



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Quantificação de melatonina em cinco variedades
de cereja da Cova da Beira**
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Inês da Silveira Henriques

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

Orientadora: Prof^a. Doutora Ana Paula Duarte
Co-orientadora: Prof^a. Doutora Maria Eugenia Gallardo

Covilhã, outubro de 2015

Dedicatória

À minha mãe

À minha avó

À Rita

À Margarida

Ao meu pai

À minha família

À minha orientadora

À minha co-orientadora

Aos meus amigos

Agradecimentos

Quero expressar o meu agradecimento a todos os que me apoiaram e às entidades que tornaram possível a elaboração deste trabalho final.

Ao Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Faculdade Ciências da Saúde, agradeço a disponibilidade de utilização das instalações e equipamentos sem os quais não seria possível realizar o meu trabalho de investigação.

Agradeço ao Centro Hospitalar do Médio Tejo, E.P.E. e à Farmácia Ribeiro dos Santos a possibilidade de realização dos meus estágios e o excelente acolhimento.

Um agradecimento muito especial à Professora Doutora Ana Paula Duarte, orientadora, e à Professora Doutora Maria Eugenia Gallardo, co-orientadora, do meu trabalho de investigação, e às minhas supervisoras Dra. Carla Oliveira do Centro Hospitalar do Médio Tejo E.P.E. e Dra. Ana Maria Ribeiro dos Santos da Farmácia Ribeiro dos Santos.

Não posso deixar de agradecer também a todo o pessoal técnico da Farmácia Ribeiro dos Santos pelo carinho e apoio que me deram durante o meu período de estágio.

Um grande e sincero obrigada ao Ângelo Luís, à Catarina Santos e ao Tiago Rosado que me ajudaram e apoiaram no decurso do meu trabalho experimental, porque sem eles não tinha sido possível. Não esquecendo ainda de agradecer a ajuda imprescindível do Augusto Pedro.

Agradeço à Diana que me apoiou ao longo do meu percurso académico e até durante as minhas noites de trabalho experimental.

O meu agradecimento também muito especial à minha mãe e às minhas irmãs que aguentaram todo o meu “stress” e que me ergueram, e incentivaram quando eu estava em baixo, nunca deixando de acreditar em mim.

Por último, a todos os familiares e amigos, que direta ou indiretamente, contribuíram para que este trabalho final se elaborasse da melhor forma, um muito obrigada.

Resumo

A presente dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas encontra-se dividida em três capítulos, sendo o Capítulo I referente à componente de investigação, e o Capítulo II e III relativos à experiência profissionalizante na vertente hospitalar e comunitária, respetivamente.

O Capítulo I refere-se à componente de investigação, tendo-se desenvolvido um método analítico específico para a quantificação de melatonina em cinco variedades de cereja da Cova da Beira: Burlat, Saco, Summit, Sunburst e Sweetheart. Para tal, foi necessário realizar uma etapa de extração da amostra, na qual se obtiveram extratos metanólicos secos das cinco variedades de cereja. Estes extratos sofreram posteriormente uma extração em fase sólida (do inglês *SPE*), utilizando-se cartuchos de extração Oasis[®] HLB (do inglês *Hydrophilic-Lipophilic-Balanced*), de forma a minimizar o número de interferentes e a maximizar o processo de extração do analito de interesse. Por fim, as amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detetor eletroquímico coulométrico. Este método analítico foi validado tendo em conta os critérios de aceitação das *guidelines* internacionais de validação de métodos analíticos (*Food and Drug Administration* e *International Conference on Harmonisation*). O processo de validação incluiu vários parâmetros fundamentais, tais como, seletividade, curva de calibração e linearidade, limite de deteção e quantificação, precisão e exatidão, recuperação e efeito *carryover*. O método desenvolvido mostrou ser linear na gama de concentração de 0,025 - 4,0 µg/mL com um valor de coeficiente de determinação próximo de 1 (0,9974 ± 0,0016). Relativamente à recuperação com SPE, os valores obtidos variaram entre 61,42 e 75,26%. Todos os parâmetros analisados cumpriram os critérios de aceitação estabelecidos pelas *guidelines* internacionais. As concentrações de melatonina determinadas nas cinco variedades de cereja estão compreendidas no intervalo de 11,36 a 27,62 ng/g de cereja fresca, sendo a maior concentração encontrada na variedade Burlat e a menor na variedade Summit.

No Capítulo II descreve-se o estágio curricular em farmácia hospitalar realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Médio Tejo, E.P.E.. Este estágio teve a duração de oito semanas e decorreu entre o dia 26 de janeiro de 2015 e o dia 21 de março de 2015, sob orientação da Dra. Carla Oliveira e restante equipa. Neste capítulo estão descritas as atividades desenvolvidas e as competências adquiridas ao longo do estágio nas diversas áreas dos serviços farmacêuticos, as quais são fundamentais tanto como aluna como futura farmacêutica.

O Capítulo III aborda a experiência profissional adquirida na vertente de farmácia comunitária, que se realizou na Farmácia Ribeiro dos Santos, na cidade de Tomar. Este estágio decorreu entre o dia 23 de março de 2015 e o dia 12 de junho de 2015, tendo a duração de doze semanas, sob orientação da Dra. Ana Maria Ribeiro dos Santos e da sua

excelente equipa. Durante o período de estágio, foram vários os conhecimentos e competências adquiridos, sendo estes descritos de forma sucinta neste capítulo.

Considero que as três vertentes abordadas nesta dissertação (investigação, farmácia hospitalar e farmácia comunitária) são imprescindíveis tanto para o meu percurso académico como para o meu futuro profissional.

Palavras-chave

Farmácia hospitalar, Farmácia comunitária, Melatonina, Cereja, SPE, HPLC-ED

Abstract

The present dissertation for obtaining the master's degree in pharmaceutical sciences is divided into three chapters. The first chapter concerns the research component, while Chapter II and III concern with the vocational experience in hospital pharmacy and community pharmacy, respectively.

Chapter I refer to the research component. It was developed a specific analytical method for the quantification of melatonin in five cultivars of cherries of *Cova da Beira* region: Burlat, Saco, Summit, Sunburst and Sweetheart. For this purpose, it was necessary to conduct a sample extraction step, to obtain methanolic dry extracts of the five cultivars of cherries. These extracts were subsequently subjected to a solid phase extraction (SPE), using Oasis[®] HLB extraction cartridges (Hydrophilic-Lipofilic-Balanced), in order to minimize the number of interferences and maximize the extraction process of the analyte of interest. Finally, the samples were analyzed by high-performance liquid chromatography coupled to a coulometric electrochemical detector. This analytical method was fully validated according to the guiding principles of the Food and Drug Administration (FDA) and International Conference on Harmonization (ICH). The validation process included several basic parameters, such as selectivity, calibration and linearity, detection and quantification limit, precision and accuracy, recovery and carryover effect. The method proved to be linear in the concentration range of 0.025 - 4.0 µg/mL with a correlation coefficient of about 1 (0.9974 ± 0.0016). Relatively to the recovery with SPE, the values obtained ranged from 61.42% to 75.26%. All the analyzed parameters fulfilled the acceptance criteria established by the international guidelines. Melatonin concentrations determined in the five cherry cultivars were in the range of 11.36 to 27.62 ng/g of fresh cherry, being the highest concentration found in the Burlat cultivar and the lowest one in the Summit cultivar.

Chapter II describes the curricular internship in a hospital pharmacy of the pharmaceutical services of the *Centro Hospitalar do Médio Tejo, E.P.E.*. This internship lasted eight weeks and ran from January 26, 2015 to March 21, 2015, under the guidance of Dr. Carla Oliveira and team. This chapter describes the activities and skills acquired during the internship in the various areas of the pharmaceutical services, which are fundamental both as a student and as a future pharmacist.

Chapter III deals with the professional experience acquired at a community pharmacy, *Farmácia Ribeiro dos Santos* in the city of Tomar. This internship took place between 23 March 2015 and 12 June 2015, having a duration of 12 weeks, under the guidance of Dr. Ana Maria Ribeiro dos Santos and her excellent team. During this period, several skills and knowledge were acquired, and they are described briefly in this chapter.

The three components addressed in this dissertation (research, hospital pharmacy and community pharmacy) are indispensable for both my academic and for my professional future.

Keywords

Hospital pharmacy, Community pharmacy, Melatonin, Cherry, SPE, HPLC-ED

Índice

Capítulo I - Quantificação de melatonina em cinco variedades de cereja da Cova da Beira	1
1. Introdução	1
1.1. Cereja	2
1.1.1. Constituintes químicos da cereja	3
1.1.2. Propriedades biológicas da cereja	4
1.2. Melatonina	7
1.2.1. Biossíntese	7
1.2.2. Propriedades biológicas	8
1.3. Técnicas analíticas, de extração e de preparação da amostra	9
1.3.1. Extração de compostos bioativos da amostra vegetal	9
1.3.2. Técnicas de preparação da amostra	10
1.3.2.1. Extração em fase sólida	11
1.3.3. Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detetor eletroquímico coulométrico	13
2. Objetivo	15
3. Material e métodos	15
3.1. Reagentes e padrões analíticos	15
3.2. Instrumentação	15
3.3. Amostras de cerejas	16
3.4. Extração da amostra com solvente	16
3.5. Técnica de preparação da amostra	17
3.6. Preparação de soluções	17
3.6.1. Soluções de padrões analíticos	17
3.6.2. Outras soluções	18
3.7. Sistema cromatográfico e de detecção	18
3.8. Condições cromatográficas	19
4. Resultados e discussão	19
4.1. Otimização do método analítico	19
4.1.1. Otimização dos parâmetros cromatográficos	19
4.1.2. Seleção do cartucho de extração	20
4.1.3. Otimização do processo de extração da amostra com solvente	21
4.1.4. Otimização do processo de preparação da amostra	23
4.2. Validação do método analítico	24
4.2.1. Seletividade	24
4.2.2. Curva de calibração e linearidade	24
4.2.3. Limite de detecção e quantificação	26

4.2.4. Precisão e exatidão	27
4.2.5. Recuperação	29
4.2.6. Efeito <i>carryover</i> (Arrastamento)	29
4.3. Quantificação da melatonina nas cerejas - Aplicação do método a amostras reais	30
5. Conclusão	32
6. Referências Bibliográficas	32
Capítulo II - Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar	36
1. Introdução	36
2. Logística nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares	37
2.1. Seleção e aquisição de produtos farmacêuticos	37
2.2. Receção de produtos farmacêuticos	40
2.3. Armazenamento de produtos farmacêuticos	41
2.3.1. Instalações e suas características gerais	41
2.3.2. Controlo de <i>stocks</i> e prazos de validade	42
2.3.3. Identificação e individualização de medicamentos	43
3. Distribuição	44
3.1. Distribuição em regime de internamento	45
3.1.1. Distribuição individual diária em dose unitária	45
3.1.2. Distribuição por reposição de <i>stocks</i> nivelados	47
3.2. Distribuição em regime de ambulatório	48
3.2.1. Dispensa de medicamentos	49
3.2.2. Outras atividades de ambulatório	52
4. Circuitos específicos de determinados medicamentos	52
4.1. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	52
4.2. Medicamentos hemoderivados	54
4.3. Gases medicinais	55
5. Farmacotecnia	56
5.1. Preparação de manipulados não estéreis	57
5.2. Preparação de manipulados estéreis	58
5.2.1. Preparação de manipulados citotóxicos e biológicos	60
6. Farmácia Clínica, Farmacovigilância e Farmacocinética	62
6.1. Farmácia Clínica	62
6.1.1. Informação sobre medicamentos	62
6.1.2. Acompanhamento de visitas médicas	63
6.1.3. Seguimento farmacoterapêutico	63
6.2. Farmacovigilância	63
6.3. Farmacocinética	64
7. Ensaio clínicos	64

8. Qualidade nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares	65
9. Comissões técnicas do Centro Hospitalar do Médio Tejo	65
9.1. Comissão de Farmácia e Terapêutica	66
9.2. Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos	66
9.3. Comissão de Ética	67
9.4. Comissão de Humanização e Qualidade dos Serviços	67
10. Outras atividades pedagógicas	67
10.1. Sessões clínicas	67
10.2. Formação contínua do farmacêutico hospitalar	67
11. Conclusão	67
12. Referências Bibliográficas	68
Capítulo III - Relatório de estágio em Farmácia Comunitária	70
1. Introdução	70
2. Organização da Farmácia	71
2.1. Caracterização geral e horário de funcionamento	71
2.2. Instalações e equipamentos	72
2.3. Recursos humanos	73
2.4. Informação e documentação científica	74
3. Aprovisionamento e armazenamento	75
3.1. Seleção e aquisição de medicamentos e produtos de saúde	75
3.2. Receção de encomendas	76
3.3. Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde	77
3.4. Devoluções	79
3.5. Controlo de prazos de validade	79
4. Dispensa de medicamentos	79
4.1. Medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica	80
4.1.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica	81
4.1.1.1. Validação da prescrição médica	82
4.1.1.2. Interpretação da prescrição médica	83
4.1.1.3. Dispensa do medicamento/produto prescrito	83
4.1.1.4. Aconselhamento do utente	84
4.1.1.5. Finalização do atendimento	84
4.1.1.6. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	86
4.1.2. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica	86
5. Dispensa de outros produtos de saúde	88
5.1. Produtos de dermocosmética e de higiene	89

5.2. Produtos dietéticos para alimentação especial e produtos dietéticos infantis	90
5.3. Fitoterapia, suplementos alimentares e nutracêuticos	91
5.4. Medicamentos e produtos homeopáticos	92
5.5. Medicamentos e produtos de uso veterinário	92
5.6. Dispositivos médicos	93
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	93
6.1. Cuidados farmacêuticos	94
6.1.1. Farmacovigilância	95
6.2. Tratamento de resíduos medicamentosos - VALORMED	95
7. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia	96
8. Preparação de medicamentos manipulados	97
8.1. Matérias-primas e material de laboratório	97
8.2. Manipulação	98
8.3. Regime de preços	98
9. Conferência de receituário e faturação	99
10. Conclusão	100
11. Referências Bibliográficas	101
Anexos	103
Anexo 1 - Cromatograma da solução padrão de melatonina a 0,1 µg/mL	104
Anexo 2 - Cromatograma do ácido cítrico a 25 µg/mL	104
Anexo 3 - Cromatograma do beta-caroteno a 25 µg/mL	104
Anexo 4 - Cromatograma da catequina a 25 µg/mL	105
Anexo 5 - Cromatograma da epicatequina a 25 µg/mL	105
Anexo 6 - Cromatograma da glucose a 25 µg/mL	105
Anexo 7 - Cromatograma da quercetina a 25 µg/mL	106
Anexo 8 - Cromatograma da sacarose a 25 µg/mL	106
Anexo 9 - Cromatograma do sorbitol a 25 µg/mL	106
Anexo 10 - Patologias cuja terapêutica é de dispensa exclusiva em farmácia hospitalar	107
Anexo 11 - Requisição para aquisição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos - Anexo VII	111
Anexo 12 - Registo de movimento de entradas e saídas de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos - Anexo IV	112
Anexo 13 - Requisição para reposição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos - Anexo X	113
Anexo 14 - Requisição de medicamentos hemoderivados	114
Anexo 15 - Ficha de notificação de reações adversas ao medicamento do Sistema Nacional de Farmacovigilância	116

Anexo 16 - Competências exclusivas do diretor técnico	118
Anexo 17 - Exemplo de uma fatura de um fornecedor	119
Anexo 18 - Exemplo de uma requisição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	120
Anexo 19 - Exemplo de uma nota de devolução a um fornecedor	121
Anexo 20 - Exemplo de uma nota de crédito	122
Anexo 21 - Exemplo de uma receita médica eletrônica materializada	123
Anexo 22 - Exemplo de uma receita médica manual	124
Anexo 23 - Diplomas legais de patologias compartilhadas em farmácia comunitária	125
Anexo 24 - Exemplo de um documento de faturação impresso no verso de uma receita médica	127
Anexo 25 - Exemplo de um documento de registo da dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	128
Anexo 26 - Situações passíveis de automedicação	129
Anexo 27 - Listagem por categorias ou modos de apresentação de produtos dermocosméticos.	131
Anexo 28 - Exemplo de um boletim de análise de uma matéria-prima	132
Anexo 29 - Registo do movimento de matérias-primas	133
Anexo 30 - Ficha de preparação de manipulados	134
Anexo 31 - Tabela de cálculo do preço de venda ao público de medicamentos manipulados	138

Lista de Figuras

Figura 1 - Principais compostos fenólicos presentes na cereja, adaptado de McCune *et al.* [8].

Figura 2 - Estrutura da melatonina [24].

Figura 3 - Mecanismo de síntese da melatonina, adaptado de Tan *et al.* [16].

Figura 4 - Representação esquemática das etapas da extração por SPE, adaptado de Yi *et al.* [47].

Figura 5 - Cromatograma da melatonina ($t_R=15,783$ min) à concentração de $2,5 \mu\text{g/mL}$. O cromatograma A corresponde ao sinal da célula E1, no qual se quantifica a melatonina. O cromatograma B corresponde ao sinal da célula E2.

Figura 6 - Média e respetivo desvio padrão das áreas absolutas para cada um dos cartuchos de extração testados ($n=3$).

Figura 7 - Média e respetivo desvio padrão das áreas absolutas para cada uma das técnicas extrativas da amostra testadas ($n=3$).

Figura 8 - Média e respetivo desvio padrão das áreas absolutas para cada um dos procedimentos de extração analisados ($n=4$).

Figura 9 - Cromatograma da fase móvel injetada após determinação do calibrador à concentração mais alta.

Figura 10 - Cromatograma correspondente à amostra de cereja da variedade Burlat ($0,150 \pm 0,009 \mu\text{g/mL}$).

Figura 11 - Esquema representativo das várias etapas da dispensa de medicamentos/produtos mediante a apresentação de uma receita médica.

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Condições cromatográficas aplicadas à proposta de Oppolzer *et al.* [51] e de Almeida *et al.* [28].

Tabela 2 - Procedimento de extração por SPE para os cartuchos Strata[®]-X e Oasis[®] HLB.

Tabela 3 - Rendimento de extração, em percentagem (%), e respetivo desvio padrão para as duas variedades de cereja utilizadas, aplicando as duas técnicas extrativas A e B.

Tabela 4 - Passos de lavagem e de eluição dos seis procedimentos de extração analisados.

Tabela 5 - Resumo dos resultados da linearidade para os dias de validação (n=5).

Tabela 6 - Limites de deteção e quantificação da melatonina.

Tabela 7 - Precisão inter-dia e exatidão (n=5).

Tabela 8 - Precisão intra-dia e exatidão (n=6).

Tabela 9 - Precisão intermédia e exatidão (n=3) durante os cinco dias de validação.

Tabela 10 - Média da recuperação, em percentagem (%), obtida para as três concentrações (n=3).

Tabela 11 - Rendimento de extração relativo à cereja liofilizada e quantificação da melatonina nas cinco variedades de cereja da Cova da Beira.

Lista de Equações

Equação 1 - Rendimento de extração

Equação 2 - Equação de regressão linear

Equação 3 - Erro relativo médio ou BIAS

Equação 4 - Coeficiente de variação

Equação 5 - Recuperação

Lista de Acrónimos

AADC	Descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos
AANAT	Arilalquilamina N-acetiltransferase
AAV	Armazém avançado
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistentes operacionais
AUE	Autorização de Utilização Especial
BIAS	Erro relativo médio
CA	Conselho de Administração
CE	Comissão de Ética
CFAL	Câmara de fluxo de ar laminar
CFALV	Câmara de fluxo de ar laminar vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHMT	Centro Hospitalar do Médio Tejo
CHQS	Comissão de Humanização e Qualidade dos Serviços
CV	Coeficiente de variação
DCI	Denominação comum internacional
DM	Dispositivo médico
DP	Desvio padrão
DT	Diretor técnico
ED	Detetor eletroquímico
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
ERM	Erro relativo médio
FD	Detetor de fluorescência
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEFO	<i>First expire, first out</i>
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FRS	Farmácia Ribeiro dos Santos
FTI	Formulário Terapêutico Interno
GCL-PPCIRA	Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos
GM	Gás medicinal
HIOMT	Hidroxindole-O-metiltransferase
HLB	Equilíbrio hidrofílico-lipofílico
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
HPLC-ED	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detetor eletroquímico
HPLC-FD	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detetor de fluorescência
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
INCM	Imprensa Nacional da Casa da Moeda
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
LLE	Extração líquido-líquido

LLOQ	Limite inferior de quantificação
LOD	Limite de deteção
MB	Medicamento biológico
MC	Medicamento citotóxico
MEP	Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos
MEPS	Microextração em seringa empacotada
MH	Medicamento hemoderivado
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
MUV	Medicamento de uso veterinário
NE	Nota de encomenda
NIF	Número de contribuinte
NO	Óxido nítrico
OSA	Octilsulfato de sódio
PCR	Proteína C-reativa
PRM	Problema relacionado com os medicamentos
PUV	Produto de uso veterinário
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
R ²	Coeficiente de determinação
RAM	Reação adversa medicamentosa
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SBSE	Extração por absorção sobre barra de agitação
SC	Serviço Clínico
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPDE	Extração dinâmica em fase sólida
SPE	Extração em fase sólida
SPME	Microextração em fase sólida
T5H	Triptofano 5-hidroxilase
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
tR	Tempo de retenção
TSS	Técnico Superior de Saúde
UCDM	Unidade de Curta Duração Médica
UP	Unidade de preparação
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo I - Quantificação de melatonina em cinco variedades de cereja da Cova da Beira

1. Introdução

A ingestão de vegetais e frutas está associada a uma menor incidência de doenças degenerativas, nomeadamente doença cardiovascular, diabetes, certos tipos de cancro [1] e aterosclerose [2]. Pensa-se que esta proteção se deve aos vários nutrientes presentes nestes alimentos, tais como, fibras, vitaminas e fitonutrientes [1].

Os vegetais e as frutas possuem na sua constituição fitoquímica, um elevado teor de compostos fenólicos, que são compostos bioativos [1]. Os compostos fenólicos podem ser classificados em duas grandes classes: os flavonoides que incluem vários tipos de compostos, nomeadamente as antocianinas, os flavan-3-óis e os flavonóis; e os ácidos fenólicos onde se incluem os ácidos hidroxicinâmicos e os ácidos hidroxibenzóicos (Figura 1) [2-5].

A natureza e a distribuição dos compostos fenólicos diferem nos vários tecidos vegetais e variam desde compostos simples, de baixo peso molecular e com um único anel aromático até taninos complexos [1]. Estes compostos estão normalmente envolvidos na defesa contra agentes patogénicos, radiação ultravioleta e doenças coronárias, apresentando ainda atividade antioxidante e antitumoral [1, 4]. Vários estudos, em modelos animais e em seres humanos, têm demonstrado que os compostos fenólicos apresentam uma ação protetora contra o *stress* oxidativo e contra os efeitos nocivos provocados pelos radicais livres. Estes efeitos nocivos causam alterações estruturais e funcionais a nível celular e participam em mecanismos moleculares de patologias crónicas humanas [1]. Existem evidências que sugerem uma forte correlação entre a concentração de compostos fenólicos e a atividade antioxidante das frutas [4, 6].

Os flavonoides são considerados os compostos polifenólicos naturais mais ubíquos, sendo constituintes importantes das frutas, vegetais e de muitas preparações à base de plantas. Existem evidências epidemiológicas que sugerem que os flavonoides, devido às propriedades antioxidantes e à capacidade de diminuir a produção de espécies reativas de oxigénio (do inglês *ROS*), são importantes agentes quimiopreventivos do cancro. A atividade antioxidante dos flavonoides dietéticos tem também sido associada à prevenção da aterosclerose. Além da atividade antioxidante, os flavonoides apresentam ainda atividade antimicrobiana, incluindo atividade antibacteriana, antifúngica e antimalária [7].

Entre a grande variedade de frutas disponível, a cereja é considerada uma importante fonte de compostos fenólicos [2, 3]. Contudo, esta tem na sua composição muitos outros compostos bioativos e nutrientes, os quais possuem múltiplas atividades biológicas relevantes [1, 8].

De entre os vários constituintes da cereja, a melatonina é um dos compostos que tem suscitado grande interesse para investigação devido aos potenciais benefícios que diversos estudos têm provado ter na saúde.

