| | (O) Diminuir o número de regularizações efetuadas no armazém 20 |
| Distribuição /Estupefacientes | (I) Monitorizar o número de não conformidades na contagem de estupefacientes |
| | (I) Monitorizar o controlo mensal de estupefacientes nos serviços clínicos |
| | (I) Monitorizar o encerramento mensal dos registos referentes às requisições de estupefacientes (Secretariado) |
| Distribuição /Hemoderivados | Aumentar o número de circuitos encerrados nos serviços Cirurgia 1, Medicina 1, Medicina 2, Especialidades Cirúrgicas, Bloco Operatório, Urgência -não aplicável a doentes em ambulatório |
| | Encerrar 10 circuitos de hemoderivados aleatórios nos restantes serviços -não aplicável a doentes em ambulatório |
| | (I) Monitorizar a devolução de hemoderivados nas 24 horas |
| Distribuição /Dose unitária | (I) Garantir o cumprimento do horário de entrega |
| | (I) Diminuir o número de regularizações efetuadas no armazém 12 |
| | (O) Diminuir o número de erros de medicação distribuída em dose unitária |
| | (I) Monitorizar o número de não conformidades no armazenamento no armazém 12 |
| Farmacocinética | (O) Aumentar a percentagem de propostas aceites |
| Farmacovigilância e Farmácia Clínica | (O) Aumentar o acompanhamento das terapêuticas e a interligação com os serviços |
| | (I) Monitorizar o número de visitas efetuadas aos serviços sem visita clínica organizada |
| | (I) Monitorizar o número de fármacos incluídos em farmacovigilância ativa |