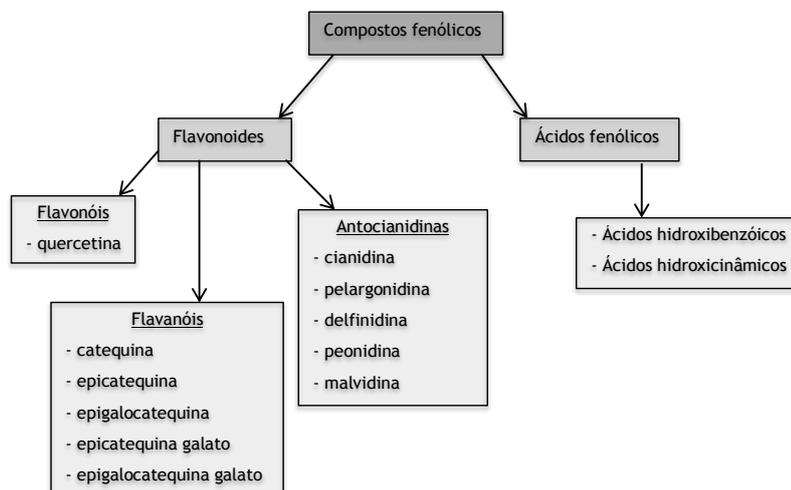


Figura 1 - Principais compostos fenólicos presentes na cereja, adaptado de McCune *et al.* [8].

1.1. Cereja

A cereja pertence à família *Rosaceae*, ao género *Prunus*, ao subgénero *Cerasus* e à espécie *Avium* [1, 8], e é uma das frutas mais comuns do clima temperado [4, 6, 9] devido à sua cor e sabor, mas também por causa da sua riqueza nutricional [5].

Esta fruta é considerada uma excelente fonte de vários nutrientes e fitoquímicos além de contribuir para uma dieta saudável [3, 6]. Na sua pele estão concentrados os compostos fenólicos, os quais contribuem para a qualidade sensorial e organolética, tais como cor, sabor e adstringência [1, 10]. Estes compostos apresentam ainda outras funções, tais como, sequestração de radicais, sinalização e defesa contra agentes patogénicos e contra ataques parasitários [11].

A presença destes compostos na cereja varia consideravelmente e parece ser influenciada por fatores ambientais e fatores pós-colheita, incluindo condições climáticas, grau de maturação do fruto, origem geográfica e armazenamento [5, 12]. Podem existir grandes diferenças nas quantidades destes compostos nas diversas variedades de cereja, o que significa que a atividade biológica e, por sua vez, os benefícios na saúde também podem diferir de forma notória [5].

A cereja é ainda uma fonte natural de melatonina, que apresenta várias atividades biológicas, podendo destacar-se a sua elevada atividade antioxidante e o seu papel na promoção de um ritmo circadiano saudável, promovendo assim padrões de sono saudáveis [8].

Alguns estudos têm demonstrado que o consumo de cereja está associado a uma redução do risco de cancro, da dor associada à artrite [13] e da inflamação, e proporciona proteção contra doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e inflamatórias [1, 6, 8].

Em Portugal, é na região da Beira Interior que se cultivam mais cerejas, denominadas por cerejas da Cova da Beira, são produzidas nas cidades do Fundão, Covilhã e Belmonte, e incluem variedades regionais e não regionais [5].

1.1.1. Constituintes químicos da cereja

A cereja é considerada um alimento nutricionalmente denso, que apresenta um valor calórico relativamente baixo. Este fruto é rico em fibras, antocianinas, quercetina, ácidos hidroxicinâmicos e melatonina [8]. Apresenta um elevado teor em açúcares simples e contém vitaminas hidrossolúveis (C, B) e lipossolúveis (A, E e K), alguns carotenoides, principalmente o beta-caroteno e em menor extensão a luteína e a zeaxantina. Esta fruta contém também minerais, tais como cálcio, magnésio, fósforo e potássio [1, 8].

Entre os ácidos hidroxicinâmicos presentes nas cerejas, os mais estudados são o ácido neoclorogénico e o ácido p-cumaroilquínico [1], sendo estes ácidos os mais abundantes nesta fruta [3].

Nas cerejas estão ainda presentes flavonóis, como por exemplo a rutina, e flavan-3-óis, tais como, a catequina e a epicatequina [1, 3, 9].

Açúcares

Os açúcares são os principais componentes das cerejas [3], predominando os monossacarídeos [14].

Em maior quantidade estão a glucose, a frutose, a sacarose e o sorbitol [9]. Vários estudos referem que a glucose é o açúcar mais abundante nas cerejas, seguida pela frutose, sorbitol e sacarose [3, 9].

No entanto, o sorbitol, apesar de estar presente em menor quantidade, apresenta mais efeitos benéficos do que os outros açúcares, nomeadamente no controlo da dieta e na saúde dentária, uma vez que reduz a ingestão calórica, e melhora ainda o sabor e a textura das frutas [3, 6].

Fibra

A fibra presente nas cerejas tem uma ação benéfica na saúde, uma vez que as dietas ricas em fibra estão associadas a um melhor controlo dos níveis séricos de glucose, a uma redução nos níveis de colesterol e a uma possível redução do consumo de energia. Mas, também, pode ter efeitos indiretos no controlo do peso devido aos seus efeitos sobre a saciedade [8].

Potássio

As cerejas são consideradas uma boa fonte de potássio na dieta, tendo este uma ação importante na redução do risco de acidente vascular cerebral e de hipertensão [8].

Ácidos hidroxicinâmicos

Os ácidos hidroxicinâmicos são considerados uma das principais classes de compostos fenólicos presentes nas cerejas, correspondendo a cerca de 40% do total. Estudos *in vitro* demonstraram que estes compostos apresentam vários efeitos benéficos na saúde devido à sua potente ação antioxidante, à sua capacidade para inibir a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (do inglês *LDL*) e às suas propriedades quimiopreventivas (ex.: efeitos inibitórios no desenvolvimento de tumores, capacidade de impedir a formação de compostos mutagênicos como as nitrosaminas) [8].

Flavonoides

Os glucósidos hidrossolúveis das antocianidinas são designados por antocianinas, as quais estão presentes em quantidades substanciais na cereja [8], variando a sua concentração entre as diferentes variedades de cereja [4]. Estas pertencem à classe dos flavonoides e são consideradas um dos compostos fenólicos mais abundantes nas cerejas [3], são elas as responsáveis pela cor vermelha das cerejas frescas [4, 5, 8].

As antocianinas apresentam efeitos benéficos na saúde, estando associadas a várias funções vasculares *in vivo*, como a agregação plaquetária, e têm demonstrado ainda a capacidade para sequestrarem os radicais peróxido intracelulares [4].

É importante realçar que as cerejas são particularmente ricas em antocianina cianidina, que corresponde a mais de 90% da quantidade total em antocianinas. Relativamente à cianidina, alguns estudos comprovaram que esta possui propriedades antioxidantes importantes, e um potencial para inibir o crescimento tumoral, para atenuar as doenças cardiovasculares e para retardar o processo de envelhecimento [8].

As cerejas contêm ainda quercetina, um flavonol que pertence à classe dos bioflavonoides [8]. Os flavonóis são pigmentos amarelos que protegem da luz ultravioleta e captam os radicais livres [11].

Deste modo, a quercetina atua como um sequestrador de radicais livres, reduzindo, portanto, os níveis de ROS, tais como peróxido de hidrogénio e anião superóxido, que estão associados a doenças crónicas como o cancro e as doenças cardiovasculares [8].

Alguns estudos demonstraram que elevadas doses de quercetina (10-100 μM) conseguem diminuir a concentração de malondialdeído, um biomarcador de peroxidação lipídica. Contudo, é importante salientar que a quantidade de quercetina presente nas cerejas é insuficiente para se observar qualquer efeito significativo no *stress* oxidativo ou nos biomarcadores inflamatórios, mas quando está associada a outros compostos anti-inflamatórios ou antioxidantes, observa-se uma modulação nestes biomarcadores [8].

1.1.2. Propriedades biológicas da cereja

A cereja contém diversos polifenóis e outros compostos que lhe conferem propriedades biológicas, nomeadamente atividade antioxidante, anti-inflamatória e anticancerígena [1, 6,

8]. Assim, a cereja pode apresentar efeitos benéficos em várias patologias, tais como, doenças cardiovasculares, diabetes e Alzheimer [1, 8].

Atividade antioxidante

A atividade antioxidante da cereja tem sido amplamente investigada, sendo as antocianinas os compostos bioativos mais estudados. Entre as antocianinas estudadas, aquela que apresentou maior atividade antioxidante foi a cianidina 3-glucosídeo [1].

Alguns estudos têm demonstrado que as cerejas são capazes de inibir a oxidação das LDL [1, 15].

Além das antocianinas, outros compostos fenólicos, nomeadamente os ácidos fenólicos, podem também contribuir para a atividade antioxidante total da cereja [1, 9].

Um estudo realizado por Usenik *et al.* sugere que a atividade antioxidante da cereja não está apenas relacionada com os compostos fenólicos ou antocianinas, dependendo esta também de outros compostos [9]. Sendo a melatonina um constituinte da cereja e um forte antioxidante [16], esta poderá contribuir para a atividade antioxidante total da cereja.

Os nutrientes e os compostos bioativos que contribuem para a atividade antioxidante da cereja podem diferir significativamente de variedade para variedade, variando, por sua vez, a atividade antioxidante [8]. Pode concluir-se que a atividade antioxidante da cereja depende do seu genótipo, sendo ainda influenciada pelas condições climáticas [9].

Atividade anti-inflamatória

Sabe-se que a inflamação é um potencial fator de risco para uma vasta gama de doenças crónicas, como o cancro, a obesidade, a artrite e as doenças cardiovasculares [8, 17].

Vários estudos demonstraram que a ingestão de cerejas (280 g/dia), durante vinte e oito dias, em indivíduos saudáveis, inibe as vias inflamatórias, ocorrendo um decréscimo nos níveis séricos da proteína C-reativa (PCR) e do óxido nítrico (do inglês NO) [1, 18]. Níveis séricos de PCR elevados são um dos indicadores mais importantes de inflamação, sendo um fator de risco significativo para as doenças cardiovasculares [1].

O aumento da produção de NO contribui para o *stress* oxidativo e para a lesão tecidual, sendo que um aumento das suas concentrações séricas está envolvido em diversas doenças inflamatórias, incluindo lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide e osteoartrite [1].

Alguns estudos *in vitro* têm demonstrado que as antocianinas são capazes de inibir a produção de NO e de outros fatores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral-alfa nos macrófagos ativados. Assim, foi sugerido que as antocianinas são as principais responsáveis pelas propriedades anti-inflamatórias das cerejas [1].

As propriedades anti-inflamatórias dos compostos fenólicos presentes nas cerejas podem também dever-se à inibição da atividade da enzima ciclooxigenase II [1, 8, 18]. Esta enzima é responsável pela resposta inflamatória, e desempenha um papel muito importante em processos, tais como inflamação, carcinogénese, apoptose, proliferação celular e angiogénese [1, 8].

Ao longo das últimas décadas, tem-se investigado o papel das cerejas na prevenção e na gestão da gota. Pequenos estudos em animais e seres humanos saudáveis têm demonstrado que o consumo de cereja diminui os níveis séricos de ácido úrico [19]. Contudo, acredita-se que a inibição das vias inflamatórias é o principal mecanismo molecular para explicar a relação entre o consumo de cerejas e o alívio da gota e da dor artrítica [1, 8].

Atividade anticancerígena

As cerejas têm na sua composição vários compostos que apresentam atividade anticancerígena, nomeadamente fibras, vitamina C, carotenoides e antocianinas. Contudo, a quantidade de fibras presente nas cerejas é insuficiente para influenciar o risco de cancro [8].

Alguns estudos *in vitro* demonstraram que as antocianinas, particularmente a cianidina, apresentam diversos efeitos anticancerígenos, sendo estas capazes de induzir a expressão de enzimas de destoxificação de fase II (glutathione redutase, glutathione peroxidase e NAD(P)H:quinone reductase) e de inibir a mutagénese provocada por toxinas ambientais e agentes carcinogénicos. As antocianinas induzem também a apoptose celular e reduzem a proliferação celular de células cancerígenas através da modulação de diferentes vias de transdução de sinal [1, 8].

Efeitos nas doenças cardiovasculares

A maioria dos estudos que sugerem que as cerejas apresentam efeitos cardioprotetores é realizada em culturas de células [8].

Um estudo realizado em células endoteliais obtidas a partir de artérias bovinas sugere que a cianidina 3-glucosídeo, de forma indireta, diminui a formação de células espumosas, sendo consideradas um precursor no desenvolvimento de placas ateroscleróticas [8].

Noutro estudo *in vitro* foi demonstrado que a cianidina-3-O-β-glucosídeo pode reduzir o risco cardiovascular, removendo, de forma dependente da dose, o colesterol presente nos macrófagos [8].

Atividade antidiabética

As cerejas apresentam um índice glicémico geralmente inferior ao da maioria das outras frutas, tais como uvas, pêssigo ou ameixa, sendo portanto mais apropriadas para os indivíduos diabéticos [8].

A patogénese da diabetes *mellitus* e as suas complicações estão associadas ao aumento da produção de radicais livres e ao *stress* oxidativo [8], sendo este a principal causa de necrose da célula β pancreática [20, 21].

Os compostos antioxidantes presentes nas cerejas, como as antocianinas e a quercetina, potenciam a diminuição do risco de aparecimento da diabetes e de desenvolvimento das complicações desta [8, 20].

Alguns estudos sugerem que as antocianinas podem reduzir a resistência à insulina e a intolerância à glicose, e estimular a secreção de insulina, melhorando assim os níveis séricos de glicose [8, 20].

Existem ainda alguns estudos que referem que as antocianinas e as antocianidinas isoladas e purificadas a partir de frutas e vegetais são úteis no tratamento da diabetes. É de salientar que a maioria dos estudos incide sobre as cerejas, sendo esta uma das frutas com maior interesse [21].

Efeitos na doença de Alzheimer

Existem estudos que sugerem que as frutas e os vegetais, que têm na sua composição vários compostos fenólicos, podem reduzir o risco de doença de Alzheimer [22].

Alguns compostos fenólicos presentes na cereja protegem, de forma dependente da dose, as células neuronais do *stress* oxidativo induzido pelos ROS e reduzem a produção da proteína β -amilóide, podendo estar relacionados com a patogénese da doença de Alzheimer [8, 12].

De entre os vários compostos fenólicos, são os flavonoides, nomeadamente as antocianinas, e as procianidinas que são consideradas flavan-3-óis, os principais responsáveis pelos efeitos benéficos das cerejas na doença de Alzheimer, diminuindo deste modo o risco de aparecimento da mesma [8, 12]. Os flavonoides reduzem o *stress* oxidativo nos sistemas biológicos devido à sua atividade antioxidante, sendo as antocianinas os compostos que apresentam uma maior atividade antioxidante. Esta atividade deve-se principalmente ao fato das antocianinas serem capazes de quelar iões metálicos, de inibir a oxidação lipídica e de sequestrar radicais livres [12].

1.2. Melatonina

1.2.1. Biossíntese

A melatonina (N-acetil-5-metoxi-triptamina) (Figura 2) é uma hormona produzida essencialmente pela glândula pineal a partir do aminoácido triptofano [8, 13, 23-29]. A sua síntese é regulada pelo ciclo dia/noite, com a exposição à luz a inibi-la e com a escuridão a estimulá-la [26, 30, 31]. Contudo, esta molécula é ainda sintetizada noutros tecidos e células, nomeadamente retina, células da medula óssea, plaquetas, trato gastrointestinal, pele, e linfócitos [28].

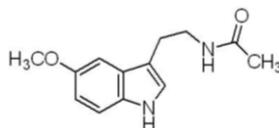


Figura 2 - Estrutura da melatonina [24].

Nos vertebrados, o mecanismo de síntese da melatonina (Figura 3), inicia-se com a hidroxilação do triptofano através da triptofano 5-hidroxilase (do inglês *T5H*), formando o 5-hidroxitriptofano. De seguida, este é descarboxilado pela descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos (do inglês *AADC*), originando a serotonina [16, 32]. Posteriormente, a serotonina é transformada na N-acetilserotonina pela arilalquilamina N-acetiltransferase (do inglês

AANAT). Por último, forma-se a melatonina a partir da N-acetilserotonina através da ação da enzima hidroxindole-O-metiltransferase (do inglês *HIOMT*) [16, 29].

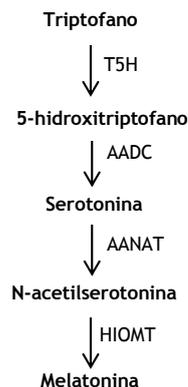


Figura 3 - Mecanismo de síntese da melatonina, adaptado de Tan *et al.* [16].

1.2.2. Propriedades biológicas

Alguns estudos sugerem que a melatonina está envolvida no controlo de inúmeros processos fisiológicos, devido tanto à diversidade de locais da sua síntese, como dos seus recetores [28]. Assim, a melatonina está envolvida principalmente na regulação e promoção de um ritmo circadiano saudável, minimizando os distúrbios do sono, incluindo a insónia devida ao *jet-lag* e ao trabalho por turnos [8, 25, 26, 30, 32].

A melatonina apresenta também efeitos anti-inflamatórios [25] e uma elevada atividade antioxidante, uma vez que consegue sequestrar radicais livres, nomeadamente ROS e espécies reativas de azoto, estimular a atividade de enzimas antioxidantes, e aumentar a eficiência de outras substâncias antioxidantes [25, 27, 31-33]. Vários estudos realizados em vertebrados demonstraram que a melatonina reduz o dano oxidativo de macromoléculas, nomeadamente lípidos, proteínas e ADN [13].

Alguns estudos sugerem ainda que a melatonina apresenta atividade imunomoduladora, melhorando assim a função do sistema imunitário [23, 32]. Esta ação deve-se ao fato da melatonina regular a produção de citocinas através da sua ligação a recetores específicos expressos nas diferentes células imunitárias. Foi demonstrado que a melatonina estimula a produção da interleucina-1 β que ativa os neurónios hipotalâmicos envolvidos no sono, inibindo aqueles que estão envolvidos na vigília [23].

Devido aos seus efeitos anti-apoptóticos, a melatonina é capaz de atenuar doenças neurodegenerativas, tais como as doenças de Alzheimer e de Parkinson, prevenindo a degradação dos neurónios [25, 33].

Estudos em modelos animais têm demonstrado que a melatonina possui efeitos gastroprotetores, nomeadamente contra a lesão aguda e crónica da mucosa gástrica. Foi ainda demonstrado que esta acelera a cicatrização de úlceras gastroduodenais infetadas por *Helicobacter pylori* em seres humanos [27].

A melatonina pode também atuar como um agente anticancerígeno, bem como protetor nas patologias oculares e nas cefaleias [25], e tem a capacidade de retardar o processo de envelhecimento [32].

Sabe-se que os níveis séricos médios normais de melatonina são de 10-60 pg/mL e que contribuem significativamente para a capacidade antioxidante total do soro humano [31]. Contudo, a concentração de melatonina diminui com o aumento da idade. Os níveis circulantes de melatonina permanecem relativamente estáveis até aos 20-30 anos e, posteriormente, diminuem gradualmente, atingindo níveis semelhantes aos obtidos durante o dia, por volta dos 70 anos. A diminuição da secreção de melatonina com a idade tem sido sugerida como uma das principais razões para o aumento das perturbações do sono em idosos. Deste modo, vários estudos têm demonstrado que a ingestão suplementar de melatonina apresenta efeitos significativos na promoção do sono tanto em indivíduos com distúrbios de sono como em indivíduos que não manifestam qualquer distúrbio [23].

Além de estar presente nos animais, a melatonina existe ainda em bactérias, organismos unicelulares, fungos e plantas [13, 26, 31, 33]. Nestas últimas promove o crescimento e protege-as do *stress* oxidativo [33]. A melatonina foi detetada nas raízes, caules, folhas, flores, frutos e sementes de uma variedade considerável de espécies de plantas, estando presente no arroz, cebola, tomate, beterraba, pepino, banana, ananás, maçã, morango, uva, gíngua, cereja [13, 24-26, 31, 32, 34].

Relativamente à cereja, esta é rica em melatonina [32], mas a sua quantidade pode variar de forma considerável entre as diferentes variedades de cereja [8]. Um consumo normal de cereja pode não ser suficiente para melhorar o sono e reduzir o *jet-lag*, no entanto, estes efeitos podem ser aumentados se houver a associação de outras abordagens comportamentais [8].

Devido às inúmeras propriedades biológicas apresentadas pela melatonina, vários investigadores têm desenvolvido e aperfeiçoado diversos métodos de identificação e quantificação deste composto em diversas frutas, nomeadamente na cereja. A técnica analítica mais utilizada é a cromatografia líquida de alta eficiência, sendo esta normalmente acoplada a um detetor eletroquímico ou de fluorescência, ou a um espectrómetro de massa.

1.3. Técnicas analíticas, de extração e de preparação da amostra

1.3.1. Extração de compostos bioativos da amostra vegetal

Para a extração de compostos bioativos a partir de amostras vegetais é necessário selecionar um método extrativo apropriado, que permita a separação, identificação e caracterização desses compostos. Uma vez que a extração é a primeira etapa de qualquer estudo realizado em plantas medicinais, esta apresenta um papel crucial nos resultados finais do estudo [35].

Todas as técnicas extrativas têm como objetivo a extração de compostos bioativos a partir de amostras vegetais complexas, o aumento da seletividade dos métodos analíticos, o aumento da sensibilidade, a conversão dos compostos bioativos numa forma mais adequada para sua

deteção e separação, e proporcionar um método reprodutível que seja independente das variações da matriz da amostra [35].

Os métodos extrativos dependem de vários fatores, nomeadamente propriedades da matriz, solvente utilizado, temperatura, pressão e tempo de extração, entre outros [35].

As amostras vegetais podem ser extraídas através de diversos procedimentos, existindo dois tipos de métodos de extração, os convencionais e os não-convencionais. A eficiência destes métodos depende maioritariamente dos parâmetros do processo de extração, do conhecimento da natureza da matriz da planta, das propriedades químicas dos compostos bioativos e do conhecimento científico [35].

Os métodos convencionais baseiam-se na capacidade de extração dos diferentes solventes utilizados e na aplicação de calor e/ou agitação, sendo os métodos mais utilizados a extração com extrator de *Soxhlet*, a maceração e a hidrodestilação. A eficiência de extração de qualquer método convencional depende sobretudo da seleção do solvente, sendo a polaridade do composto de interesse o fator mais importante para essa escolha. No entanto, estas técnicas apresentam algumas desvantagens, nomeadamente períodos de extração longos, exigência de reagentes caros e de elevada pureza, evaporação de grandes quantidades de solventes, baixa seletividade de extração e decomposição térmica de compostos termolábeis. Deste modo, foram desenvolvidos novos métodos de extração, os denominados métodos extrativos não-convencionais, que permitem diminuir a utilização de reagentes e de solventes orgânicos, reduzir o tempo de extração, melhorar o rendimento e a qualidade do extrato obtido. Dentro destes métodos, pode destacar-se a extração por solventes assistida por ultrassons ou agitação, enzimas, micro-ondas, campos elétricos, fluidos supercríticos e líquidos pressurizados [35].

1.3.2. Técnicas de preparação da amostra

A análise cromatográfica de compostos presentes em matrizes complexas normalmente requer um procedimento de pré-tratamento da amostra para se extraírem, isolarem e concentrarem os compostos de interesse [36-38]. Este pré-tratamento da amostra corresponde a uma etapa morosa em laboratório e propensa a perdas dos compostos de interesse [36], contudo é realizado devido à complexidade e à existência de interferentes na matriz envolvida, a incompatibilidades com os sistemas cromatográficos, e porque muitos dos compostos estão presentes em concentrações vestigiais nas amostras [36, 37].

As técnicas de pré-tratamento da amostra mais utilizadas são a extração líquido-líquido (do inglês *LLE*) e a extração em fase sólida (do inglês *SPE*) [36, 37]. Contudo, atualmente estão disponíveis inúmeras técnicas extrativas, nomeadamente a microextração em fase sólida (do inglês *SPME*), a microextração em seringa empacotada (do inglês *MEPS*), a extração dinâmica em fase sólida (do inglês *SPDE*), extração por absorção sobre barra de agitação (do inglês *SBSE*), entre outras [36, 38-40]. Estas técnicas de microextração são mais rápidas e simples, e têm em conta a necessidade de utilizar metodologias analíticas mais amigas do ambiente, minimizando o uso de químicos orgânicos tóxicos e a produção de menos resíduos [36, 38].

De forma sumária, nesta subsecção, vai ser descrita a técnica de preparação da amostra bem como a técnica analítica utilizadas no presente trabalho.

1.3.2.1. Extração em fase sólida

A SPE é uma técnica seletiva e rápida de preparação da amostra, e a sua versatilidade permite que seja utilizada para diversos fins, nomeadamente redução da complexidade da matriz, remoção de interferentes, concentração do composto de interesse, e fracionamento da amostra [41-43].

O princípio da SPE é similar ao da LLE, uma vez que envolve a separação de solutos entre duas fases. Contudo, a SPE, em vez de utilizar duas fases líquidas imiscíveis, utiliza uma fase sólida (adsorvente) e uma fase líquida (amostra ou solvente com os analitos) para isolar um composto de interesse a partir de uma solução [41]. O composto de interesse é separado tendo em conta as suas propriedades químicas e físicas, as quais determinam a sua ligação ao adsorvente [42].

A seleção de um adsorvente apropriado depende do mecanismo de interação entre o analito de interesse e o próprio adsorvente, ou seja, depende das propriedades hidrofóbicas, polares e das interações iónicas tanto do analito como do adsorvente. Em SPE, os mecanismos de retenção mais comuns são baseados em forças de *Van der Waals* (interações não polares), ligações por pontes de hidrogénio, forças dipolo-dipolo (interações polares) e interações catião-anião (interações iónicas) [41].

A SPE depende da interação entre três componentes: adsorvente, solvente da amostra, e composto de interesse. Este último deve ligar-se mais fortemente ao adsorvente do que ao solvente da amostra [41]. Assim, existem quatro tipos gerais de mecanismos extrativos: fase reversa, fase normal, troca iónica e exclusão molecular [37, 41]. De forma sumária descrevem-se, de seguida, cada um destes mecanismos.

O mecanismo de extração de fase normal envolve uma amostra cuja matriz é apolar ou moderadamente polar e um adsorvente polar. O analito de interesse é polar e a sua retenção deve-se às interações entre os grupos funcionais polares do analito e os grupos polares do adsorvente, nomeadamente ligações de hidrogénio, interações π - π , interações dipolo-dipolo e interações dipolo-dipolo induzido. O analito é eluído com um solvente mais polar do que a própria matriz da amostra [41, 44].

Na troca iónica, se o analito for um composto aniónico (carga negativa), este pode ser separado utilizando um adsorvente com grupos amina quaternários alifáticos. Por outro lado, se o analito for um composto catiónico (carga positiva), a sua separação consegue-se através da utilização de um adsorvente com grupos ácidos sulfónicos alifáticos [41]. Neste caso, o mecanismo de retenção baseia-se principalmente nas atrações eletrostáticas entre os grupos funcionais carregados do analito e os grupos carregados do adsorvente [41, 44].

No mecanismo de exclusão molecular, o adsorvente apresenta uma porosidade uniforme através da qual o composto de interesse se difunde. Assim, os compostos cujo tamanho é

superior ao diâmetro dos poros não ficam retidos no adsorvente, e os que têm tamanho inferior podem penetrar nos mesmos, ficando retidos [45].

Neste trabalho, o mecanismo utilizado foi a fase reversa, a qual envolve uma amostra cuja matriz é polar ou moderadamente polar e um adsorvente não polar. O composto de interesse é normalmente não polar ou moderadamente polar, sendo a sua retenção devida a forças de atração entre as ligações carbono-hidrogênio do analito e dos grupos funcionais que se encontram à superfície do adsorvente. Estas forças de atração são comumente designadas por forças de *Van der Waals* ou forças de dispersão [41, 44]. O solvente de eluição tem de ser um solvente apolar [41].

Esta técnica extrativa realiza-se em cinco etapas (Figura 4) [44, 46]:

- **Acondicionamento**, no qual se utiliza um solvente apropriado para facilitar a ativação dos grupos funcionais do adsorvente, permitindo a sua exposição e uma maior interação com o composto de interesse. Esta etapa permite ainda normalizar o ambiente da coluna para a amostra, otimizando assim o contato e a ligação com a amostra. Além disso, removem-se também os interferentes e micropartículas presentes no adsorvente.
- **Adição da amostra**, que consiste na difusão da amostra através do adsorvente por gravidade ou sob vácuo, permitindo a ligação dos compostos de interesse aos grupos funcionais do adsorvente.
- **Lavagem**, consiste na aplicação de uma série de solventes, geralmente com ordem de polaridade crescente, que não removem o composto de interesse do adsorvente, mas que removem os interferentes da matriz.
- **Secagem**, que facilita a remoção de componentes aquosos que poderiam contaminar o extrato e prepara o adsorvente para a mudança de fase, quando o solvente de eluição é constituído por solventes orgânicos que são imiscíveis com os solventes de lavagem.
- **Eluição**, ocorre a quebra da ligação do analito com o adsorvente do cartucho de extração, e os compostos são removidos seletivamente do adsorvente, sendo recolhidos e posteriormente analisados.

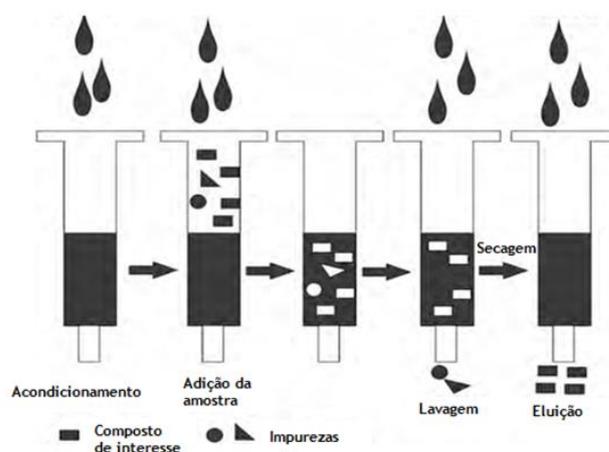


Figura 4 - Representação esquemática das etapas da extração por SPE, adaptado de Yi *et al.* [47].

Na técnica de SPE, a separação do composto de interesse e dos interferentes presentes na amostra pode ser realizada de três formas diferentes [41, 44]:

- **extração seletiva**, onde apenas os compostos selecionados se ligam ao adsorvente, não se ligando os interferentes/impurezas;
- **lavagem seletiva**, em que tanto o composto de interesse como os interferentes são retidos no adsorvente, contudo os interferentes são removidos através de soluções de lavagem suficientemente fortes para os remover, mas fracas o suficiente para não removerem também o composto de interesse;
- **eluição seletiva**, na qual os compostos de interesse retidos no adsorvente são eluídos num solvente, mas os interferentes permanecem retidos.

A SPE apresenta inúmeras vantagens relativamente a outras técnicas tradicionais de preparação de amostra, como a LLE, tais como: menor tempo de preparação de amostras, elevada recuperação do composto de interesse, concentração eficiente do analito, extratos altamente purificados, capacidade de extrair simultaneamente analitos de uma ampla gama de polaridades, eluição num menor volume de solvente que pode ser evaporado mais rapidamente, compatibilidade com os instrumentos analíticos, e utilização de menores volumes de solventes [41, 43, 46].

1.3.3. Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detetor eletroquímico coulométrico

A cromatografia líquida é uma técnica analítica de separação das mais utilizadas devido à sua sensibilidade, à sua capacidade para separar compostos não voláteis ou termolábeis, e ainda por possibilitar a determinação quantitativa exata dos analitos [48].

A cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês *HPLC*) é uma técnica de cromatografia líquida que se caracteriza pela utilização de colunas com diâmetros internos entre os 2 e 5 mm, cujo enchimento corresponde ao empacotamento de partículas de diâmetro entre os 3 e 10 μm , constituindo este a fase estacionária [45]. Em alguns equipamentos, para proteger a coluna, usa-se a montante desta uma pré-coluna, que é uma coluna muito curta com o mesmo enchimento da coluna separadora.

Nesta técnica, a fase móvel passa através da coluna com um fluxo controlado e sob alta pressão, dependendo estas condições do analito a analisar. Além disso, a fase móvel não pode conter interferentes eletroativos, uma vez que aumenta o ruído de fundo, diminuindo a capacidade de deteção dos analitos [49].

A evolução dos equipamentos de HPLC cada vez mais automatizados permite, de forma reprodutível, a injeção de volumes de amostra cada vez menores e, acoplando o detetor adequado, permite ainda a deteção de concentrações de analito cada vez menores.

O detetor eletroquímico (do inglês *ED*) é composto por uma célula eletroquímica, na qual ocorre a oxidação ou a redução do composto de interesse, produzindo-se uma corrente elétrica que é convertida em potencial. Esta célula é composta por um eletrodo de trabalho,

onde ocorre o processo eletroquímico pretendido, e um eléctrodo auxiliar, no qual ocorre a reação eletrolítica complementar. Além destes, existe ainda um eléctrodo de referência que permite manter um potencial estável entre o eléctrodo de trabalho e o eléctrodo auxiliar. Muitos dos eléctrodos utilizados são feitos de grafite porosa, tendo uma área superficial elevada [49].

Este detetor baseia-se na característica eletroquímica do composto de interesse, ou seja, na possibilidade deste sofrer uma reação de oxidação ou redução num eléctrodo a um determinado potencial constante. O uso adequado do ED depende da aplicação de um potencial apropriado, sendo este característico de cada composto e dependente da natureza eletroquímica da superfície da célula, composição da fase móvel e pH. Este potencial pode ser determinado através da medida da corrente oxidativa (ou redutiva) do analito de interesse, a uma concentração constante, para uma gama de potenciais do eléctrodo de trabalho, ou através da análise de tabelas de potenciais padrão [49].

O sinal produzido pelo detetor é proporcional à concentração do analito presente na amostra, sendo a área do pico obtido usada para a sua quantificação [49].

Existem dois tipos de ED: o amperométrico e o coulométrico. No detetor amperométrico, a fase móvel flui sobre a superfície da célula eletroquímica. Apenas uma pequena fração (5 a 15%) dos compostos eletroativos a analisar sofre oxidação ou redução, sendo que a maioria destes passa pela superfície do eléctrodo sem sofrerem reação eletroquímica. Por outro lado, no detetor coulométrico, a fase móvel flui através da célula eletroquímica que apresenta uma grande área superficial, permitindo um maior contacto dos compostos eletroativos presentes. Deste modo, uma maior quantidade de compostos eletroativos é oxidada ou reduzida, originando um sinal maior mas sem aumento do ruído de fundo. Este detetor apresenta assim uma maior sensibilidade relativamente ao detetor amperométrico, o que permite obter um limite de deteção inferior e utilizar uma amostra de tamanho mais pequeno. Normalmente, neste tipo de detetor o sinal obtido corresponde praticamente a 100% dos compostos de interesse presentes na fase móvel, e é bastante estável uma vez que a resposta do detetor permanece constante mesmo quando 95% da superfície da célula fica inativa devido a contaminações ou incrustações [49].

Se na amostra a analisar estiverem presentes vários compostos eletroativos de interesse, a separação cromatográfica é desenvolvida de forma a que apenas um composto chegue ao detetor num determinado instante. Contudo, como essa separação pode ser difícil ou até mesmo impossível, a quantificação de um ou dois compostos pode fazer-se com recurso a duas células coulométricas [49].

No detetor coulométrico é ainda possível aumentar a seletividade através da utilização do primeiro eléctrodo da célula coulométrica de dois canais como um eléctrodo “screen” e do segundo eléctrodo como o eléctrodo de trabalho. O potencial aplicado no eléctrodo “screen” deve ser inferior ou superior ao potencial requerido para oxidar ou reduzir o composto de

interesse, de modo a permitir a oxidação ou redução apenas dos interferentes neste eletrodo [49].

2. Objetivo

Neste projeto pretende-se detetar e quantificar a melatonina em cinco variedades de cereja da Cova da Beira, nomeadamente Burlat, Saco, Summit, Sunburst e Sweetheart, utilizando a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detetor eletroquímico (HPLC-ED).

Para tal, é necessário determinar as melhores condições de análise, incluindo a extração da amostra com solvente (solvente de extração), a extração em fase sólida (solventes de lavagem e de eluição) e os parâmetros cromatográficos (fase móvel, temperatura da coluna, potencial de oxidação do detetor).

Pretende-se ainda, além da otimização do método analítico, proceder à sua validação.

3. Material e métodos

3.1. Reagentes e padrões analíticos

Foram utilizados os seguintes reagentes: Acetato de etilo ($C_4H_8O_2$) (*analytical grade*), VWR International (Carnaxide, Portugal); Acetonitrilo (C_2H_3N) (*HPLC-grade*), Enzymatic (Santo Antão do Tojal, Portugal); Ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) ($C_{10}H_{16}N_2O_8$) (*analytical grade*), VWR International (Carnaxide, Portugal); Ácido clorídrico (HCl), VWR International (Carnaxide, Portugal); Ácido fórmico (CH_2O_2) (*analytical grade*), Enzymatic (Santo Antão do Tojal, Portugal); Ácido fosfórico (H_3PO_4), VWR International (Carnaxide, Portugal); Água desionizada Milli-Q; Amónia (NH_3), Enzymatic (Santo Antão do Tojal, Portugal); Diclorometano (CH_2Cl_2) (*analytical grade*), Enzymatic (Santo Antão do Tojal, Portugal); Dihidrogenofosfato de sódio anidro (NaH_2PO_4), Panreac (Barcelona, Espanha); Hexano (C_6H_{14}) (*analytical grade*), Enzymatic (Santo Antão do Tojal, Portugal); Isopronanol (C_3H_8O) (*analytical grade*), Laborspirit (Santo Antão do Tojal, Portugal); Metanol (CH_4O) (*HPLC-grade*), Enzymatic (Santo Antão do Tojal, Portugal); Octilsulfato de sódio (OSA) ($C_8H_{17}NaSO_4$) (*analytical grade*), Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal).

O padrão analítico utilizado neste estudo, a melatonina, foi adquirido à Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal) com um grau de pureza $\geq 98\%$.

3.2. Instrumentação

Foram utilizados os seguintes equipamentos: Balança analítica, Sartorius S.A. - modelo CP225 (Lisboa, Portugal); Banho de ultrassons 5510, Branson, Reagente 5 (Porto, Portugal); Bomba de vácuo, Via Athena (Sacavém, Portugal); Câmara de refrigeração (a $4^{\circ}C$), Dagard Ibérica (Odivelas, Portugal); Cartuchos de extração Oasis[®] HLB 3 cc, Waters (Lisboa, Portugal); Cartuchos de extração Strata[®]-X 33 μ 60mg/3mL, Phenomenex, Tecnocroma (Caldas da Rainha, Portugal); Centrífuga Allegra 25R, Beckman Coulter, VWR International (Carnaxide, Portugal); Coluna analítica de fase reversa - modelo Zorbax 300SB-C₁₈ (5 μ m, 4,6 \times 250 mm

i.d.), Agilent Technologies, Soquímica (Lisboa, Portugal); Evaporador rotativo, Via Athena (Sacavém, Portugal); Filtros de 0,2 µm, Whatman, VWR International (Carnaxide, Portugal); Liofilizador ScanVac CoolSafe, Frilabo (Maia, Portugal); Medidor de pH, Metrohm - modelo 744, Soquímica (Lisboa, Portugal); Membrana de nylon de 0,2 µm, Whatman, VWR International (Carnaxide, Portugal); Micropipetas automáticas (volumes máximos 20, 200, 1000 e 2500 µL), Reagente 5 (Porto, Portugal); Placa de agitação magnética - modelo ASINCRO, J.P. Selecta (ILC, Porto, Portugal); Seringas de 1 mL, B-Braun (Queluz de Baixo, Portugal); Sistema de extração para SPE, Via Athena (Sacavém, Portugal); Sistema de purificação de água Milli-Q Advantage A10[®], Millipore (Algés, Portugal); TurboVap LV, Via Athena (Sacavém, Portugal); Vortéx, Via Athena (Sacavém, Portugal).

3.3. Amostras de cerejas

Para o presente trabalho foram estudadas amostras de cerejas de cinco variedades da Cova da Beira: Burlat, Saco, Summit, Sunburst e Sweetheart. Estas amostras foram cedidas gentilmente pela Cooperativa do Fundão, Cerfundão Lda., tendo sido colhidas durante os meses de Maio, Junho e Julho de 2015.

As amostras foram conservadas a -20 °C antes da sua utilização.

3.4. Extração da amostra com solvente

Para cada variedade, procedeu-se ao descaroçamento e ao corte das cerejas em pequenos pedaços, tendo sido armazenadas a -80°C durante 24 horas para serem posteriormente liofilizadas.

Imediatamente antes do processo de liofilização, as cerejas sofreram uma segunda congelação em azoto líquido (-196°C) para se otimizar a liofilização, tendo esta sido realizado durante 48 horas.

Após a liofilização, pesaram-se cerca de 2,00 g de cereja liofilizada, que foram suspensas em 10 mL de metanol e sujeitas a um banho de ultrassons durante 30 minutos a 30°C. A amostra foi posteriormente centrifugada a 9652 rpm, a 4°C durante 30 minutos, tendo-se guardado o sobrenadante obtido. O resíduo obtido foi re-extraído com 10 mL de metanol nas mesmas condições que as descritas anteriormente. Por fim, juntaram-se os dois sobrenadantes obtidos e evaporou-se o mesmo sob vácuo, obtendo-se um extrato seco.

Este procedimento de extração, designado por técnica A, foi aplicado a duas variedades de cereja (Burlat e Saco), em duplicado (n=2), tendo sido adaptado do procedimento descrito por Pothinuch *et al.* [25].

Paralelamente, realizou-se uma outra técnica extrativa (técnica B) semelhante à descrita anteriormente, que difere apenas no tipo e quantidade de solvente, pois foram utilizados 20 mL de acetato de etilo. Esta técnica, tal como técnica A, foi aplicada às variedades de cereja Burlat e Saco, em duplicado (n=2), tendo sido adaptada da proposta de Wójciak-Kosior *et al.* [24].

Para ambas as técnicas (A e B) foi determinado o rendimento de extração, tendo em conta a massa de cereja liofilizada pesada e a massa do extrato seco obtido após total evaporação (Equação 1).

$$\eta = \frac{\text{massa do extrato seco obtido}}{\text{massa de cereja liofilizada pesada}} \times 100\% \quad (1)$$

O processo de extração da amostra foi otimizado (subsecção 4.1.3.), tendo-se selecionado a técnica extrativa A, que foi aplicada às cinco variedades de cereja estudadas as vezes necessárias de forma a obterem-se amostras de extrato suficientes para a realização de todas as etapas do desenvolvimento do método analítico.

3.5. Técnica de preparação da amostra

Cada um dos três extratos metanólicos secos obtidos, para cada uma das cinco variedades de cereja (n=15), foi dissolvido em 2 mL de uma solução 5% de metanol em água. Posteriormente, juntaram-se estas três soluções para se obter uma *pool* homogénea para cada variedade.

De cada uma das *pools* retiraram-se duas alíquotas de 2 mL, adicionaram-se 2 mL da solução 5% de metanol em água e 4 mL de água Milli-Q. Obtiveram-se assim um total de dez amostras. Cada uma destas amostras foi extraída por SPE. Para esta extração, utilizaram-se cartuchos de extração Oasis[®] HLB, cujo enchimento (adsorvente) participa num equilíbrio hidrofílico-lipofílico. Estes cartuchos permitem a extração de uma vasta gama de compostos ácidos, básicos e neutros a partir de diversas matrizes, utilizando um procedimento simples [50].

Após o acondicionamento dos cartuchos de SPE com 2 mL de metanol e 2 mL de água Milli-Q, adicionou-se a amostra. O passo de lavagem foi realizado com 2 mL da solução 5% de metanol em água, e posteriormente efetuou-se a sua secagem durante quinze minutos sob vácuo de forma a retirar restos de água do adsorvente. Posto isto, procedeu-se à eluição do analito de interesse com 2 mL de acetato de etilo. Os dez extratos obtidos foram evaporados sob corrente de azoto e ressuspensos em 200 µL de fase móvel. Por último, os extratos foram filtrados utilizando filtros de 0,2 µm para a sua posterior análise por HPLC-ED.

3.6. Preparação de soluções

3.6.1. Soluções de padrões analíticos

Foi preparada uma solução-mãe de melatonina a 1 mg/mL em metanol, a partir da qual se prepararam soluções padrão de trabalho da melatonina através de diluições sucessivas com metanol. Estas soluções de trabalho foram preparadas às concentrações de 1, 10, 100 e 200 µg/mL.

Além disso, prepararam-se soluções padrão dos compostos utilizados para avaliar a seletividade do método analítico: ácido cítrico, beta-caroteno, catequina, epicatequina, quercetina, glucose, sacarose e sorbitol. Para a catequina, epicatequina, beta-caroteno e

quercetina preparou-se uma solução a 100 µg/mL em metanol. Enquanto que para os três açúcares e ácido cítrico, a solução foi preparada também a 100 µg/mL mas em água Milli-Q.

Todas as soluções foram armazenadas a 4°C e ao abrigo da luz até à sua utilização.

3.6.2. Outras soluções

Solução Ácido Clorídrico a 0,1 M em água: para um balão volumétrico de 25 mL contendo 10 mL de água Milli-Q, pipetaram-se 207 µL de ácido clorídrico. Adicionou-se água Milli-Q até perfazer o volume e homogeneizou-se a solução.

Solução Ácido Clorídrico a 0,1 M em metanol: para um balão de volume de 25 mL contendo um pequeno volume de metanol, pipetaram-se 207 µL de ácido clorídrico. Perfez-se o volume com metanol e homogeneizou-se a solução.

Solução 2% de Ácido Fórmico em metanol: para um balão volumétrico de 5 mL, pipetaram-se 100 µL de ácido fórmico. De forma a perfazer-se o volume do balão, adicionou-se metanol. Por fim, homogeneizou-se a solução.

Solução 5% de Amónia em metanol: para um balão volumétrico de 10 mL, pipetaram-se 500 µL de amónia e perfez-se o volume com metanol. Homogeneizou-se a solução.

Solução 5% de Metanol em água: para um balão volumétrico de 250 mL contendo 200 mL de água Milli-Q, pipetaram-se 12,5 mL de metanol. De forma a perfazer-se o volume do balão, adicionou-se água Milli-Q. Por fim, homogeneizou-se a solução.

Solução Diclorometano, Isopropanol, Amónia (80:20:2; v/v): para um balão volumétrico de 10 mL, pipetaram-se 8 mL de diclorometano e 2 mL de isopropanol. Retiram-se 200 µL desta solução e adicionaram-se 200 µL de amónia. Por fim, homogeneizou-se a solução.

Solução aquosa da fase móvel - 75 mM NaH₂PO₄, 1,7 mM OSA, 25 µM EDTA ajustado a um pH 3,5 com H₃PO₄: para um volume final de 1 L, pesou-se cerca de 9 g de NaH₂PO₄, 0,394 g de OSA e 7,306 mg de EDTA e transferiram-se para um copo contendo 800 mL de água Milli-Q. Dissolveu-se e ajustou-se o pH da solução a 3,5 com H₃PO₄. Transferiu-se para um balão volumétrico de 1000 mL e perfez-se o seu volume com água Milli-Q. A solução foi homogeneizada.

Esta solução foi filtrada com uma membrana de *nylon* de 0,2 µm e desgaseificada num banho de ultrassons durante 15 minutos.

Todas as soluções foram armazenadas a 4°C e ao abrigo da luz até à sua utilização.

3.7. Sistema cromatográfico e de deteção

A análise cromatográfica foi realizada num sistema HPLC (1260) com bomba quaternária e injetor automático da Agilent Technologies, Soquímica, (Lisboa, Portugal). Ao sistema HPLC foi acoplado um ED coulométrico modelo Coulochem III da ESA (Dias de Sousa S.A., Lisboa, Portugal). Na deteção coulométrica utilizou-se uma célula eletroquímica (5011A) da ESA (Dias

de Sousa S.A., Lisboa, Portugal). É de salientar que a célula eletroquímica é constituída por dois canais que se passam a referir como célula E1 e célula E2.

O composto de interesse (melatonina) foi separado utilizando uma coluna analítica de fase reversa Zorbax 300SB-C₁₈ (5 µm, 4,6 × 250 mm i.d.) da Agilent Technologies, Soquímica, (Lisboa, Portugal).

3.8. Condições cromatográficas

A separação da melatonina no sistema HPLC-ED realizou-se em modo isocrático, utilizando-se uma fase móvel composta por duas soluções, uma aquosa correspondendo a 85% e outra orgânica correspondendo a 15%, a fluxo constante de 1 mL/min. A solução aquosa é formada por uma mistura de 75 mM em NaH₂PO₄, 1,7 mM em OSA e 25 µM em EDTA ajustado a um pH 3,5 com ácido fosfórico, enquanto que a solução orgânica é composta apenas por acetonitrilo. As temperaturas do amostrador e do forno da coluna mantiveram-se, respetivamente, a 4°C e a 30°C, sendo o volume de injeção de 20 µL.

O tempo total de corrida cromatográfica foi de 25 minutos e o potencial de oxidação escolhido para a deteção da melatonina foi de +600 mV para a célula E1 e de +300 mV para a célula E2 com uma sensibilidade de 1 µA. Estes parâmetros foram previamente otimizados.

4. Resultados e discussão

4.1. Otimização do método analítico

4.1.1. Otimização dos parâmetros cromatográficos

A otimização dos parâmetros cromatográficos é um processo fundamental para que o sinal do composto de interesse apresente uma boa resolução. Assim, foram estudadas várias condições para os diferentes parâmetros cromatográficos, com o objetivo de definir quais as melhores condições cromatográficas por forma a detetar e quantificar o analito de interesse.

Uma vez que a melatonina é uma indolamina [25, 29], fez-se uma adaptação das condições cromatográficas propostas por Oppolzer *et al.* [51] para determinação de aminas biogénicas, nomeadamente a serotonina, tendo por base o facto de a melatonina e a serotonina apresentarem semelhanças estruturais e também por esta ser considerada um precursor da melatonina [16, 29].

Assim, inicialmente foi utilizada uma fase móvel composta por uma mistura de 75 mM em NaH₂PO₄, 1,7 mM em OSA, 25 µM em EDTA e 10% de acetonitrilo (v/v), pH 3,5 (este pH foi ajustado com ácido fosfórico concentrado). O potencial de oxidação utilizado foi de -150 mV para a célula E1 e de +300 mV para a célula E2.

Com as condições descritas anteriormente não se conseguiu obter nenhum sinal e, portanto, optou-se por melhorar o sinal do detetor. Assim, foi alterado o potencial de oxidação da célula E1 para +600 mV segundo o proposto por Almeida *et al.* [28]. Com esta alteração do potencial de oxidação, conseguiu-se obter um sinal com uma boa resolução.

Houve ainda a necessidade de otimizar outros parâmetros, nomeadamente a percentagem de acetonitrilo e a temperatura da coluna de forma a diminuir o tempo de análise. Os parâmetros de otimização realizados são descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Condições cromatográficas aplicadas à proposta de Oppolzer *et al.* [51] e de Almeida *et al.* [28].

Proposta	Percentagem de Acetonitrilo	Fluxo (mL/min)	Temperatura da coluna (°C)	Potencial de oxidação		Tempo de retenção (tR)
				Célula E1 (mV)	Célula E2 (mV)	
1	10	1	25	600	300	Elevado (superior a 40 minutos)
2	13	1	25	600	300	22 minutos
3	15	1	25	600	300	16,5 minutos
4	15	1	30	600	300	15,8 minutos

Com base nos resultados obtidos, as condições cromatográficas selecionadas foram as descritas na proposta número 4, tendo-se obtido um tempo de retenção para a melatonina de 15,783 minutos (Figura 5).

Foi decidido manter a sensibilidade do método a 1 μ A, uma vez que, sensibilidades de deteção menores originavam uma linha base muito instável o que dificultava a análise e a quantificação a concentrações baixas.

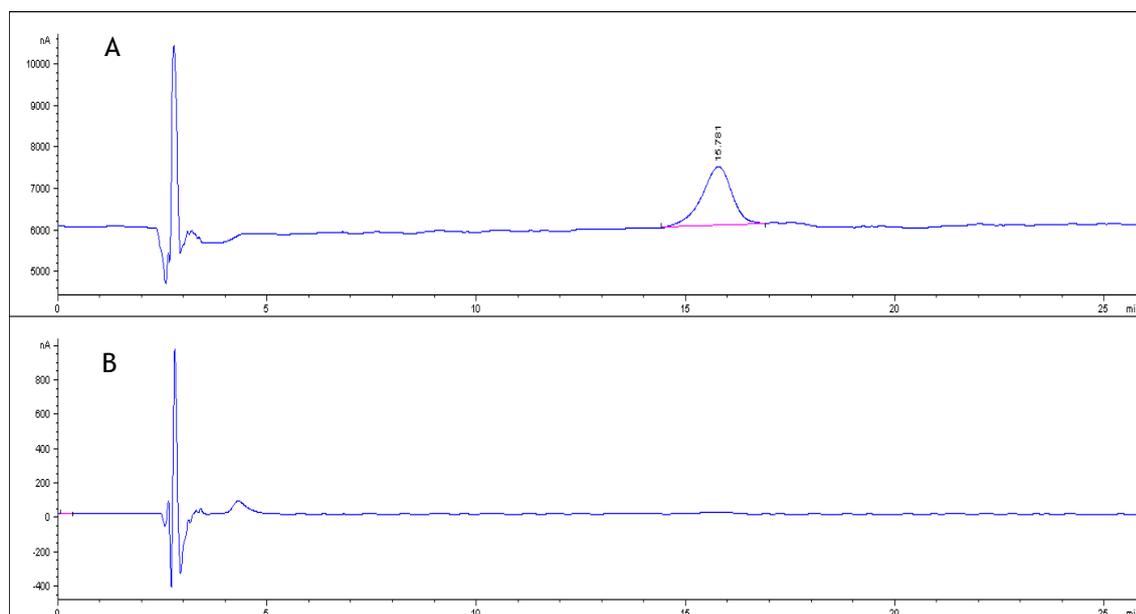


Figura 5 - Cromatograma da melatonina (tR=15,783 min) à concentração de 2,5 μ g/mL. O cromatograma A corresponde ao sinal da célula E1, no qual se quantifica a melatonina. O cromatograma B corresponde ao sinal da célula E2.

4.1.2. Seleção do cartucho de extração

No método analítico, a técnica de preparação da amostra utilizada foi a SPE, uma vez que esta técnica permite minimizar o número de interferentes e aumentar a eficácia do método, utilizando um procedimento simples.

De forma a otimizar-se o processo de preparação foram comparados dois tipos de cartuchos de extração, os cartuchos Strata®-X 33 e os cartuchos Oasis® HLB.

De forma a comparar os resultados, em ambos os casos, a amostra a extrair era constituída por 2 mL da solução 5% de metanol em água fortificada com melatonina a 2,5 µg/mL.

O procedimento de extração por SPE, para ambos os cartuchos de extração, foi realizado em triplicado (n=3) e encontra-se descrito na Tabela 2.

Tabela 2 - Procedimento de extração por SPE para os cartuchos Oasis® HLB e Strata®-X.

Etapa	Cartucho Oasis® HLB	Cartucho Strata®-X
Acondicionamento	2 mL metanol 2 mL água Milli-Q	1 mL metanol 1 mL água Milli-Q
Adição da amostra	2 mL solução 5% metanol em água fortificada com melatonina a 2,5 µg/mL	
Lavagem	2 mL solução 5% metanol em água	1 mL solução 5% metanol em água
Secagem	Bomba de vácuo ligada durante 25 minutos	
Eluição	2 mL metanol	1 mL solução 2% ácido fórmico em metanol

Após o passo de eluição, os seis extratos obtidos foram evaporados sob corrente de azoto e ressuspendidos em 100 µL de fase móvel, sendo analisados individualmente no HPLC-ED.

Os resultados obtidos encontram-se apresentados na Figura 6, sendo expressos em termos de média e desvio padrão (DP) das áreas absolutas da melatonina.

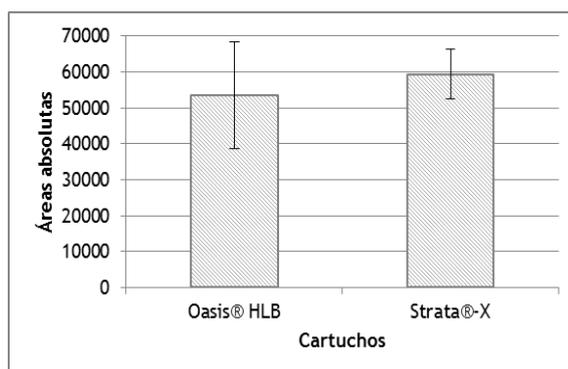


Figura 6 - Média e respetivo desvio padrão das áreas absolutas para cada um dos cartuchos de extração testados (n=3).

Através da análise do gráfico da Figura 6, foram selecionados os cartuchos de extração Oasis® HLB, porque apesar de não existirem diferenças significativas nas áreas absolutas obtidas com os dois tipos de cartuchos, os cromatogramas correspondentes aos cartuchos Oasis® HLB apresentaram menos interferentes que os obtidos com os cartuchos Strata®-X.

4.1.3. Otimização do processo de extração da amostra com solvente

Para otimizar o processo de extração da amostra com solvente, foram comparadas as duas técnicas extrativas descritas na subsecção 3.4., de modo a selecionar aquela que extrai maior quantidade de melatonina das cerejas liofilizadas e por sua vez menor quantidade de interferentes.

Para as duas variedades de cereja utilizadas (Burlat e Saco), aplicando em ambas as variedades as duas técnicas extrativas (A e B), foi determinado, utilizando a Equação 1, o rendimento de extração e o respetivo. Os resultados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Rendimento de extração, em percentagem (%), e respetivo desvio padrão para as duas variedades de cereja utilizadas, aplicando as duas técnicas extrativas A e B.

		Rendimento de extração (%) ± DP
Técnica A	Burlat	13,50 ± 0,19
	Saco	32,42 ± 0,05
Técnica B	Burlat	1,92 ± 1,75
	Saco	1,01 ± 0,34

Através da análise dos resultados obtidos (Tabela 3), pode afirmar-se que o rendimento de extração varia entre as diferentes variedades de cereja, e que se verifica uma diferença significativa nos rendimentos obtidos entre as duas técnicas extrativas, sendo maior o rendimento obtido com a técnica A, na qual se utiliza o metanol como solvente de extração.

O processo de preparação da amostra foi otimizado através de uma melhoria no passo de liofilização, permitindo obter rendimentos mais elevados no processo extrativo com solvente.

Para comparar as duas técnicas em termos de extração do composto de interesse (melatonina) foram dissolvidos quatro extratos secos, cada um com 2 mL de metanol, correspondentes a cada técnica (A e B). Estes foram, posteriormente, evaporados sob corrente de azoto. Cada um dos resíduos obtidos foi dissolvido com 2 mL de água Milli-Q. Para cada técnica, juntaram-se os quatro resíduos. Obtiveram-se, assim, duas *pool* homogéneas.

Uma vez que o processo de extração por SPE foi realizado em triplicado (n=3), de cada uma das *pools*, retiraram-se, então, três alíquotas de 2 mL, obtendo-se um total de seis amostras.

Cada uma destas amostras foi extraída por SPE seguindo o procedimento de extração descrito na subsecção 3.5., exceto no passo de eluição, em que o analito de interesse foi eluído com 2 mL de metanol. Os seis extratos obtidos foram evaporados sob corrente de azoto e ressuspensos em 500 µL de fase móvel. Por fim, os extratos foram filtrados utilizando filtros de 0,2 µm, uma vez que se formaram “flóculos”.

Os resultados obtidos para cada uma das técnicas são apresentados na Figura 7 e são expressos em termos de média e desvio padrão das áreas absolutas da melatonina.

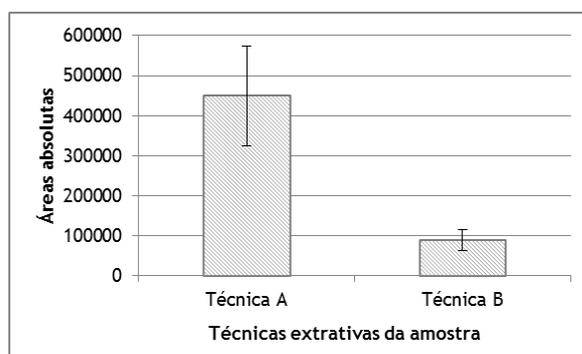


Figura 7 - Média e respetivo desvio padrão das áreas absolutas para cada uma das técnicas extrativas da amostra testadas (n=3).

Pela análise do gráfico da Figura 7, podemos concluir que a melhor técnica de extração da amostra é a técnica A em que se utiliza o metanol como solvente de extração. Nesta técnica, conseguiu-se extrair cerca de 5 vezes mais melatonina comparativamente à técnica B, que utiliza o acetato de etilo como solvente.

4.1.4. Otimização do processo de preparação da amostra

No processo de extração por SPE, para além da seleção dos cartuchos de extração foram otimizados os passos de lavagem e de eluição, de forma a maximizar a eficiência de extração e diminuir o número de interferentes. Foram então comparados seis procedimentos de extração, para os quais foi comum o passo de acondicionamento. Este passo consistiu na adição de 2 mL de metanol e 2 mL de água Milli-Q.

A amostra a extrair foi obtida a partir de uma *pool* homogénea constituída por vinte e quatro extratos metanólicos de cereja das diferentes variedades. Cada extrato foi previamente dissolvido em 2 mL de água Milli-Q.

Aos 2 mL de amostra foram ainda adicionados 6 mL de água Milli-Q.

Na Tabela 4 estão descritos os passos de lavagem e de eluição dos seis procedimentos de extração analisados.

Tabela 4 - Passos de lavagem e de eluição dos seis procedimentos de extração analisados.

Procedimento	Passo de lavagem	Passo de eluição
1	2 mL da solução 5% de metanol em água	2 mL de metanol
2	2 mL da solução 5% de metanol em água	2 mL acetonitrilo
3	2 mL da solução 5% de metanol em água	2 mL de isopropanol
4	2 mL da solução 5% de metanol em água	2 mL de acetato de etilo
5	2 mL de ácido clorídrico a 0,1M em água 2 mL de ácido clorídrico a 0,1 M em metanol	2 mL de amónia em metanol
6	2 mL de água Milli-Q 2 mL de ácido clorídrico a 0,1 M em metanol 2 mL de hexano	2 mL de diclorometano:isopropanol:amónia (80:20:2)

Cada um dos procedimentos foi realizado em quadruplicado (n=4), sendo os resultados apresentados na Figura 8 e expressos em média e desvio padrão da área absoluta da melatonina.

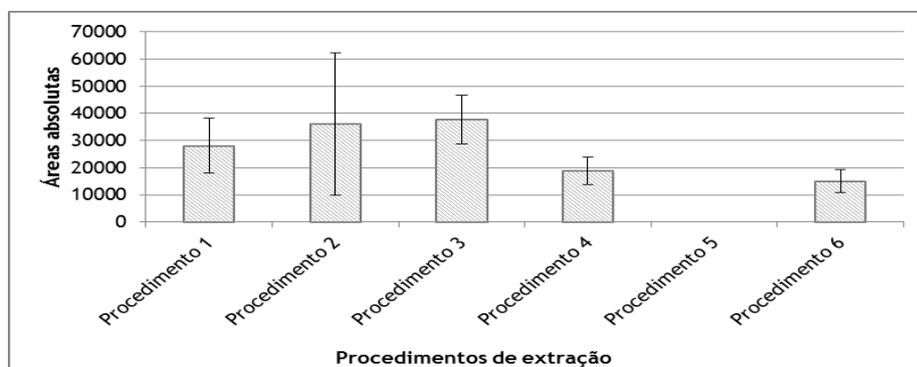


Figura 8 - Média e respetivo desvio padrão das áreas absolutas para cada um dos procedimentos de extração analisados (n=4).

Com base nos resultados obtidos (Figura 8), escolheu-se a técnica correspondente ao procedimento 4, uma vez que no procedimento 5 não se obteve qualquer sinal no cromatograma, e no procedimento 1, 2 e 6 obtiveram-se coeficientes de variação elevados. Por outro lado, apesar do procedimento 3 apresentar áreas absolutas maiores relativamente ao procedimento 4, ou seja, há uma maior extração de melatonina, o cromatograma correspondente ao procedimento 3 apresenta mais interferentes que o do procedimento 4.

4.2. Validação do método analítico

A validação de um método analítico permite comprovar a fiabilidade da determinação quantitativa de um analito numa determinada amostra utilizando esse método, garantindo, desse modo, a veracidade dos resultados [52].

O processo de validação deve incluir alguns parâmetros fundamentais, tais como seletividade, curva de calibração e linearidade, limites de deteção e quantificação, exatidão, precisão, e recuperação [52, 53].

O método descrito foi validado nos parâmetros referidos anteriormente seguindo as normas da *Food and Drug Administration* (FDA) e da *International Conference on Harmonisation* (ICH). Sendo, neste caso, o período de validação de cinco dias.

4.2.1. Seletividade

A seletividade é definida como a capacidade de um método analítico para diferenciar e quantificar, de forma inequívoca, o analito de interesse na presença de outros componentes existentes na amostra, incluindo impurezas e produtos de degradação [52, 53]. Assim, consegue garantir-se que a resposta obtida corresponde apenas ao analito de interesse, não correspondendo também a outros componentes presentes na amostra.

Sendo a melatonina um constituinte das cerejas, para avaliar a seletividade do método analítico analisaram-se vários compostos que também estão presentes nas cerejas, nomeadamente ácido cítrico, beta-caroteno, catequina, epicatequina, quercetina e açúcares (glucose, sacarose e sorbitol). Deste modo, para a epicatequina, catequina, beta-caroteno, quercetina preparou-se uma solução a 100 µg/mL em metanol. Enquanto que para o ácido cítrico e açúcares preparou-se uma solução a 100 µg/mL em água Milli-Q. De cada uma destas soluções, retiraram-se 250 µL, aos quais foram adicionados 750 µL de fase móvel. Cada um dos compostos foi analisado individualmente no HPLC-ED.

Através da análise dos cromatogramas obtidos (Anexo 2 - 9) e em comparação com o de uma solução padrão de melatonina a 0,1 µg/mL (Anexo 1), podemos afirmar que o método apresenta seletividade para o composto de interesse, já que ao tempo de retenção da melatonina não existem interferentes.

4.2.2. Curva de calibração e linearidade

A linearidade de um método analítico refere-se à sua capacidade para fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração conhecida do analito numa gama de concentrações

pré-definida. Esta faixa linear é definida como o intervalo entre os limites inferior e superior de concentração do analito, no qual foi possível a quantificação com exatidão, precisão e linearidade requeridas [53].

Define-se por curva de calibração a relação entre a resposta do equipamento e as concentrações conhecidas do analito. Para se obter uma curva de calibração, é necessário um número suficiente de calibradores de concentração conhecida para definir, adequadamente, a relação entre a concentração do analito e a resposta do equipamento, devendo-se comprovar que esta relação é contínua e reproduzível. Assim, na maioria dos casos são necessários entre cinco a oito calibradores, cujas concentrações são escolhidas em função do intervalo de concentrações esperadas no estudo em questão. Estes calibradores são distribuídos uniformemente na faixa linear, incluindo o limite inferior de quantificação (LLOQ) [52].

Os calibradores devem ser preparados, sempre que possível, na mesma matriz que a do estudo previsto, através da adição (fortificação) de concentrações conhecidas do analito [52]. Contudo, como não se conhecem variedades de cereja sem melatonina, sendo esta um dos inúmeros compostos existentes nesta fruta, e uma vez que durante todo o processo de validação o composto de interesse não pode existir em concentrações desconhecidas, é impossível utilizar a cereja como matriz no processo de validação deste método analítico. Assim, dada a impossibilidade de usar a mesma matriz simulou-se uma matriz, constituída por 2 mL da solução 5% de metanol em água e 4 mL de água Milli-Q, que se passa a designar por amostra branco.

A regressão linear é um método matemático que permite correlacionar de forma simples duas variáveis, e por isso é utilizada como método de cálculo em muitas determinações analíticas. A expressão matemática correspondente é (Equação 2):

$$y = mx + b \quad (2)$$

onde: y é a resposta obtida; m é o declive da curva de calibração; x é a concentração de analito; b é a interceção da curva com o eixo das ordenadas.

O cálculo do coeficiente de determinação (R^2) correspondente à regressão linear obtida deverá ser o mais próximo possível de 1 para garantir uma dispersão reduzida do conjunto de pontos experimentais.

A exatidão das concentrações obtidas foi analisada em termos do erro relativo médio (ERM) ou BIAS (Equação 3). Este parâmetro relaciona as concentrações obtidas com as concentrações teóricas.

$$BIAS = \frac{(concentração\ calculada - concentração\ teórica)}{concentração\ teórica} \times 100 \quad (3)$$

Na obtenção de uma curva de calibração têm de ser respeitadas algumas condições, nomeadamente o coeficiente de variação (CV) inferior ou igual a 20% e $\pm 20\%$ do BIAS da

concentração teórica no LLOQ, e o CV inferior ou igual a 15% e $\pm 15\%$ do BIAS da concentração teórica nos restantes calibradores [52].

A curva de calibração (área absoluta do pico do analito vs concentração do analito) foi obtida utilizando amostras branco fortificadas com concentrações crescentes de melatonina, as quais sofreram previamente o processo de extração descrito na subsecção 3.5.. Foram utilizados nove calibradores uniformemente distribuídos numa gama de concentrações de 0,025 a 4,0 $\mu\text{g/mL}$, sendo as concentrações analisadas: 0,025; 0,05; 0,1; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 e 4,0 $\mu\text{g/mL}$.

Os resultados obtidos no estudo da linearidade encontram-se registados na Tabela 5.

Tabela 5 - Resumo dos resultados da linearidade para os dias de validação (n=5).

Gama de trabalho ($\mu\text{g/mL}$)	Linearidade (média \pm DP)		R^2 (média \pm DP)
	Declive (m)	Ordenada na origem (b)	
0,025 - 4,0	394162,25 \pm 106943,88	-1455,70 \pm 11011,35	0,9974 \pm 0,0016

Através da análise da Tabela 5, podemos afirmar que o método descrito é linear na gama de concentrações de trabalho utilizada, uma vez que o valor de R^2 obtido é próximo de 1, e os valores do CV e de BIAS cumprem os critérios de aceitação estabelecidos pelas guias internacionais.

4.2.3. Limite de deteção e quantificação

Define-se por limite de deteção (LOD) de um método analítico a menor concentração de um determinado analito que o método pode diferenciar de forma fiável do ruído de fundo ou da matriz, mas não necessariamente quantificada como um valor exato [52, 53].

O LLOQ é definido como a menor concentração de analito numa determinada amostra que pode ser determinada quantitativamente com exatidão e precisão adequadas, ou seja, com um CV inferior ou igual a 20% e um BIAS de $\pm 20\%$ da concentração teórica [52, 53].

Neste método, o valor de LLOQ considerado corresponde ao calibrador de menor concentração. Relativamente ao LOD, este não foi avaliado assumindo-se o valor igual ao de LLOQ. Na Tabela 6 são apresentados o LOD e o LLOQ da melatonina.

Tabela 6 - Limites de deteção e quantificação da melatonina.

LOD ($\mu\text{g/mL}$)	LLOQ ($\mu\text{g/mL}$)	Concentração teórica do LLOQ ($\mu\text{g/mL}$) (média \pm DP)	CV (%)	BIAS (%)
0,025	0,025	0,027 \pm 0,003	12,90	7,40

O LLOQ obtido (Tabela 6) mostrou-se satisfatório, tendo em conta a quantidade de amostra injetada no sistema HPLC-ED, tendo-se obtido valores do CV e do BIAS dentro dos critérios de aceitação.

Este LLOQ obtido foi comparado com o obtido noutros estudos. No entanto, é de referir que nesses estudos as amostras analisadas para quantificação da melatonina eram plantas medicinais e não a cereja. No estudo de Wójciak-Kosior *et al.* [24], o valor de LLOQ obtido foi de 0,076 $\mu\text{g/mL}$, utilizando uma amostra de 20,0 g de urtiga branca seca e um sistema HPLC

acoplado a um detetor fotodíodos. Um outro estudo realizado por Padumanonda *et al.* [26] refere um valor de LLOQ de 0,01 µg/mL, analisando 5 g de plantas medicinais tradicionais da Tailândia em pó e utilizando um sistema HPLC acoplado a um detetor de fluorescência (do inglês *FD*). O estudo de Chen *et al.* [31] determinou um valor de LLOQ de 0,05 µg/mL, utilizando uma amostra de 2 g de plantas medicinais chinesas em pó e um sistema HPLC-FD acoplado a um espectrómetro de massa.

Assim, pode dizer-se que o valor de LLOQ obtido neste método foi inferior aos obtidos nos estudos de Wójciak-Kosior *et al.* [24], de Chen *et al.* [31], e semelhante ao trabalho de Padumanonda *et al.* [26], uma vez que a quantidade de amostra utilizada no presente trabalho foi inferior.

O valor de LLOQ obtido foi ainda comparado com o do estudo de González-Gómez *et al.* [54], que refere um valor de LLOQ de 0,005 µg/mL, utilizando uma amostra de 2,0 g de cereja liofilizada e um sistema HPLC acoplado a um espectrómetro de massa. Comparativamente com este estudo, o valor de LLOQ obtido é superior.

4.2.4. Precisão e exatidão

A precisão de um método analítico descreve o grau de proximidade dos valores individuais de um analito, quando o procedimento é realizado repetidamente a diversas alíquotas de uma amostra homogénea [52, 53]. Esta deve ser determinada usando pelo menos cinco determinações por concentração [52].

Este parâmetro é normalmente expresso em termos de CV, avaliando, assim, o grau de dispersão dos resultados entre os ensaios independentes [52, 53] através da expressão seguinte (Equação 4):

$$CV(\%) = \frac{DP}{\bar{X}} \times 100 \quad (4)$$

onde: DP é o desvio padrão; \bar{X} é a média.

A precisão não deve exceder os 20% do CV para o LLOQ e 15% do CV para os restantes calibradores [52].

Na validação foram analisadas a precisão intra-dia (repetibilidade), a precisão inter-dia (reprodutibilidade) e a precisão intermédia [52]. A repetibilidade descreve o grau de concordância entre os resultados de determinações sucessivas realizadas num curto espaço de tempo, sob as mesmas condições de operação: mesmo analista, instrumento, local [53]. Enquanto a reprodutibilidade avalia a precisão tendo em conta a variação de certos fatores inerentes ao método analítico, como por exemplo, os diferentes dias de análise, diferentes analistas, diferentes reagentes e equipamentos [52].

A precisão de um método analítico expressa o grau de proximidade entre as médias dos resultados obtidos pelo método e o valor teórico da concentração do analito, sendo determinada através da análise repetida de amostras que contêm quantidades conhecidas de analito [52, 53]. O desvio da média do valor teórico serve como medida da exatidão, sendo

que o valor médio deve ser $\pm 15\%$ do valor teórico, exceto para o LLOQ, onde não deve desviar-se mais que $\pm 20\%$ do valor teórico [52].

Neste trabalho, a precisão inter-dia foi estudada na gama de concentrações das amostras fortificadas (calibradores) durante os cinco dias de validação. Os resultados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 - Precisão inter-dia e exatidão (n=5).

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Concentração calculada ($\mu\text{g/mL}$) \pm DP	CV (%)	BIAS (%)
0,025	0,027 \pm 0,003	12,90	7,40
0,05	0,047 \pm 0,005	9,60	-5,02
0,1	0,090 \pm 0,003	3,00	-10,01
0,5	0,467 \pm 0,022	4,79	-6,54
1,0	0,951 \pm 0,074	7,82	-4,94
1,5	1,539 \pm 0,073	4,75	2,59
2,0	2,065 \pm 0,084	4,06	3,24
2,5	2,544 \pm 0,094	3,70	1,76
4,0	3,942 \pm 0,049	1,24	-1,44

Para a precisão intra-dia foram fortificadas amostras branco com melatonina a quatro concentrações diferentes: 0,025; 1,0; 2,0 e 4,0 $\mu\text{g/mL}$. Para cada uma destas concentrações foram realizadas seis réplicas (n=6) para se proceder ao estudo da precisão das determinações efetuadas no mesmo dia. Na Tabela 8 apresentam-se os resultados obtidos.

Tabela 8 - Precisão intra-dia e exatidão (n=6).

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Concentração calculada ($\mu\text{g/mL}$) \pm DP	CV (%)	BIAS (%)
0,025	0,026 \pm 0,002	7,57	3,63
1,0	1,041 \pm 0,057	5,47	4,06
2,0	2,236 \pm 0,033	1,48	11,79
4,0	3,613 \pm 0,067	1,87	-9,69

Para avaliar a precisão intermédia foram preparadas três amostras branco fortificadas com melatonina a três concentrações diferentes: 0,075 $\mu\text{g/mL}$ (gama baixa); 0,75 $\mu\text{g/mL}$ (gama intermédia) e 3,0 $\mu\text{g/mL}$ (gama alta). Cada uma destas concentrações foi analisada em triplicado (n=3) durante os cinco dias de validação. Os resultados obtidos encontram-se registados na Tabela 9.

Tabela 9 - Precisão intermédia e exatidão (n=3) durante os cinco dias de validação.

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Concentração calculada ($\mu\text{g/mL}$) \pm DP	CV (%)	BIAS (%)
0,075	0,070 \pm 0,005	6,91	-7,33
0,75	0,754 \pm 0,070	9,33	0,50
3,0	3,156 \pm 0,227	7,21	5,19

Através da análise das Tabelas 7, 8 e 9, podemos afirmar que a precisão inter-dia, intra-dia e intermédia encontram-se em conformidade com os critérios de validação, uma vez que os valores obtidos se mantiveram abaixo dos valores de referência para o CV, ou seja, inferiores ou iguais a 20% no LLOQ e a 15% nos restantes calibradores. Relativamente ao BIAS, os valores

obtidos também se encontram abaixo dos de referência, isto é, $\pm 20\%$ da concentração teórica no LLOQ e $\pm 15\%$ da concentração teórica para os restantes calibradores.

4.2.5. Recuperação

Define-se por recuperação de um analito num ensaio a resposta do detetor a uma determinada concentração de analito, adicionada e extraída a partir da matriz, sendo esta resposta comparada com a resposta do detetor para a concentração real do padrão puro do analito, ou seja, sem sofrer extração. Assim, a recuperação indica a eficiência de extração de um método analítico dentro dos limites de variabilidade [52].

Para avaliar este parâmetro, devem comparar-se os resultados obtidos para as amostras fortificadas a três concentrações (gama baixa, média e alta) e extraídas, com os obtidos para as amostras fortificadas às mesmas concentrações, mas cujo analito não sofreu extração, e portanto, representam os 100% de recuperação [52].

A recuperação do analito de interesse não necessita de ser 100%, mas deve ser consistente, precisa e reprodutível [52], sendo determinada através da Equação 5.

$$\text{Recuperação (\%)} = \frac{\text{Área absoluta do sinal do analito extraído (x\%)}}{\text{Área absoluta do sinal do analito não extraído (100\%)}} \times 100 \quad (5)$$

Para a determinação da recuperação, fortificaram-se amostras branco com melatonina a três concentrações diferentes (0,075; 0,75 e 3,0 $\mu\text{g/mL}$), em triplicado ($n=3$), sendo posteriormente extraídas por SPE. Para as amostras correspondentes aos 100% de recuperação, fortificaram-se 2 mL de solvente de eluição (acetato de etilo) com as mesmas concentrações de melatonina, em triplicado ($n=3$), os quais foram posteriormente evaporados sob corrente de azoto e ressuspensos em 200 μL de fase móvel, tal como as amostras correspondentes ao $x\%$ de recuperação.

Na Tabela 10, encontram-se descritos os resultados obtidos para o estudo da recuperação.

Tabela 10 - Média da recuperação, em percentagem (%), obtida para as três concentrações ($n=3$).

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Recuperação (média % \pm SD)
0,075	75,26 \pm 13,18
0,75	73,02 \pm 2,50
3,0	61,42 \pm 4,81

Pela análise dos resultados obtidos (Tabela 10), pode afirmar-se que a recuperação obtida para as três concentrações de melatonina é bastante satisfatória, apresentando resultados consistentes, precisos e reprodutíveis.

4.2.6. Efeito *carryover* (Arrastamento)

Durante a elaboração da curva de calibração, avaliou-se o fenómeno de *carryover* através da injeção no sistema cromatográfico da solução de fase móvel (75 mM Na_2PO_4 , 1,7 mM OSA, 25 μM EDTA, 15% (v/v) acetonitrilo a pH 3,5 ajustado com ácido fosfórico) depois da análise do calibrador de concentração mais alta da curva de calibração (4,0 $\mu\text{g/mL}$).

Pela análise do cromatograma da Figura 9, verifica-se que não se observou nenhum fenómeno de *carryover*, uma vez que não existe nenhum sinal ao tempo de retenção da melatonina.

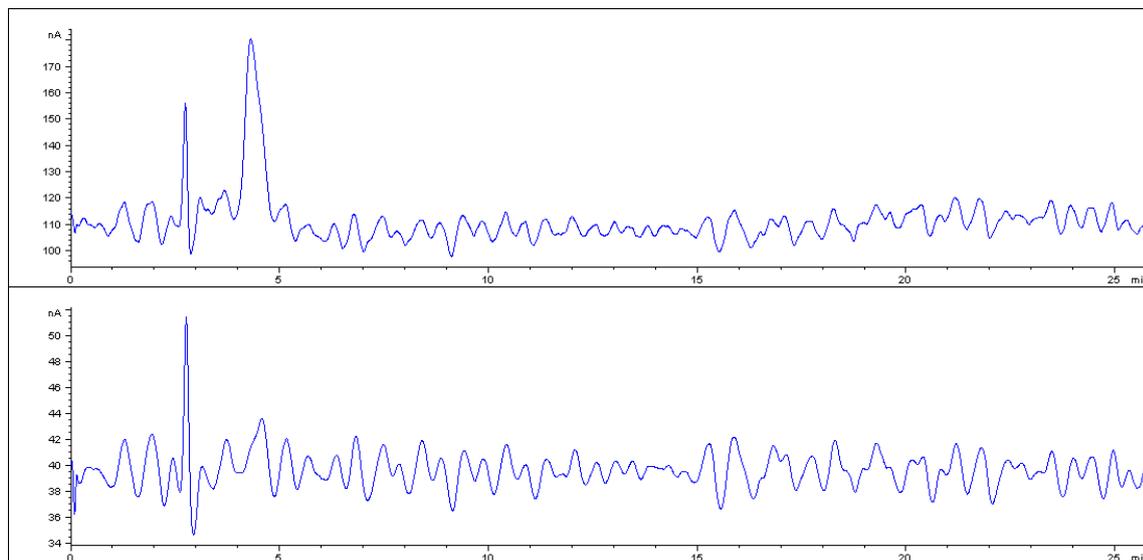


Figura 9 - Cromatograma da fase móvel injetada após determinação do calibrador à concentração mais alta.

4.3. Quantificação da melatonina nas cerejas - Aplicação do método a amostras reais

A aplicação do método analítico a amostras reais, para deteção e quantificação do analito de interesse, constitui uma parte fundamental do processo de validação.

A metodologia anteriormente descrita na subsecção 3.4. e 3.5. foi aplicada, em duplicado ($n=2$), a amostras das cinco variedades de cereja da Cova da Beira: Sweetheart, Burlat, Summit, Saco e Sunburst.

Na Figura 10, apresenta-se, a título de exemplo, o cromatograma obtido para a amostra de cereja da variedade Burlat.

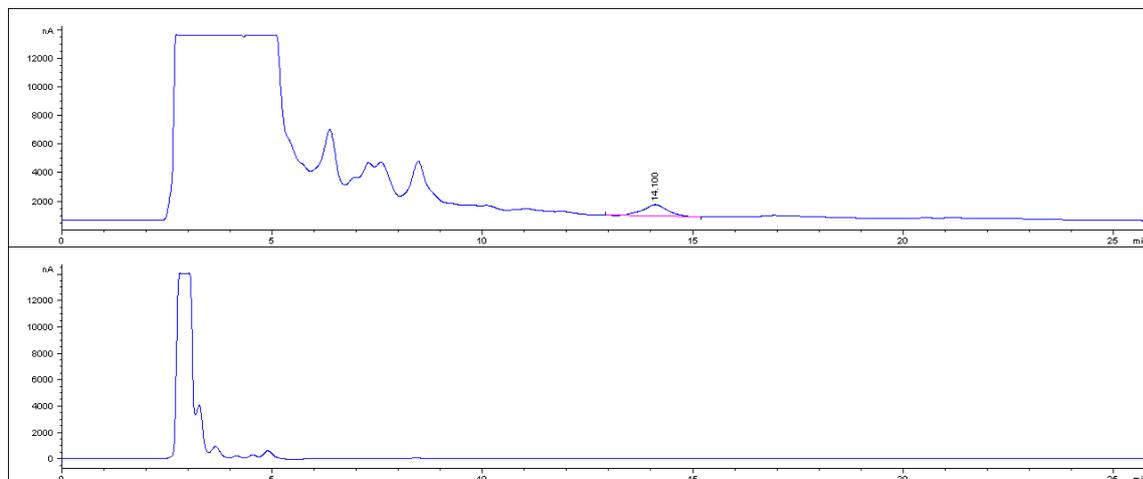


Figura 10 - Cromatograma correspondente à amostra de cereja da variedade Burlat ($0,150 \pm 0,009 \mu\text{g/mL}$).

Os resultados obtidos para as amostras das cinco variedades de cereja encontram-se sumariados na Tabela 11.

Tabela 11 - Rendimento de extração relativo à cereja liofilizada e quantificação da melatonina nas cinco variedades de cereja da Cova da Beira.

Variedade de cereja	Rendimento de extração relativo à cereja liofilizada (%) \pm DP	Concentração de melatonina ($\mu\text{g}/\text{mL}$) \pm DP	Concentração de melatonina (ng/g de cereja fresca) \pm DP
Burlat	74,32 \pm 1,48	0,150 \pm 0,009	27,62 \pm 1,68
Summit	91,13 \pm 2,89	0,066 \pm 0,004	11,36 \pm 0,74
Sweetheart	80,76 \pm 4,41	0,061 \pm 0,001	16,52 \pm 0,38
Sunburst	84,80 \pm 6,27	0,055 \pm 0,003	11,79 \pm 0,76
Saco	85,20 \pm 1,98	0,052 \pm 0,002	12,05 \pm 0,33

No presente método, a melatonina foi quantificada nas cinco variedades de cereja da Cova da Beira num intervalo de concentrações que varia entre as 11,36 e as 27,62 ng/g de cereja fresca, correspondendo a concentração mais elevada à variedade Burlat e a concentração mais baixa à variedade Summit. Estes resultados foram comparados com os obtidos noutros estudos, no entanto, é de salientar que são muito poucos os estudos realizados nesta área.

No estudo de González-Gómez *et al.* [54] foi quantificada a melatonina e a serotonina em oito variedades de cereja da região do Vale do Jerte, incluindo a variedade Burlat e Sweetheart, utilizando uma amostra de 2,0 g de cereja liofilizada e um sistema HPLC acoplado a um espectrómetro de massa. O intervalo de concentrações de melatonina obtida nesse estudo variou de 0,006 a 0,224 ng/g de cereja fresca. Nesse estudo, a concentração de melatonina obtida na variedade Burlat foi de 0,224 ng/g de cereja fresca, enquanto na variedade Sweetheart a concentração obtida foi de 0,06 ng/g de cereja fresca. Comparando estes resultados com os obtidos no presente trabalho, podemos afirmar que o método analítico desenvolvido permite quantificar maiores concentrações de melatonina em amostras de cereja. Além disso, tanto no estudo de González-Gómez *et al.* [54] como no presente trabalho, a concentração de melatonina mais elevada foi encontrada na variedade Burlat.

Um outro estudo desenvolvido por Zhao *et al.* [32] quantifica a melatonina em duas variedades de cereja comuns na China e em graus de maturação diferentes. A concentração de melatonina obtida no grau de maturação máximo, para as duas variedades de cereja analisadas, varia entre as 10 e as 20 ng/g de cereja fresca. Comparando este valor com o obtido no presente trabalho, podemos afirmar que os intervalos de concentrações obtidos são da mesma ordem de grandeza.

Ao comparar o rendimento de extração obtido com a concentração de melatonina expressa em ng/g de cereja fresca, verifica-se que, na variedade Burlat, apesar do menor rendimento de extração obtido (74,32%), foi nesta variedade que se quantificou uma concentração mais elevada de melatonina (27,62 ng/g de cereja fresca). Por outro lado, a variedade Summit é a que apresenta uma menor concentração de melatonina (11,36 ng/g de cereja fresca) e um maior rendimento de extração (91,13%). Assim, pode concluir-se que um rendimento de

extração maior não significa necessariamente uma maior extração do composto de interesse a partir da amostra.

5. Conclusão

A realização deste trabalho permitiu desenvolver um método analítico específico para a quantificação da melatonina em amostras de cereja. Neste método recorreu-se à extração em fase sólida de extratos metanólicos de cereja, utilizando cartuchos Oasis® HLB, e a análise das amostras foi conseguida por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detetor eletroquímico coulométrico.

De forma a maximizar a deteção e quantificação da melatonina a partir das amostras de cereja e a sua posterior análise, foram otimizados diversos parâmetros, nomeadamente os parâmetros cromatográficos, o processo de extração com solvente e o processo de preparação da amostra.

O método analítico desenvolvido apresentou linearidade no intervalo de concentrações de 0,025 - 4,0 µg/mL com um R^2 de $0,9974 \pm 0,0016$, sendo o limite de deteção e quantificação de 0,025 µg/mL. Quanto aos valores de recuperação com SPE, estes variaram entre os 61,42 e os 75,26%.

Tendo em conta os critérios de aceitação das *guidelines* de validação de métodos analíticos (FDA e ICH), este método mostrou ainda ser seletivo, sensível, preciso e exato, uma vez que todos os parâmetros se encontravam dentro dos valores estabelecidos.

Neste método, a menor concentração de melatonina foi determinada nas cerejas da variedade Summit (11,36 ng/g de cereja fresca), enquanto a variedade Burlat apresentou a concentração mais elevada (27,62 ng/g de cereja fresca) de entre as cinco variedades de cereja analisadas. No entanto, as concentrações de melatonina determinadas nas restantes variedades (Saco, Sunburst e Sweetheart) não diferem significativamente da concentração obtida na variedade Summit.

Pela análise dos resultados obtidos, pode afirmar-se que este método analítico apresenta uma metodologia inovadora na quantificação de melatonina em amostras de cereja.

Propõe-se que num trabalho futuro se continue a quantificação da melatonina em mais variedades de cereja da Cova da Beira, nomeadamente nos diferentes graus de maturação desta fruta de forma a avaliar a quantidade de melatonina nestas etapas a fim de maximizar as quantidades deste composto nas cerejas.

Além disso, atendendo a que a melatonina está descrita como possuindo propriedades antioxidantes seria interessante tentar correlacionar o seu teor com a atividade biológica.

6. Referências Bibliográficas

1. Ferretti, G., Bacchetti, T., Belleggia, A. and Neri, D., *Cherry antioxidants: from farm to table*. *Molecules*, 2010. **15**(10): p. 6993-7005.

2. Gonçalves, B., Landbo, A.K., Knudsen, D., Silva, A.P., Moutinho-Pereira, J., Rosa, E. and Meyer, A.S., *Effect of ripeness and postharvest storage on the phenolic profiles of cherries (Prunus avium L.)*. J. Agric. Food Chem, 2004. **52**: p. 523-530.
3. Kelebek, H. and Selli, S., *Evaluation of chemical constituents and antioxidant activity of sweet cherry (Prunus avium L.) cultivars*. International Journal of Food Science and Technology, 2011. **46**(12): p. 2530-2537.
4. Liu, Y., Liu, X., Zhong, F., Tian, R., Zhang, K., Zhang, X. and Li, T., *Comparative study of phenolic compounds and antioxidant activity in different species of cherries*. J Food Sci, 2011. **76**(4): p. C633-638.
5. Serra, A.T., Duarte, R.O., Bronze, M.R. and Duarte, C.M.M., *Identification of bioactive response in traditional cherries from Portugal*. Food Chemistry, 2011. **125**(2): p. 318-325.
6. Ballistreri, G., Continella, A., Gentile, A., Amenta, M., Fabroni, S., Rapisarda, P., *Fruit quality and bioactive compounds relevant to human health of sweet cherry (Prunus avium L.) cultivars grown in Italy*. Food Chem, 2013. **140**(4): p. 630-638.
7. McNulty, J., Nair, J.J., Bollareddy, E., Keskar, K., Thorat, A., Crankshaw, D.J., Holloway, A.C., Khan, G., Wright, G.D. and Ejim, L., *Isolation of flavonoids from the heartwood and resin of Prunus avium and some preliminary biological investigations*. Phytochemistry, 2009. **70**(17-18): p. 2040-2046.
8. McCune, L.M., Kubota, C., Stendell-Hollis, N.R. and Thomson, C.A., *Cherries and health: a review*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2011. **51**(1): p. 1-12.
9. Usenik, V., Fabčič, J. and Štampar, F., *Sugars, organic acids, phenolic composition and antioxidant activity of sweet cherry (Prunus avium L.)*. Food Chemistry, 2008. **107**(1): p. 185-192.
10. Serrano, M., Guillén, F., Martínez-Romero, D., Castillo, S. and Valero, D., *Chemical constituents and antioxidant activity of sweet cherry at different ripening stages*. J Agric Food Chem, 2005. **53**: p. 2741-2745.
11. Nisco, M., Manfra, M., Bolognese, A., Sofo, A., Scopa, A., Tenore, G.C., Pagano, F., Milite, C. and Russo, M.T., *Nutraceutical properties and polyphenolic profile of berry skin and wine of Vitis vinifera L. (cv. Aglianico)*. Food Chem, 2013. **140**(4): p. 623-629.
12. Kim, D.O., Heo, H.J., Kim, Y.J., Yang, H.S. and Lee, C.Y., *Sweet and sour cherry phenolics and their protective effects on neuronal cells*. J Agric Food Chem, 2005. **53**(26): p. 9921-9927.
13. Burkhardt, S., Tan, D.X., Manchester, L.C., Hardeland, R. and Reiter, R.J., *Detection and quantification of the antioxidant melatonin in Montmorency and Balaton tart cherries (Prunus cerasus)*. J Agric Food Chem, 2001. **49**: p. 4898-4902.
14. Usenik, V., Fajt, N., Mikulic-Petkovsek, M., Slatnar, A., Stampar, F. and Veberic, R., *Sweet cherry pomological and biochemical characteristics influenced by rootstock*. J Agric Food Chem, 2010. **58**(8): p. 4928-4933.
15. Gonçalves, B., Landbo, A.K., Let, M., Silva, A.P., Rosa, E. and Meyer, A.S., *Storage affects the phenolic profiles and antioxidant activities of cherries (Prunus avium L.) on human low-density lipoproteins*. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2004. **84**(9): p. 1013-1020.
16. Tan, D.X., Zheng, X., Kong, J., Manchester, L.C., Hardeland, R., Kim, S.J., Xu, X. and Reiter, R.J., *Fundamental issues related to the origin of melatonin and melatonin isomers during evolution: relation to their biological functions*. Int J Mol Sci, 2014. **15**(9): p. 15858-15890.
17. Kelley, D.S., Adkins, Y., Reddy, A., Woodhouse, L.R., Mackey, B.E. and Erickson, K.L., *Sweet bing cherries lower circulating concentrations of markers for chronic inflammatory diseases in healthy humans*. J Nutr, 2013. **143**(3): p. 340-344.
18. Delgado, J., Terrón, M.P., Garrido, M., Barriga, C., Paredes, S.D., Espino, J. and Rodríguez, A.B., *Systemic inflammatory load in young and old ringdoves is modulated by consumption of a Jerte Valley cherry-based product*. J Med Food, 2012. **15**(8): p. 707-712.
19. Zhang, Y., Neogi, T., Chen, C., Chaisson, C., Hunter, D.J. and Choi, H.K., *Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(12): p. 4004-4011.
20. Lachin, T. and Heydari, R., *Anti diabetic effect of cherries in alloxan induced diabetic rats*. Recent Patents on Endocrine, Metabolic and Immune Drug Discovery, 2012. **6**: p. 67-72.

21. Lachin, T., *Effect of antioxidant extract from cherries on diabetes*. Recent Patents on Endocrine, Metabolic and Immune Drug Discovery, 2014. **8**: p. 67-74.
22. Vepsalainen, S., Koivisto, H., Pekkarinen, E., Makinen, P., Dobson, G., McDougall, G.J., Stewart, D., Haapasalo, A., Karjalainen, R.O., Tanila, H. and Hiltunen, M., *Anthocyanin-enriched bilberry and blackcurrant extracts modulate amyloid precursor protein processing and alleviate behavioral abnormalities in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease*. J Nutr Biochem, 2013. **24**(1): p. 360-370.
23. Garrido, M., Gonzalez-Gomez, D., Lozano, M., Barriga, C., Paredes, S.D. and Rodriguez, A.B., *A Jerte valley cherry product provides beneficial effects on sleep quality. Influence on aging*. J Nutr Health Aging, 2013. **17**(6): p. 553-560.
24. Wójciak-Kosior, M. and Wozniak, A., *Quantitative determination of melatonin in Lamium album flos*. Herba polonica, 2008. **54**(3): p. 13-18.
25. Pothinuch, P. and Tongchitpakdee, S., *Melatonin contents in mulberry (Morus spp.) leaves: Effects of sample preparation, cultivar, leaf age and tea processing*. Food Chem, 2011. **128**(2): p. 415-419.
26. Padumanonda, T., Johns, J., Sangkasat, A. and Tiyaworanant, S., *Determination of melatonin content in traditional Thai herbal remedies used as sleeping aids*. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014. **22**(6): p. 1-5.
27. Zagajewski, J., Drozdowicz, D., Brzozowska, I., Hubalewska-Mazgaj, M., Stelmaszynska, T., Laidler, P.M. and Brzozowski, T., *Conversion L-tryptophan to melatonin in the gastrointestinal tract: the new high performance liquid chromatography method enabling simultaneous determination of six metabolites of L-tryptophan by native fluorescence and UV-Vis detection*. Journal of Physiology and Pharmacology, 2012. **63**(6): p. 613-621.
28. Almeida, E.A., Mascio, P.D., Harumi, T., Spence, D.W., Moscovitch, A., Hardeland, R., Cardinalli, D.P., Brown, G.M. and Pandi-Perumal, S.R., *Measurement of melatonin in body fluids: standards, protocols and procedures*. Childs Nerv Syst, 2011. **27**(6): p. 879-891.
29. Itoh, M.T., Ishizuka, B., Kuribayashi, Y., Amemiya, A. and Sumi, Y., *Melatonin, its precursors, and synthesizing enzyme activities in the human ovary*. Molecular Human Reproduction, 1999. **5**(5): p. 402-408.
30. Howatson, G., Bell, P.G., Tallent, J., Middleton, B., McHugh, M.P. and Ellis, J., *Effect of tart cherry juice (Prunus cerasus) on melatonin levels and enhanced sleep quality*. Eur J Nutr, 2012. **51**(8): p. 909-916.
31. Chen, G., Huo, Y., Tan, D.X., Liang, Z., Zhang, W. and Zhang, Y., *Melatonin in Chinese medicinal herbs*. Life Sciences, 2003. **73**(1): p. 19-26.
32. Zhao, Y., Tan, D.X., Lei, Q., Chen, H., Wang, L., Li, Q., Gao, Y. and Kong, J., *Melatonin and its potential biological functions in the fruits of sweet cherry*. J. Pineal Res, 2012. **55**: p. 79-88.
33. Kolár, J. and Machácková, I., *Melatonin in higher plants: occurrence and possible functions*. J. Pineal Res, 2005. **39**: p. 333-341.
34. Shi, H., Jiang, C., Ye, T., Tan, D., Reiter, R.J., Zhang, H., Liu, R. and Chan, Z., *Comparative physiological, metabolomic, and transcriptomic analyses reveal mechanisms of improved abiotic stress resistance in bermudagrass [Cynodon dactylon (L). Pers.] by exogenous melatonin*. J Exp Bot, 2014. **66**(3): p. 681-694.
35. Azmir, J., Zaidul, I.S.M., Rahman, M.M., Sharif, K.M., Mohamed, A., Sahena, F., Jahurul, M.H.A., Ghafoor, K., Norulaini, N.A.N. and Omar, A.K.M., *Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review*. Journal of Food Engineering, 2013. **117**(4): p. 426-436.
36. Barroso, M., Moreno, I., Fonseca, B., Queiroz, J.A. and Gallardo, E., *Role of microextraction sampling procedures in forensic toxicology*. Bioanalysis, 2012. **4**(14): p. 1805-1826.
37. Queiroz, S.C.N., Collins, C.H. and Jardim, I.C.S.F., *Métodos de extração e/ou concentração de compostos encontrados em fluidos biológicos para posterior determinação cromatográfica*. Quim. Nova, 2001. **24**(1): p. 68-76.
38. Kataoka, H., *Recent advances in solid-phase microextraction and related techniques for pharmaceutical and biomedical analysis*. Current Pharmaceutical Analysis, 2005. **1**(1): p. 65-84.

39. Gallardo, E., Costa, S. and Barroso, M., *A microextração em fase sólida como técnica de preparação de amostras em química analítica e toxicologia: Teoria e aplicações*. Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde, 2009. **6**(1): p. 105-124.
40. Padrón, M.E.T., Afonso-Olivares, C., Sosa-Ferrera, Z. and Santana-Rodríguez, J.J., *Microextraction techniques coupled to liquid chromatography with mass spectrometry for the determination of organic micropollutants in environmental water samples*. *Molecules*, 2014. **19**(7): p. 10320-10349.
41. Żwir-Ferenc, A. and Biziuk, M., *Solid phase extraction technique - trends, opportunities and applications*. Polish J. of Environ. Stud, 2006. **15**(5): p. 677-690.
42. Bladergroen, M.R. and van der Burgt, Y.E.M., *Solid-phase extraction strategies to surmount body fluid sample complexity in high-throughput mass spectrometry-based proteomics*. *J Analytical Methods Chem*, 2015. **2015**: p. 1-8.
43. Puzanowska-Tarasiewicz, H., Misiuk, W., Starczewska, B. and Kuzmicka, L., *Applications of the extractive methods in chemical analysis of some psychotropic drugs*. *Acta Polonae Pharmaceutica - Drug Research*, 2009. **66**(2): p. 107-113.
44. Sigma-Aldrich, *Guide to solid phase extraction*. 1998. Disponível em: <http://www.sigmaaldrich.com/Graphics/Supelco/objects/4600/4538.pdf> (acedido a 05/09/2015)
45. Skoog, D.A., West, D.M., Holler, F.J. and Crouch, S.R., *Fundamentals of Analytical Chemistry*. 9th ed. Brooks/Cole, 2014.
46. Telepchak, M.J., August, T.F. and Chaney, G., *Forensic and Clinical Applications of Solid Phase Extraction*. Humana Press. Totowa, New Jersey, 2004.
47. Yi, L.X., Fang, R. and Chen, G.H., *Molecularly imprinted solid-phase extraction in the analysis of agrochemicals*. *J Chromatogr Sci*, 2013. **51**(7): p. 608-618.
48. Skoog, D.A., Holler, F.J. and Crouch, S.R., *Principios de análisis instrumental*. 6^a ed. Cengage Learning Editores, 2008.
49. *Coulochem III - Reference Manual*. ESA Inc, 2004.
50. Waters Corporation, *Oasis sample extraction products*, 2003. Disponível em: <http://www.cienytech.com/tablas/Cartuchos%20Oasis.pdf> (acedido a 07/09/2015)
51. Opolzer, D., et al., *Analytical approach to determine biogenic amines in urine using microextraction in packed syringe and liquid chromatography coupled to electrochemical detection*. *Biomed Chromatogr*, 2013. **27**(5): p. 608-14.
52. *Guidance for Industry - Bioanalytical Method Validation*. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), 2001. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf> (acedido a 31/08/2015)
53. *Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1)*. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 2005. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf (acedido a 31/08/2015)
54. González-Gómez, D., Lozano, M., Fernández-León, M.F., Ayuso, M.C., Bernalte, M.J. and Rodríguez, A.B., *Detection and quantification of melatonin and serotonin in eight Sweet Cherry cultivars (*Prunus avium* L.)*. *European Food Research and Technology*, 2009. **229**(2): p. 223-229.

Capítulo II - Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, realizei estágio em farmácia hospitalar nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Médio Tejo, E.P.E. (CHMT), uma vez que considerava indispensável consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico e adquirir novos conhecimentos e competências na área hospitalar. O estágio teve a duração de oito semanas e decorreu entre o dia 26 de janeiro de 2015 e o dia 20 de março de 2015, tendo lugar nas três unidades hospitalares localizadas em Abrantes, Tomar e Torres Novas, que integram o CHMT, sob orientação da Farmacêutica Carla Oliveira, responsável de serviço e restante equipa. O presente relatório pretende descrever a minha experiência como estagiária, as competências que adquiri e as atividades que desenvolvi durante este estágio.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de fevereiro de 1962, designa-se por farmácia hospitalar 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 as atividades de farmácia hospitalar exercidas através dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) [1].

Os SFH constituem departamentos com autonomia técnica, sujeitos à orientação geral dos órgãos da administração, perante os quais têm de responder pelos resultados do seu exercício [1], sendo dirigidos obrigatoriamente por um farmacêutico hospitalar [2]. Este serviço além de ser regulamentado pelo diploma governamental, Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de fevereiro de 1962, rege-se ainda pelo Manual da Farmácia Hospitalar da Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P. (INFARMED) e pelo Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos.

Os SFH são uma estrutura essencial nos cuidados de saúde a nível hospitalar, assegurando a terapêutica medicamentosa aos utentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos. Além disso, integram equipas de cuidados de saúde e promovem ações de investigação científica e de ensino [2].

De entre as várias responsabilidades dos SFH, pode-se destacar a gestão, que inclui a seleção, aquisição, armazenamento e distribuição dos medicamentos bem como de outros produtos farmacêuticos, tais como dispositivos médicos (DM) e reagentes, e ainda a implementação e monitorização da política de medicamentos, a qual é definida no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e ainda pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) [1, 2].

No CHMT, a maioria dos processos dos SFH encontra-se centralizada na unidade hospitalar de Abrantes, no piso 1. Abrangem áreas distintas para a realização das várias atividades funcionais dos SFH, no que diz respeito aos produtos farmacêuticos: seleção e aquisição; recepção e armazenagem; preparação; controlo; distribuição; informação; farmacovigilância e farmácia clínica [2].

Relativamente aos recursos humanos, o pessoal dos SFH integra Farmacêuticos ou Técnicos Superiores de Saúde (TSS), Técnicos de Farmácia ou Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), Assistentes Operacionais (AO) e Administrativos.

Os SFH do CHMT utilizam um *software* denominado por Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), o qual tem como principal objetivo uma gestão eficiente do circuito do medicamento e permitir uma utilização segura, eficaz e racional do medicamento. O SGICM permite que todos os profissionais dos SFH acedam às informações necessárias para a realização das suas tarefas, rastreabilizando ainda todo o movimento do medicamento [3].

2. Logística nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares

2.1. Seleção e aquisição de produtos farmacêuticos

Uma gestão eficaz dos produtos farmacêuticos é fundamental e envolve um conjunto de procedimentos realizados pelos SFH, cujo principal objetivo é garantir o bom uso e a dispensa dos produtos farmacêuticos em ótimas condições aos utentes do hospital, quer estejam internados, quer em regime de ambulatório. Esta gestão compreende diversas etapas, começando com a seleção racional dos produtos farmacêuticos, sua aquisição e armazenamento, passando pela distribuição e culminando na administração do medicamento ao utente, e informação sobre a sua utilização [2].

A nível hospitalar, a seleção dos medicamentos baseia-se tanto no FHNM como nas necessidades terapêuticas dos utentes. Cada hospital pode elaborar adendas ao FHNM, as quais devem estar disponíveis para consulta pelos diversos profissionais de saúde. Estas adendas de introdução ou exclusão ao FHNM são elaboradas pela CFT de cada hospital, baseando-se nas especificidades dos seus serviços clínicos, sempre numa perspetiva de custo-efetividade [2].

A aquisição dos produtos farmacêuticos é da exclusiva responsabilidade do farmacêutico hospitalar [2].

Gestão de stocks

No CHMT, o pedido de compra de produtos farmacêuticos está a cargo da Farmacêutica Responsável dos SFH [4]. Esta analisa a listagem automática gerada por uma aplicação desenvolvida pela própria, que confronta as existências em *stocks* e o padrão mais recente de consumo. A metodologia em uso baseia-se essencialmente, no final de cada mês, no plano de aprovisionamento (encomendas com quantidade variável, em alturas fixas). Ao longo do mês, ajusta as necessidades em função de alguma alteração ao perfil de consumo. Esta

metodologia permite minimizar o tempo afeto à tarefa de gestão de *stocks*, e aumentar o número de pedidos por nota de encomenda (NE) (o que se torna favorável para as NE com valores mínimos). Existe uma preocupação por manter uma elevada taxa de rotação anual dos medicamentos, e a garantia de uma não rotura dos mesmos. Os produtos mais caros, nomeadamente os medicamentos da classe A¹, são pedidos quinzenal ou mensalmente e os produtos mais baratos, nomeadamente os medicamentos da classe C¹, e de grande rotatividade, por exemplo as formulações orais, são pedidos frequentemente e em maior quantidade, de forma a rentabilizar o sistema de reembalagem automático de formulações sólidas.

Uma alternativa a este método é o sistema de ponto de encomenda (encomendas de quantidades fixas, em períodos variáveis), que cria alertas sempre que o *stock* de um determinado artigo cai abaixo de um determinado *stock* de segurança.

De acordo com o pedido efetuado pelos SFH, um Administrativo afeto ao Serviço de Logística/Aprovisionamento, elabora uma NE, reencaminhando-a ao Responsável do Serviço de Aprovisionamento para que seja assinada. A encomenda é ainda validada pelo Conselho de Administração (CA), depois da obtenção de um cabimento e compromisso por parte dos serviços financeiros. Posteriormente, o pedido de compra é efetuado ao laboratório tendo em conta as orientações emanadas pelo Serviço de Aprovisionamento e os protocolos de parcerias em vigor com o CHMT [4].

O Administrativo envia a NE por fax ou por *e-mail* para o laboratório fornecedor, o qual procede ao fornecimento dos produtos farmacêuticos pedidos [4].

Formulário Terapêutico Interno e gestão do mestre de artigos

Os medicamentos incluídos no Formulário Terapêutico Interno (FTI) estão prontamente disponíveis para prescrição e administração a nível hospitalar. O FTI é constituído pelos medicamentos que constam no FHNM e pela adenda do CHMT aprovada pela CFT/CA, com exceção de situações devidamente identificadas, nomeadamente alguns medicamentos de justificação obrigatória [6].

O FTI evolui de acordo com as necessidades dos utentes, e caso seja necessário um novo medicamento, a sua utilização vai depender da sua inclusão em adenda privativa de aditamento. Contudo, na admissão de um utente, o médico deve procurar adaptar a terapêutica do utente aos medicamentos disponíveis no FTI [6].

Se a introdução de um novo medicamento no FTI for imprescindível, o Diretor do Serviço interessado deve elaborar um pedido de autorização do medicamento, atualmente, a partir de um aplicativo informático. Conjuntamente com o pedido deve ser ainda enviada toda a

¹ **Sistema de Classificação de Medicamentos ABC:** estratificação de medicamentos em três classes em função do seu valor monetário e do seu consumo. **Classe A:** corresponde a cerca de 10% dos medicamentos, equivalendo a 70% do valor financeiro do *stock* total. **Classe B:** é uma classe intermediária, que equivale a cerca de 20% da totalidade do *stock*, correspondendo a cerca de 20% do valor financeiro total do mesmo. **Classe C:** equivale a 70% do *stock*, correspondendo a 10% do valor monetário total do *stock* [5].

informação que demonstre a evidência do valor terapêutico acrescentado em relação ao custo do medicamento em questão, face às alternativas terapêuticas atuais. A Responsável dos SFH deve ser informada pelo Diretor do Serviço interessado acerca da urgência da introdução do novo medicamento no FTI e, enviar o respetivo pedido de autorização ao Presidente da CFT ou ao Diretor Clínico, o qual autoriza, ou não, o uso do medicamento considerado urgente. Os SFH integram em cada pedido uma contextualização do mesmo, face às demais alternativas terapêuticas e ao custo-efetividade, de forma a auxiliar os decisores na tomada de decisão. Os pedidos são todos validados em CFT. A CFT é a entidade responsável pela avaliação dos pedidos de introdução de um novo medicamento no FTI, os quais implicam a reavaliação do respetivo grupo farmacoterapêutico, podendo mesmo levar à exclusão de alguns medicamentos do FTI. Após a avaliação do pedido, a CFT emite um parecer escrito, fundamentando a sua decisão. Se o parecer da CFT for desfavorável, o Diretor do Serviço interessado reavalia a situação e verifica se é possível utilizar um medicamento análogo do FTI. Por outro lado, se o parecer for positivo, o pedido é enviado ao CA para homologação, sendo dado conhecimento sempre por escrito aos Diretores de Serviço. Posto isto, os SFH abrem um código para o medicamento aprovado, na aplicação SGICM, monitorizando a sua utilização dentro das regras que levaram a sua aprovação. Este passa assim a pertencer ao mestre de artigos [6].

Atualmente, a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica está a elaborar um “Formulário Nacional de Medicamentos”. O seu cumprimento passa a ser obrigatório, para todos os estabelecimentos e serviços do Serviço Nacional de Saúde (SNS), após a publicação da revisão do Despacho n.º 2061-C/2013, de 4 de fevereiro, e do Despacho n.º 7841-B/2013, de 17 de junho.

Medicamentos de Autorização de Utilização Excepcional

A aquisição de medicamentos de uso humano que não apresentam Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal necessitam de uma Autorização de Utilização Excepcional (AUE), sendo a sua utilização imprescindível para a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças raras ou graves ou extremamente debilitantes por não existirem alternativas terapêuticas. A autorização para a utilização deste tipo de medicamentos depende da verificação da sua eficácia e segurança com base em resultados de ensaios clínicos anteriores, nomeadamente os realizados com vista a um pedido de AIM, e que este possua ainda um benefício-risco favorável. O médico que pretenda a utilização de um medicamento sob AUE deve formular um pedido com a respetiva justificação clínica, submetendo-o à aprovação do Diretor do Serviço Clínico (SC), da CFT e do INFARMED [7]. Só após o parecer favorável do INFARMED, posteriormente comunicado aos SFH, é que estes podem proceder à aquisição do medicamento sob AUE.

Ainda, medicamentos de uso exclusivo hospitalar, ou seja, os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) restrita, que ainda não detenham avaliação farmacoeconómica ao abrigo do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, carecem de AUE.

Ao longo do estágio curricular foi-me explicado o processo de seleção e aquisição de medicamentos, e pude observar a aplicação prática de regras de gestão no pedido de aquisição de medicamentos.

2.2. Receção de produtos farmacêuticos

A zona de receção de encomendas dos SFH apresenta tanto acesso direto ao cais exterior de descargas como ao armazém central dos medicamentos [2]. No mesmo espaço físico é possível receber do exterior e proceder à conferência das encomendas, sejam elas de grande volume (paletes) ou caixas individuais (numa mesa para acomodar e conferir os produtos).

A receção dos produtos farmacêuticos deve ocorrer dentro do prazo estabelecido na NE, e caso haja atraso na sua receção e que este seja da responsabilidade do laboratório é efetuada uma reclamação [4].

Na receção dos produtos farmacêuticos e ainda na presença do colaborador da empresa transportadora, o TDT confere se a guia de remessa ou fatura que acompanha a encomenda corresponde à NE, e verifica ainda o número de volumes e o estado das embalagens entregues [2-4]. Posto isto, o TDT rubrica, data e carimba o documento da empresa transportadora [2, 4]. Como regra geral, não é possível proceder à conferência da encomenda na sua totalidade imediatamente, o carimbo utilizado é o que diz “sujeito a confirmação”. Enquanto aguardam a conferência, os produtos farmacêuticos de frio são armazenados imediatamente num frigorífico próprio para produtos ainda em confirmação.

Um caso particular na receção de produtos farmacêuticos é a receção de hemoderivados, medicamentos experimentais e estupefacientes e psicotrópicos, que é realizada exclusivamente pelo TSS, sendo também da exclusiva responsabilidade deste a sua conferência [4]. Os medicamentos hemoderivados são sempre acompanhados por boletins de análise e certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED, os quais são rubricados e arquivados junto com a respetiva fatura por ordem de entrada nos SFH [2, 4].

Na conferência, verifica-se se os fármacos e as respetivas quantidades estão em conformidade, no que diz respeito a: conformidade do produto, nomeadamente se existe alguma deterioração na sua integridade; produto correto, isto é, verifica-se o nome genérico, a dosagem e as vias de administração; quantidade; prazo de validade; acondicionamento e temperatura [4].

O TDT regista sempre na NE tanto o lote como o prazo de validade de cada um dos produtos farmacêuticos recebidos, a qual deve ser ainda assinada e datada com o dia da receção da encomenda [4].

Se forem rececionados produtos farmacêuticos com prazos de validade inferiores a seis meses, o TSS contacta imediatamente o laboratório fornecedor para se proceder à devolução dos produtos no caso destes não serem totalmente consumidos [4].

No caso de ser detetada qualquer não conformidade, é realizada e enviada uma reclamação por fax ao laboratório, ficando arquivado o original nos SFH [4].

Por fim, o administrativo introduz na aplicação informática SGICM todos os dados referentes à encomenda (número da NE; número do documento; quantidade; lote e prazo de validade) [2-4].

No decurso do estágio colaborei na receção de várias encomendas, pondo em prática os procedimentos anteriormente descritos, tendo ainda ajudado na resolução de um problema que impediu a receção de um medicamento, pois este apresentava deterioração da sua integridade apesar da embalagem exterior da encomenda não estar danificada. Assim, teve que se contactar o fornecedor e proceder à respetiva reclamação/devolução.

2.3. Armazenamento de produtos farmacêuticos

Após a verificação da conformidade da encomenda, esta é armazenada nos locais apropriados do armazém dos SFH, pelo TDT ou pelo AO sob supervisão do TDT. No CHMT, o armazenamento é efetuado com base na política “*First expire, first out*” (FEFO) [4].

2.3.1. Instalações e suas características gerais

O armazenamento dos produtos recebidos deve ser realizado de modo a garantir as condições necessárias de espaço, temperatura, luz, humidade e segurança dos mesmos [2, 3]. Assim, o armazém deverá apresentar várias condições mínimas, das quais se destacam as seguintes: facilidade de limpeza; permitir condições de rotação de stocks seguindo a política FEFO, em que os primeiros produtos a serem distribuídos são os têm um prazo de validade mais curto; portas largas que possibilitem a movimentação de paletes; dimensões adequadas à instalação de suportes para armazenamento de medicamentos e/ou soluções de grande volume, tais como prateleiras e/ou armários, para que nenhum produto fique assente diretamente no chão; ter condições ambientais apropriadas (temperatura ambiente inferior a 25°C, temperatura dos frigoríficos compreendida entre 2 e 8°C, proteção da luz solar direta e humidade relativa inferior a 60%) [2-4].

No CHMT, uma vez que os SFH se encontram centralizados na unidade de Abrantes, o grosso da receção e do armazenamento faz-se nessa unidade, existindo um armazém principal; um armazém de produtos inflamáveis; um armazém de produtos refrigerados, material de penso e outros DM; um armazém de injetáveis de grande volume e de produtos de nutrição entérica e parentérica; um armazém de distribuição por dose unitária; um armazém de farmacotecnia; um armazém de ambulatório; e um armazém de estupefacientes e psicotrópicos. Contudo, as outras duas unidades hospitalares (Tomar e Torres Novas) têm também um armazém próprio, mas de dimensões mais reduzidas, para receção de grandes volumes (soros/dietas), produtos de frio e outros medicamentos fornecidos em regime de ambulatório, estupefacientes e psicotrópicos, e citotóxicos.

Em todos os armazéns, as condições de armazenamento são monitorizadas bidariamente, existindo ainda proteções nas janelas para impedir a luz solar direta [2-4].

Os vários armazéns têm os respetivos produtos organizados por ordem alfabética da Denominação Comum Internacional (DCI). O armazém principal contém estantes que

permitem organizar os medicamentos dos mais variados grupos farmacoterapêuticos e formas farmacêuticas que não requerem condições especiais de conservação. Existindo ainda uma estante específica para papas e leites de pediatria e outra para produtos injetáveis de pequeno volume (ex.: ampola de 10 mL de cloreto de potássio a 7,45%). Os DM são ainda armazenados separadamente.

O armazém dos produtos inflamáveis é uma sala individualizada com porta corta-fogo de fecho automático, a abrir para fora, “paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo” e ainda com “chão impermeável, inclinado e drenado para bacia coletora, não ligada ao esgoto” [2]. Esta sala localiza-se próximo do exterior para em caso de incêndio dispor de acesso fácil por equipas de emergência. Também próximo do exterior para facilitar o transporte após receção das encomendas encontra-se o armazém de injetáveis de grande volume e de produtos de nutrição entérica e parentérica, cujos produtos são armazenados tanto em estantes como sobre paletes.

O armazém de produtos refrigerados, material de penso e outros DM é constituído igualmente por estantes e por três frigoríficos que se sofrerem uma variação de temperatura além dos 8°C emitem um sinal sonoro de alarme automático.

Independentemente do local de armazenamento dos produtos farmacêuticos fotossensíveis, estes após remoção da cartonagem original deverão ser envolvidos em folha de alumínio para manterem a sua integridade.

O armazém de estupefacientes e psicotrópicos é uma sala individualizada com fechadura de segurança [2], sendo constituído por um armário também com fechadura de segurança onde são guardadas as benzodiazepinas e por um cofre onde são armazenadas as restantes substâncias psicotrópicas. Nesta sala existe outro armário onde estão armazenados as amostras de medicamentos.

Deve-se salientar o facto do local de armazenamento individual de cada um dos produtos farmacêuticos ser devidamente etiquetado com informações pertinentes, tais como DCI, dosagem, código do medicamento gerado na aplicação SGICM, e outras informações importantes dependendo do produto em questão.

2.3.2. Controlo de *stocks* e prazos de validade

Nos SFH realizam-se controlos de *stocks* e de prazos de validade através de contagens periódicas de alguns grupos de medicamentos, com o objetivo de garantir *stocks* atualizados. Assim, os grupos de medicamentos que devem ter um controlo mais rigoroso são: estupefacientes e psicotrópicos e hemoderivados com controlo quinzenal, e citotóxicos e ambulatório com controlo mensal.

Mensalmente é emitida uma listagem da aplicação SGICM com todos os produtos farmacêuticos, cujo prazo de validade expira nos seguintes noventa dias após a data de emissão da mesma [8], de forma a permitir o escoamento entre serviços/unidades.

Posteriormente, verifica-se a existência dos produtos listados nos respetivos armazéns, no caso de ainda existirem em *stock* regista-se a respetiva quantidade. No final do mês em controlo, o colaborador que efetuou o controlo inicial procede à recolha de todos os produtos expirados [8].

Para minimizar os desperdícios, os SFH efetuam sempre as diligências necessárias para que o produto com prazo de validade a acabar seja utilizado em qualquer uma das três unidades hospitalares do CHMT [8].

Se não for possível escoar os produtos com prazo de validade a expirar, os SFH entram em contacto com o laboratório fornecedor para proceder à devolução ou troca dos mesmos, respeitando sempre o prazo estabelecido pelo fornecedor. Se o laboratório não aceitar a devolução ou troca do produto farmacêutico e se o mesmo não for escoado dentro da sua validade, este é inutilizado, sendo as suas quantidades abatidas na aplicação SGICM após autorização do CA [8].

2.3.3. Identificação e individualização de medicamentos

Os SFH apenas podem fornecer medicamentos em dose unitária. Assim, cada unidade de medicamento é avaliada quanto às condições de individualização e de identificação por um TDT ou TSS [8]. Em cada unidade deve constar imperiosamente: a DCI do medicamento; a dosagem; o lote; o prazo de validade; e outra informação adicional relevante [2, 8].

Sempre que, decorrente da individualização, haja omissão de uma ou mais informações de carácter obrigatório, estas devem ser registadas no acondicionamento original, isto é, diretamente na embalagem a individualizar ou sob a forma de etiqueta, mantendo-se assim o prazo de validade mencionado pelo laboratório. Caso isso não seja de todo possível, é preciso reembalar o medicamento na máquina de reembalagem, sendo a sua embalagem original violada apenas em situações de imprescindibilidade, nomeadamente quando são necessárias doses parciais de comprimidos, passando neste caso o prazo de validade a ser de seis meses a contar dessa data. A manipulação do medicamento fora da embalagem original só pode ser realizada numa zona limpa destinada a esse fim, seguindo escrupulosamente os procedimentos de segurança e higiene [8].

As informações detalhadas referentes à individualização e identificação dos medicamentos são registadas em impresso interno próprio pelo TDT ou TSS, de forma a garantir a rastreabilidade do processo. Relativamente aos medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, o preenchimento desse impresso é da exclusiva responsabilidade do TSS [8].

Antes de se proceder à etiquetagem ou à reembalagem na máquina, o TDT valida as informações inseridas na aplicação informática, sendo o processo de reembalagem semiautomático inspecionado pelo TSS no final de cada dia [8].

No CHMT, o processo de individualização dos medicamentos, de etiquetagem e de reembalagem na máquina é realizado pelos AO e supervisionado por um TDT numa sala

própria equipada com máquinas de reembalagem, uma semiautomática Euclid® e uma máquina de reembalagem de alto débito, BlisPack®. Nos SFH do CHMT, o BlisPack® é apenas utilizado para reembalar formas farmacêuticas sólidas inteiras (comprimidos e cápsulas) na sua embalagem original (blister), enquanto a máquina Euclid® é usada para reembalar comprimidos fracionados nas doses pretendidas.

A quantidade máxima de medicamentos a individualizar deve corresponder ao consumo de seis meses [2, 8].

Durante o estágio pude observar e ajudar em todo o processo de reembalagem dos medicamentos, incluindo medicamentos estupefacientes e psicotrópicos desde o recorte dos blisters até à conferência final. E tomei consciência da importância deste processo, pois ao longo da rede de distribuição cruzei-me com inúmeros medicamentos reembalados e fracionados.

3. Distribuição

Nos hospitais, a distribuição dos produtos farmacêuticos é a atividade com maior relevo dos SFH, disponibilizando o medicamento certo, na quantidade e qualidade corretas, para cumprimento da prescrição médica proposta para um determinado utente [3].

Com a ajuda dos SC devem ser criadas políticas e procedimentos de distribuição [3] que permitam um uso racional da terapêutica, minimizando os erros de medicação (ex.: erros nas dosagens ou troca da via de administração) e possibilitando uma monitorização da terapêutica dos utentes [2, 3].

Existem diferentes sistemas de distribuição:

- Distribuição tradicional: a requisição de medicamentos é feita pela enfermagem do respetivo SC, com o objetivo de manter sempre um *stock* fixo de medicamentos previamente definido pelos SFH e respetivo SC. É o tipo de distribuição que proporciona mais erros. No CHMT, a Unidade de Curta Duração Médica (UCDM) é o único SC que segue este modelo de distribuição.
- Distribuição de medicamentos por reposição de *stocks* nivelados: nos diferentes SC é definido um *stock* fixo de medicamentos de acordo com as características de cada serviço [3] e sua periodicidade de reposição. No CHMT, esta distribuição é realizada segundo uma metodologia de armazém avançado (AAV).
- Distribuição individual diária em dose unitária: é realizada uma distribuição diária de medicamentos, em dose unitária individual, para um período máximo de 24 horas. Este sistema permite ao TSS conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico de cada utente, diminuir os riscos de interações medicamentosas, utilizar de forma racional a terapêutica e diminuir os desperdícios [2].
- Outros tipos de distribuição: estupefacientes/psicotrópicos em modelo próprio da Imprensa Nacional da Casa da Moeda (INCM); hemoderivados também em impresso próprio.

No mesmo SC poderão coexistir, complementando-se, mais do que um tipo de sistema de distribuição de medicamentos de forma a garantir a terapêutica necessária para todos os utentes, em qualquer momento. Assim, o mesmo SC pode ter medicamentos distribuídos tanto por reposição de *stocks* nivelados como pela distribuição individual diária em dose unitária.

Outro tipo de distribuição de medicamentos realizado pelos SFH é a distribuição em ambulatório que difere bastante dos sistemas de distribuição anteriormente mencionados, uma vez que existe contacto com o próprio utente.

Devido à complexidade do processo de distribuição de medicamentos, este é sempre da responsabilidade de um TSS, que tem de validar todas as prescrições médicas, sendo a sua presença obrigatória em qualquer período de funcionamento dos SFH [2].

3.1. Distribuição em regime de internamento

No CHMT, os SFH distribuem os produtos farmacêuticos aos diferentes SC através do sistema de dose individual diária em dose unitária, e por reposição de *stocks* nivelados, exceto na UCDM em que o sistema utilizado é a distribuição tradicional.

Exceto na reposição por *stocks* nivelados, a distribuição de medicamentos só se realiza após o médico proceder à prescrição médica, sendo esta posteriormente validada por um TSS. A área de validação das prescrições médicas encontra-se separada fisicamente da área de aviamento [2].

3.1.1. Distribuição individual diária em dose unitária

O sistema de distribuição de medicamentos em dose individual unitária pressupõem uma prévia validação das prescrições pelos farmacêuticos o que permite ao TSS elaborar e analisar em detalhe o perfil farmacoterapêutico de cada utente em internamento, garantindo que os medicamentos prescritos sejam administrados ao utente correto, no dia e hora indicados [9]. Este sistema permite ainda uma melhor racionalização da terapêutica [2].

Todos os dias, as prescrições médicas de todos os utentes são analisadas e validadas pelos TSS, sendo posteriormente preparada toda a medicação necessária para as 24 horas seguintes [2, 3]. A prescrição médica eletrónica é feita na aplicação SClínico/SGICM [4], consistindo num registo do utente onde consta a sua identificação, a prescrição médica (médico prescriptor, medicamento prescrito, dosagem, dose/frequência, duração do tratamento) e quando aplicável, alergias conhecidas, patologias crónicas e o diagnóstico. No caso de surgir qualquer dúvida na prescrição ou quando for necessário alertar o médico para a necessidade de fazer alguma alteração, apesar de ser possível registar as alterações necessárias no campo de observações da aplicação informática, ficando visíveis quando o médico aceder à prescrição novamente, esta tem de ser imediatamente resolvida pessoal ou telefonicamente com o médico prescriptor [3, 4]. Durante a validação das prescrições médicas, os TSS garantem sempre o cumprimento rigoroso dos protocolos em vigência no CHMT e podem consultar o processo clínico do utente para obterem informações suplementares, como por exemplo,

análises laboratoriais [4]. Ainda na fase de validação pode ser necessário ajustar a prescrição médica à medicação a ceder, como por exemplo, no caso dos medicamentos para perfusão que implicam o cálculo do número de ampolas necessárias para se manter durante 24 horas a taxa de perfusão indicada pelo médico, e podem também ser observadas interações medicamentosas, duplicações de terapêutica ou até mesmo posologias não adequadas (ex.: dose máxima recomendada ultrapassada).

Após a validação das prescrições médicas, os TDT emitem a partir da aplicação informática os mapas de unidose por SC para as próximas 24 horas, com a medicação, quantidade e posologia por utente. Os TDT preparam então as gavetas individualizadas previamente identificadas com o SC, nome do utente, número da cama e do processo clínico [4]. Estas gavetas contêm seis compartimentos que correspondem a diferentes momentos de administração da terapêutica aos utentes (7 horas ou jejum, 9-12 horas ou pequeno-almoço, 13-15 horas ou almoço, 17-19 horas ou lanche/jantar, 20-23 horas ou ceia) e um compartimento com medicação de SOS.

O mapa de unidose é também enviado para o sistema semiautomático de apoio à distribuição, o KARDEX[®]. O KARDEX[®] consiste num dispositivo rotativo que movimenta verticalmente prateleiras, as quais possuem inúmeras gavetas, contendo cada uma um medicamento diferente. Através do mapa de unidose, este sistema seleciona o medicamento prescrito com informação da quantidade necessária para as 24 horas a ser colocada pelo operador na respetiva gaveta do utente. Os medicamentos prescritos que não existem no KARDEX[®], após o sistema emitir um relatório com essa medicação que falta, são colocados pelos TDT nas respetivas gavetas dos utentes. Desta forma, reduzem-se os erros e o tempo despendido na tarefa de distribuição e melhora-se ainda a qualidade da distribuição [2].

Alguns medicamentos devido ao seu tamanho são colocados numa caixa identificada com o nome do respetivo SC, sendo também identificados com o nome do utente, número da cama e do processo. Também são identificados os medicamentos de frio, os quais permanecem no frigorífico dos SFH até ser realizado o transporte para os SC, e deve colocar-se uma placa com a indicação “Medicamento de Frio” por cima dos módulos das gavetas, para alertar o profissional que existem medicamentos refrigerados. Contudo, os soros não necessitam desta identificação [4].

Cada gaveta é conferida por um TDT diferente daquele que a preparou ou por um TSS, sendo esta conferência realizada diariamente por amostragem [4]. Esta conferência permite diminuir os erros associados à sua preparação e detetar erros de prescrição que tenham escapado ao TSS no processo de validação. No caso de ser detetado algum erro, este é registado em impresso interno próprio e corrigido de imediato [4].

Se após a conferência forem realizadas alterações nas prescrições médicas devido a altas, entradas ou mudanças de cama, de SC ou de medicação, ainda dentro do horário estipulado para o envio da dose unitária de um determinado serviço, tem de se proceder às respetivas correções. Caso as gavetas ainda estejam nos SFH, altera-se a gaveta individual, caso já

tenham saído, é preparado um saco por utente com as alterações que é depois enviado para o SC.

Por fim, o TDT/TSS valida na aplicação SGICM - saída unidose, a quantidade de medicamentos dispensada para cada SC, ficando de imediato imputados os custos dos mesmos aos respetivos SC e por utente [4].

O processo de distribuição termina com a devolução das caixas e das gavetas devidamente identificadas do dia anterior aos SFH, contendo toda a medicação que não foi administrada. O TDT reintegra os medicamentos devolvidos no *stock* do armazém dos SFH na aplicação SGICM, por utente, sendo estes medicamentos arrumados [4].

A terapêutica é distribuída de acordo com o horário estabelecido com cada SC todos os dias úteis [4]. A sexta-feira difere dos outros dias da semana, uma vez que têm também de ser preparadas as gavetas com as doses previstas para o fim de semana.

Se for feita uma prescrição médica após o horário da saída das gavetas, e fora do horário de funcionamento da farmácia, o enfermeiro confirma se a medicação prescrita pertence ao *stock* do AAV do respetivo SC e se existir, os medicamentos são daí retirados. No caso do medicamento não pertencer ao *stock* do SC, o enfermeiro contacta outros SC para que estes lhe emprestem o medicamento em causa, mas se mesmo estes não tiverem a medicação necessária, o enfermeiro entra em contacto com um TSS em regime de chamada [4].

No estágio tive a oportunidade de realizar inúmeras tarefas sob supervisão de um TSS. Diariamente, observei e ajudei no processo de validação das prescrições médicas de diferentes SC, ficando com uma noção do tipo de prescrição médica de cada um dos SC. Colaborei ainda na preparação da medicação nas gavetas individuais com e sem o auxílio do KARDEX® e na conferência das mesmas. Pude também dar saída na aplicação informática da medicação dispensada para cada SC por utente.

3.1.2. Distribuição por reposição de *stocks* nivelados

Atendendo às características e às estimativas de consumo de cada SC, e de acordo com a periodicidade de reposição, é estabelecido pelos SFH um *stock* fixo de produtos farmacêuticos, o qual é repostado pelos mesmos [2, 3].

No CHMT, os SC sem distribuição em dose individual unitária são usualmente repostos duas vezes por semana, e os serviços sem dose unitária como a urgência três vezes por semana, à exceção de pequenos serviços que são repostos apenas uma vez por semana. Efetivamente, nos SC onde é feita a distribuição individual diária de medicamentos em dose unitária, os AAV devem ser considerados um complemento a essa mesma distribuição [10]. Assim, nesses serviços recorre-se ao AAV quando são admitidos novos utentes ou são feitas alterações nas prescrições médicas após os SFH procederem à distribuição individual em dose unitária, de modo a preencher corretamente a gaveta individual do utente até ao próximo fornecimento em dose unitária individual. No caso do SC precisar de um produto farmacêutico que não exista no seu AAV, deve realizar uma requisição na aplicação informática aos SFH durante o

seu horário de funcionamento, se essa necessidade ocorrer fora do horário de funcionamento dos SFH recorre-se ao empréstimo entre AAV [10].

A metodologia de AAV pressupõe que os consumos são registados à medida que os serviços vão consumindo os produtos farmacêuticos. As reposições são feitas nos dias estabelecidos para as quantidades consumidas, até ao nível definido para aquele produto.

Um AAV é considerado uma extensão do armazém central, estando este último localizado nos SFH enquanto que o espaço físico do AAV se localiza no SC utilizador. Na maioria das situações, os locais de armazenagem de AAV são constituídos por armários móveis ou fixos, carros de emergência e uma sala de armazém. O acesso aos AAV é restrito e os produtos neles existentes estão arrumados e identificados segundo uma localização e etiquetagem específica [10]. Todos os produtos farmacêuticos existentes em AAV não pertencem ao SC, mas sim aos SFH.

A utilização de um produto do AAV implica o registo do seu real consumo através da utilização de um *hardware* específico de leitura ótica do código de barras da etiqueta do respetivo produto, o PDA (*Personal Digital Assistant*), e de um *software* compatível (*Glintt*). Este registo é da responsabilidade de todos os profissionais autorizados a utilizar o AAV. Nos Blocos operatórios, o registo de consumo é feito de forma diferente dos restantes AAV devido às características peculiares da prestação de cuidados de saúde nestes serviços e à estrutura física dos mesmos. O registo é, então, feito imediatamente após a conclusão das intervenções cirúrgicas [10].

Esta reposição está repartida ao longo de toda a semana devido ao elevado número de SC existentes no CHMT. Os SFH repõem os produtos do AAV de forma a perfazerem sempre o nível máximo de cada um [10]. Nos dias em que é feita a reposição, a partir do SGICM é emitida uma lista para cada AAV com todos os produtos farmacêuticos que têm de ser repostos e as suas respetivas quantidades. De seguida, os TDT abastecem o carro de reposição, fazem o registo informático de reposição e transferência, e deslocam-se acompanhados por um AO ao AAV, onde procedem à arrumação nos locais corretos. Após a reposição do AAV, o TDT entrega no SC um documento assinado pelo TDT e Enfermeiro Chefe ou Enfermeiro responsável de turno como comprovativo da listagem de reposição e dos produtos cuja entrega não foi possível [10].

É um dos métodos de gestão de *stock* mais eficaz, uma vez que disponibiliza aos SFH informações mais precisas e atualizadas dos consumos dos produtos farmacêuticos [10].

No decorrer do estágio pude colaborar tanto na preparação dos carros de reposição dos AAV como na reposição propriamente dita de diversos AAV. Além disso, pude observar o registo informativo de reposição dos AAV.

3.2. Distribuição em regime de ambulatório

A distribuição de medicamentos em regime de ambulatório aos utentes, por parte dos SFH, surge da necessidade de assegurar a adesão dos utentes à terapêutica, e ainda da necessidade

de haver um maior controlo e vigilância de certas doenças crónicas e terapêuticas prescritas (algumas das quais com efeitos adversos graves) em estabelecimentos de prestação de cuidados de saúde diferenciados [2, 3]. Por outro lado, determinados medicamentos só são 100% comparticipados se forem dispensados pelos SFH [2].

A possibilidade de alguns utentes poderem realizar os seus tratamentos em regime ambulatorio apresenta várias vantagens tais como [2]:

- redução dos custos relacionados com o internamento hospitalar;
- redução dos riscos inerentes a um internamento, como por exemplo, as infeções nosocomiais;
- possibilidade do utente continuar a terapêutica no seu ambiente familiar.

Para que a dispensa de medicamentos seja realizada em condições apropriadas e para alcançar as metas pretendidas, é necessário que esta seja realizada por TSS com formação adequada, apoiado por um sistema informático e em instalações apropriadas [2]. O sistema informático permite ter acesso aos dados do utente (nome, idade, morada, contacto telefónico, entidade responsável), ao seu histórico clínico no estabelecimento hospitalar (episódios de consulta e suas datas, consultas, médico prescriptor) e histórico nos SFH (dispensas e respetivas datas de cedência, medicamentos dispensados e respetivas quantidades, nome do TSS que dispensou os medicamentos).

O TSS deve dispensar os medicamentos a que os utentes têm direito, devidamente embalados e identificados [3]. Simultaneamente com a terapêutica deve ser fornecido ao utente folhetos com informações relevantes acerca da utilização correta dos medicamentos e da importância da adesão à mesma [2].

Relativamente às instalações e equipamento, os SFH devem dispor de um local separado da restante área da farmácia com fácil acesso ao exterior, constituído por uma sala de trabalho (com temperatura inferior a 25°C e humidade adequada) equipada com armários ou estantes e frigoríficos que permitam um correto acondicionamento dos medicamentos a dispensar, e ainda por uma sala de espera [2, 3].

Nesta vertente, o TSS apresenta inúmeras responsabilidades tais como [3]:

- ser o responsável pela dispensa, informação e controlo de todos os medicamentos distribuídos aos utentes em regime de ambulatorio, inclusive das amostras para ensaio clínico;
- fazer o seguimento farmacoterapêutico dos utentes;
- elaborar protocolos de dispensa e processamento de receituário conforme a regulamentação em vigor e as diretrizes do CA, para os diferentes grupos farmacoterapêuticos.

3.2.1. Dispensa de medicamentos

Nos hospitais, a distribuição de medicamentos em regime de ambulatorio é feita apenas por dispensa gratuita para medicamentos com Despacho, e para alguns medicamentos sem Despacho mas de uso exclusivo hospitalar [1].

Existem medicamentos destinados a certas patologias crónicas que são comparticipados na sua totalidade a nível hospitalar, fazendo com que os utentes os obtenham nos SFH independentemente de também estarem disponíveis em farmácia comunitária [3], sempre com base em despachos legais que assim o permitem. Por norma, esses medicamentos apresentam um elevado valor económico, sendo portanto essencial garantir o seu uso racional para se evitar o desperdício de recursos limitados. Além disso, podem desencadear reações adversas graves, tornando indispensável uma vigilância adequada durante a sua utilização. Deste modo, o TSS apresenta um papel fundamental na dispensa de medicamentos em ambulatório, nomeadamente no seguimento farmacoterapêutico dos utentes, no aconselhamento e na cedência de informações essenciais a uma correta utilização e armazenamento da terapêutica em contexto extra-hospitalar.

Na legislação nacional, existe uma listagem de patologias cuja terapêutica é de dispensa exclusiva nos SFH e que pode ser consultada em anexo (Anexo 10). Nos SFH do CHMT são também dispensados em ambulatório medicamentos antineoplásicos e medicamentos de uso exclusivo hospitalar que apesar de não apresentarem suporte legal com indicação clínica aprovada são autorizados pela CFT e pelo CA [8], tais como, medicamentos sob AUE, ou medicamentos para tratamento da hepatite B.

Quanto à dispensa de medicamentos em ambulatório nos SFH do CHMT, esta segue as linhas orientadoras da Circular Normativa nº 01/CD/2012, de 30 de novembro, elaborada pelo INFARMED, sendo apenas dispensada a terapêutica aos utentes pertencentes ao CHMT. A única exceção são os medicamentos biológicos (MB) do foro das doenças autoimunes prescritos em consultórios particulares certificados pela Direção-Geral da Saúde.

No início do atendimento, o utente ou o seu representante deve disponibilizar sempre um documento de identificação. No primeiro ato de cedência de medicamentos a um utente, o utente tem de assinar um termo de responsabilidade, em que se responsabiliza pelo correto transporte, acondicionamento e utilização da terapêutica dispensada nos SFH [11]. Neste documento fica ainda registada a identificação dos cuidadores que podem receber os medicamentos quando o próprio não o pode fazer [11, 12]. Além disso, é também preenchida uma ficha do utente em formato papel que é arquivada no dossiê do ambulatório, permitindo fazer um correto seguimento farmacoterapêutico de cada utente. Nesta ficha são registados os dados pessoais do utente (nome, número de telefone, número de beneficiário, morada), o número do seu processo clínico, o diagnóstico, o nome do médico prescriptor, a terapêutica adjuvante, sendo ainda registada nesta ficha todos os medicamentos cedidos mensalmente e suas respetivas quantidades e a data da dispensa.

A dispensa de medicamentos inicia-se apenas mediante a apresentação de uma prescrição médica eletrónica, emitida por um médico do CHMT (pode estar em formato papel se a aplicação informática tiver com problemas) [8, 12]. Nela devem constar: o nome completo do utente e o respetivo número de cartão de saúde; a identificação do CHMT e do médico prescriptor com o número mecanográfico e vinheta, informações dos medicamentos prescritos

(DCI, forma farmacêutica, regime posológico, via de administração e duração prevista do tratamento), referência ao diploma (Decreto-Lei, Despacho, Portaria) quando obrigatório, e data de emissão [8, 11].

O TSS avalia e interpreta a prescrição médica, comparando-a com os anteriores perfis farmacoterapêuticos individuais do utente, e em caso de dúvida ou não conformidade contacta de imediato o médico prescritor [8, 11].

Após a validação da prescrição médica, procede-se, então, ao ato da dispensa da terapêutica prescrita, sendo os medicamentos fornecidos em parcelas mensais [8, 11]. Todos os medicamentos dispensados devem estar corretamente acondicionados e identificados, e a sua validade deve ser compatível com a sua utilização [3, 8]. Na receita deve-se registar a quantidade do medicamento realmente dispensada, o respetivo lote e prazo de validade, sendo esse registo assinado e datado pelo TSS responsável pela dispensa. O utente ou o seu representante deve também assinar a receita, constituindo assim, um comprovativo da dispensa da respetiva terapêutica [12].

O TSS fornece sempre informações e aconselhamentos personalizados ao utente, realçando as implicações da não adesão à terapêutica, a importância de a seguir corretamente e os possíveis efeitos adversos associados à sua administração, com o objetivo principal de fomentar um uso correto dos medicamentos [3, 8]. A informação verbal deve ser sempre ajustada ao nível de literacia de cada utente [11] e pode ser reforçada com informação escrita, através de folhetos ou outros tipos de registo escrito [3].

Durante a minha passagem no ambulatório, considerei relevante reforçar a data da próxima ida ao hospital para dispensa da terapêutica bem como o modo de administração dos medicamentos, uma vez que a maioria dos utentes pertence à faixa etária idosa.

Concluída a dispensa, o TSS responsável pela mesma procede ao registo informatizado e personalizado por utente, originando o movimento dos medicamentos em *stock* nos SFH. Na receita é registado ainda o número do movimento atribuído pelo SGICM junto ao registo feito anteriormente durante a cedência dos medicamentos [8]. Além disso, deve-se preencher a ficha do seguimento farmacoterapêutico do utente com as informações da dispensa, nomeadamente quais os medicamentos dispensados e respetivas quantidades, data da dispensa e número do movimento gerado pela aplicação informática.

Todo o receituário faturável (cujo encargo é suportado pela Administração Regional de Saúde, subsistemas de saúde a que os utentes pertencem, ou para contrato programa) é enviado para faturação, a qual é da responsabilidade dos Administrativos dos SFH [8], ficando uma cópia guardada no serviço. A cópia das prescrições médicas faturáveis e as prescrições médicas não faturáveis são arquivadas num dossiê próprio junto da ficha do respetivo utente.

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir e colaborar na dispensa de medicamentos em regime de ambulatório em duas unidades hospitalares diferentes, a de Torres Novas e a de Tomar. Sempre sob a supervisão das TSS, cedi os medicamentos a vários utentes e aprendi a registar informaticamente as respetivas dispensas.

3.2.2. Outras atividades de ambulatório

No ambulatório, fazem-se contagens mensais dos medicamentos, normalmente no final do mês, para detetar possíveis discrepâncias entre o *stock* real e o *stock* informático, permitindo ainda confirmar os prazos de validade dos mesmos e sinalizar os que apresentam uma validade reduzida. Trata-se de uma área com medicamentos onerosos, o que justifica um controlo mais apartado.

Neste âmbito pode realizar as contagens mensais dos medicamentos e observar o seu registo informático.

Além disso, o papel do TSS neste sector vai muito além da “simples” dispensa da terapêutica na dose e condições corretas acompanhada de informação que permita uma utilização adequada dos mesmos, uma vez que ele contribui para a deteção de efeitos adversos associados à utilização dos medicamentos através do seguimento farmacoterapêutico. Deste modo, o TSS deve participar em programas de monitorização e colaborar com o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), em parceria com os médicos prescritores, na deteção de efeitos adversos e sua notificação ao INFARMED [3].

4. Circuitos específicos de determinados medicamentos

Existem alguns medicamentos cujo circuito apresenta algumas particularidades relativamente ao circuito da maioria dos medicamentos utilizados a nível hospitalar, por imposição legal, nomeadamente os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), os medicamentos hemoderivados (MH) e os gases medicinais (GM). É de salientar que estes últimos foram considerados medicamentos com o novo Estatuto do Medicamento, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.

4.1. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Devido às suas características, os MEP constantes no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, assim como as benzodiazepinas estão sujeitos a um rigoroso controlo e apresentam algumas diferenças no seu circuito relativamente aos restantes.

Uma das diferenças reside no modo como é feito o pedido de aquisição dos mesmos, pois apesar de também ser realizado pela Farmacêutica Responsável dos SFH, esta tem de ter uma autorização do INFARMED. Autorização esta previamente solicitada através do preenchimento do termo de responsabilidade e mediante o envio do seu certificado de registo criminal [4].

O pedido de compra deve ser acompanhado do Modelo n.º 1506 da INCM, correspondendo ao Anexo VII da Portaria n.º 981/98, de 8 de junho, o qual deve ser preenchido corretamente no campo referente à entidade requisitante (Anexo 11) [4, 13]. Os SFH devem arquivar uma cópia deste anexo até receberem novamente o original, o qual é enviado conjuntamente com os medicamentos solicitados, devidamente preenchido no campo da entidade fornecedora [4]. De seguida, o pedido de compra prossegue da mesma forma que para os restantes medicamentos.

Existem também algumas diferenças na receção e conferência das encomendas, uma vez que estas tarefas são da exclusiva responsabilidade de um TSS e não de um TDT, e a NE tem de ser assinada pelo TSS com indicação do seu número de Bilhete de Identidade/Cartão de Cidadão e respetiva data de emissão [4]. Deve-se arquivar uma cópia da NE juntamente ao Anexo VII e registar as entradas desses medicamentos informaticamente num programa devidamente autorizado pelo INFARMED, tendo sido criado com base no Modelo n.º 1503 da INCM, que corresponde ao Anexo IV da Portaria n.º 981/98, de 8 de junho (Anexo 12) [4, 13]. Por outro lado, o armazenamento destes medicamentos é feito exclusivamente por um TSS no cofre ou armário destinado para esse efeito e de acesso restrito, imediatamente após a verificação da conformidade [4].

Tal como para os restantes medicamentos, em cada SC é estabelecido um *stock* fixo de MEP, sendo elaborada pelo TSS uma lista com esta informação cujo original é arquivado nos SFH e é enviada uma cópia para o SC [8]. Para constituição de *stock*, o Enfermeiro Chefe tem de preencher o Modelo n.º 1509 da INCM, que corresponde ao Anexo X da Portaria n.º 1193/99, de 6 de novembro (Anexo 13), com as informações relativas ao medicamento e à quantidade pretendida, colocando em observação a indicação “para *stock* do serviço”, o qual é posteriormente assinado pelo Diretor do SC e enviado aos SFH [8, 14]. Para cada um dos MEP é necessário preencher um Anexo X para se proceder à abertura do respetivo *stock*. No caso de ser necessário pontualmente um MEP que não pertença ao *stock* fixo, é preenchido um Anexo X em que se regista em observação “*stock* provisório”. A gestão do *stock* deve ser feita diariamente pelos SC [8].

Nos SC, os MEP são armazenados num cofre ou armário fechado, cujo acesso é apenas permitido ao Enfermeiro Responsável de turno [8].

No Anexo X é ainda feito o registo de todas as administrações realizadas, registando o nome do utente, respetiva cama/processo clínico e quantidade prescrita, sendo devidamente datado e assinado pelo enfermeiro ou médico que administrou o MEP. No caso de existirem desperdícios é necessário registar a quantidade desperdiçada e o motivo no campo das observações, sendo o registo rubricado pelo enfermeiro envolvido e por uma testemunha [8].

Relativamente à reposição de *stocks*, esta realiza-se mediante o envio do Anexo X (original e duplicado) aos SFH corretamente preenchido pelo Diretor de Serviço com assinatura e respetivo número mecanográfico, para as unidades consumidas e desta forma registadas. De seguida, o TSS procede ao fornecimento dos MEP e preenche os campos relativos à quantidade fornecida, número de série do anexo e assinatura [8].

Na entrega dos medicamentos, a qual se realiza sempre nos SFH, o enfermeiro assina o Anexo X no campo “recebido por” e o farmacêutico no campo “entregue por” com a respetiva data e número mecanográfico [8]. O enfermeiro deve verificar se os medicamentos e as respetivas quantidades que lhe estão a ser cedidas correspondem realmente aos registos do Anexo X, ficando a parte original do mesmo arquivada nos SFH e o duplicado é arquivado no respetivo SC.

Por fim, a informação presente no Anexo X é registada pelo TSS num programa informático previamente autorizado pelo INFARMED.

No decorrer do meu estágio pude, sob a supervisão de um TSS, ceder MEP a diferentes SC e proceder ao registo de movimentos de entradas e saídas de MEP no programa informático criado com baseado no Anexo IV. Participei ainda nas contagens de MEP, que são feitas quinzenalmente, tendo presenciado uma não conformidade, mas que não passou de um mero erro de contagem.

4.2. Medicamentos hemoderivados

Os MH estão sujeitos a uma legislação própria, sendo necessário registar no Modelo n.º 1804 da INCM (Anexo 14) todos os procedimentos de requisição clínica, distribuição aos SC e administração aos utentes. Este modelo é composto por duas vias, "Via Farmácia" (autocopiativa, contendo instruções para o preenchimento) e "Via Serviço", e visa garantir um maior controlo e uma rastreabilidade inequívoca na utilização destes medicamentos [15].

Estes medicamentos apresentam ainda algumas diferenças nas várias etapas do seu circuito em relação aos restantes medicamentos, nomeadamente na receção e conferência dos mesmos como referido anteriormente, as quais são da exclusiva responsabilidade do TSS [4]. Os MH são sempre acompanhados por boletins de análise e ainda por certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED, os quais são rubricados pelo TSS e arquivados junto com a respetiva fatura por ordem de entrada nos SFH [2, 4].

Para prescrever MH, o médico prescriptor preenche o quadro A e coloca uma etiqueta com a identificação do utente em ambas as vias do impresso. Tem de preencher ainda o quadro B, no qual indica: o nome do MH, respetiva forma farmacêutica e via de administração, a dose/frequência, a duração do tratamento, e o diagnóstico/justificação clínica. Caso o utente esteja no internamento, a prescrição também tem de ser feita na aplicação informática SClínico/SGICM [4]. De seguida, o Modelo n.º 1804 é remetido para os SFH, e processa-se a validação da prescrição da mesma forma que para os outros medicamentos.

No fornecimento dos MH, o TSS preenche o quadro C do impresso com: o número de registo de distribuição que é sequencial; o nome do MH prescrito e respetiva dose, quantidade, lote, laboratório de origem/fornecedor e número do certificado do INFARMED; a data, a assinatura e o número mecanográfico. Cada unidade de MH fornecida é corretamente identificada com o nome do utente a que se destina e respetivo número do processo e SC. Os MH são, então, entregues ao SC requisitante juntamente com as duas vias do impresso. Já no SC, o enfermeiro que recebe os MH deve confirmar se os medicamentos, os lotes e as quantidades recebidas correspondem ao que está registado no impresso e assina o campo referente à receção, devolvendo aos SFH a "Via Farmácia" [4].

Na "Via Serviço" é também registada a administração dos MH no quadro D, a qual é depois arquivada no processo clínico do respetivo utente.

A medicação que não for administrada é obrigatoriamente devolvida, devidamente identificada, dentro das 24 horas seguintes ao fim da sua prescrição. Posteriormente, o TSS corrige o número de unidades consumidas face às que tinham sido prescritas no impresso, datando e assinando o procedimento de devolução [4].

Por fim, o TSS ou o Administrativo, com base no Modelo n.º 1804, valida a quantidade de MH consumida através do programa SGICM, imputando os custos dos medicamentos no respetivo SC e utente [4], com registo informático do lote utilizado.

No estágio pude observar e proceder ao fornecimento de alguns MH, incluindo o próprio preenchimento do impresso, aprendendo ainda a forma mais correta de preparar a medicação para ser posteriormente entregue nos SC.

4.3. Gases medicinais

De acordo com a legislação atual, os GM e as suas misturas destinadas à utilização em seres humanos devem cumprir os requisitos específicos dos medicamentos. No entanto, nos hospitais são também utilizados outros gases que não são classificados como GM, como por exemplo, o óxido de etileno que é usado em processos de esterilização [16].

O processo de aquisição de GM segue um procedimento similar aos dos medicamentos em geral, tendo em atenção as características peculiares destes produtos farmacêuticos. Os laboratórios fornecedores são escolhidos através de concursos que decorrem de acordo com a legislação vigente e orientações do CA [16].

O pedido de compra é mais uma vez da responsabilidade da Farmacêutica Responsável dos SFH e só pode ser remetido para os laboratórios adjudicados [4], seguindo os procedimentos normais dos restantes produtos farmacêuticos.

A receção da encomenda é feita conforme a apresentação do fornecimento, que pode ser feito através de cisternas criogénicas ou em cilindros [16]. No caso do fornecimento através de cilindros, o TDT desloca-se à central hospitalar de gases, fazendo-se acompanhar da NE para conferir se a guia de remessa/fatura corresponde à NE emitida, registando na mesma o lote e prazo de validade dos gases recebidos [4]. O TDT verifica ainda as condições de acondicionamento (integridade, correta identificação dos cilindros e cumprimento das normas de segurança) e a conformidade dos registos (denominação, lote, prazo de validade e quantidade) [4, 16]. É ainda preparada uma etiqueta com o lote, que fica pronta a ser colocada nas requisições dos serviços.

Em cada fornecimento procede-se ainda à devolução dos cilindros vazios, sendo a quantidade devolvida igual à quantidade de cilindros cheios recebidos. A quantidade devolvida é registada na guia de transporte, a qual é rubricada e datada pelo TDT [4].

Se o fornecimento for feito através de cisternas criogénicas, o colaborador do laboratório fornecedor dirige-se à central de gases acompanhado por um TDT e realiza a transferência do gás da cisterna para o reservatório do hospital, segundo as normas de segurança previstas na legislação [4, 16]. Ao TDT é entregue o relatório de ensaio do conteúdo da cisterna e a guia

de remessa, a qual é assinada e datada pelo mesmo. Depois, a Responsável dos SFH emite, com base na guia de remessa, um pedido de compra relativo à quantidade de gás criogénico recebido [4]. Nos SFH é arquivado o relatório de ensaio do conteúdo e a guia de remessa.

No caso de ser detetada qualquer não conformidade na conferência das encomendas dos GM, deve-se proceder da mesma forma que para os restantes medicamentos.

Relativamente ao armazenamentos dos GM, este deve realizar-se sempre numa área separada dos restantes armazéns, podendo ser feito em espaço interior ou exterior [4]. No caso do CHMT, o armazenamento dos cilindros é feito em espaço interior, com instalações bem ventiladas e protegidas da humidade e o reservatório criogénico encontra-se ao ar livre [17]. As instalações devem também possuir condições antichoque, anti-queda, sendo ainda obrigatória a ausência de materiais oxidantes, inflamáveis, fontes de calor ou de ignição e devem estar sempre limpas, secas e protegidas de intempéries ou condições atmosféricas extremas [4, 17]. O armazém deve ainda possuir um sistema de segurança contra incêndios, devem estar afixados avisos e instruções de segurança de cada um dos gases, e deve haver uma separação entre os diferentes tipos de gases, assim como entre cilindros vazios e cheios, e uma zona de produtos não conforme [4, 16].

Os GM também são armazenados sempre tendo em conta a rotação de *stock* (FEFO), na posição vertical, e devido ao perigo de queda, os cilindros devem estar presos às paredes através de correntes ou armazenados em grades de proteção [4].

Por fim, o Administrativo introduz na aplicação informática todos os dados referentes à encomenda [4].

A distribuição dos GM aos SC a partir do reservatório criogénico é feita através de tubagens e canalizações de forma automática, o mesmo já não acontece quando esta é feita através dos cilindros. Assim, nesse caso a distribuição realiza-se da mesma forma que para os restantes medicamentos. Na cedência dos cilindros, o AO do SC desloca-se à central de gases com os cilindros vazios, e transporta em carros de transporte apropriados, na vertical, os cilindros cheios acorrentados [18]. Nos SC deve haver um local distinto dedicado ao armazenamento dos cilindros, e durante a sua utilização devem estar colocados em suportes próprios e fixos [16].

Posteriormente, o TDT ou o Administrativo dos SFH regista na aplicação informática a quantidade e os lotes dos cilindros fornecidos, ficando estes imputados aos respetivos SC [18].

5. Farmacotecnia

Nem todas as necessidades terapêuticas dos utentes são suprimidas pelos medicamentos disponíveis no mercado. Assim, surge a necessidade de preparar formulações de medicamentos imprescindíveis ao hospital, as quais se destinam principalmente a: utentes individuais específicos (ex.: formulações pediátricas), reembalagem de doses unitárias sólidas, preparações assépticas (ex.: soluções e diluições de desinfetantes) e preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas [2]. No CHMT preparam-se manipulados não estéreis e

estéreis, nomeadamente medicamentos citotóxicos (MC) e oftálmicos, e realiza-se a reembalagem de formas farmacêuticas orais sólidas cuja descrição se encontra na subsecção 2.3.3..

Os manipulados preparados nos SFH são usualmente de consumo hospitalar exclusivo, mas, em casos especiais, podem ser fornecidos em regime de ambulatório cumprindo as imposições legais respeitantes ao seu fornecimento [8].

Nos SFH do CHMT preparam-se: manipulados não estéreis na unidade de Abrantes, uma vez que é nessa unidade que se localizam os SFH centrais; manipulados estéreis para a Oftalmologia na unidade de Tomar, pois é nessa unidade que se localiza a especialidade de oftalmologia; e MC na unidade de Torres Novas, porque é nele que se localiza o Hospital de Dia de Oncologia.

Os espaços destinados à preparação dos manipulados devem assegurar a segurança, eficácia e qualidade de todas as preparações [2, 3]. Os manipulados estéreis são preparados pelo TSS ou sob a sua supervisão, em salas limpas equipadas com câmaras de fluxo de ar laminar (CFAL), as quais têm na sua constituição filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Air Filter*) para garantir uma contaminação mínima do ar ambiente, permitindo desta forma proteger o operador e a preparação [2, 19, 20]. Estas salas contêm ainda prateleiras e bancadas lisas e impermeáveis para permitir uma limpeza fácil e eficaz, uma janela que permite a transferência direta da preparação para o exterior, minimizando o risco de contaminações cruzadas e microbiológicas. As salas possuem também uma antecâmara para higienização, com lavatório e equipamento de proteção pessoal. Na antecâmara existe ainda um armário para armazenar materiais necessários às preparações e um outro para guardar o vestiário dos profissionais [2].

Os manipulados não estéreis são preparados num laboratório próprio devidamente equipado com as matérias-primas e material corrente de laboratório [20].

Existe ainda uma sala destinada apenas ao processo de reembalagem de formas farmacêuticas sólidas equipada com sistemas semiautomáticos, Blispack® e Euclid®.

5.1. Preparação de manipulados não estéreis

A preparação dos manipulados não estéreis deve obedecer às boas práticas descritas no anexo da Portaria nº 594/2004, de 2 junho, sendo preparados num laboratório próprio com temperatura e humidade controladas [2]. Os seus pedidos de preparação podem surgir de prescrições médicas ou de requisições para reposição de *stock*. Assim, quando existe prescrição médica, o TSS analisa e valida atendendo à segurança do manipulado prescrito no que concerne às dosagens da ou das substâncias ativas, à inexistência de incompatibilidades e interações [8, 20, 21]. De seguida, o TSS e/ou o TDT completam uma ficha de preparação do manipulado com a descrição do manipulado e sua composição (matérias-primas e respetivos número de lotes e quantidades usadas), nome do utente e do médico prescritor, descrição do modo de preparação e do acondicionamento. Para cada manipulado é atribuído um número

de lote alfanumérico constituído pelas iniciais da palavra “farmácia” e da unidade hospitalar onde é produzido, por uma numeração sequencial iniciada em cada ano e pelo ano (ex.: AB FAR 1/2015) [8].

Os manipulados são preparados por um TSS ou por um TDT sob sua supervisão [20]. Antes da execução, confirma-se a limpeza da área de trabalho e de todos os equipamentos necessários, verifica-se a disponibilidade das matérias-primas, dos materiais de embalagem, dos documentos e dos equipamentos de proteção individual necessários [8, 20].

É obrigatório que o TSS supervisor realize todos os ensaios de verificação necessários para garantir a qualidade do manipulado em questão: características organolépticas, verificação da massa ou volume de manipulado a dispensar e determinação do pH, no caso das formas farmacêuticas de administração oral [8].

De seguida, o manipulado preparado é acondicionado conforme a descrição do acondicionamento e rotulado [8]. No rótulo deve constar: o nome do utente; a fórmula do medicamento manipulado quando prescrito pelo médico; o número de lote atribuído; o prazo de utilização; as condições de conservação; as instruções especiais para utilização como, por exemplo, “agite antes de usar” e “uso externo” (em fundo vermelho); a via de administração; a posologia; a identificação dos SFH e da sua responsável [8, 20].

O profissional responsável pela preparação do manipulado tem de rubricar e datar a ficha de preparação. De seguida, o TSS supervisor procede à validação de todo o processo de preparação, garantindo que foram registados todos os dados na ficha de preparação, rubricando-a. No caso de existir prescrição médica, é anexada uma cópia da mesma à ficha de preparação [8].

Por fim, o Administrativo regista informaticamente a produção do medicamento manipulado e dá saída do mesmo no respetivo utente e/ou SC [8].

No estágio foi-me dada a oportunidade de colaborar na preparação de alguns manipulados não estéreis, tais como, solução de iodo iodetado a 5% ou soluto de lugol, solução cutânea de iodeto de potássio a 1%, pomada de ácido salicílico a 5% e xarope comum simples.

5.2. Preparação de manipulados estéreis

A preparação de manipulados estéreis exige cuidados especiais para minimizar a contaminação microbiológica e a existência de pirogénios nos mesmos, realizando-se numa unidade de preparação (UP) que inclui duas zonas distintas, a sala de preparação propriamente dita equipada com uma CFAL que cria uma zona estéril para preparar os manipulados e uma antecâmara [2, 19]. A sala de preparação e a CFAL são submetidas a um controlo microbiológico semestralmente [8].

Na antecâmara da UP, os dois TSS ou o TDT e o TSS supervisor mudam de roupa, procedem à higienização das mãos e equipam-se com o vestuário apropriado pela seguinte ordem: touca, máscara cirúrgica, bata esterilizada, protetores de sapatos e o primeiro par de luvas esterilizadas que deve estender-se por cima do punho da bata [2, 8].

Antes de se iniciar a preparação do manipulado, a CFAL deve ser ligada e desinfetada com compressas esterilizadas e álcool a 70º, das zonas mais limpas para as zonas menos limpas, ou seja, de cima para baixo e do fundo para a frente. Após desinfecção deve-se aguardar pelo menos quinze minutos para o fluxo estabilizar [8].

O processo de preparação destes manipulados inicia-se com a sua prescrição médica, a qual é analisada e validada pelo TSS tendo em atenção os medicamentos e as respetivas concentrações prescritas, a via de administração e potenciais incompatibilidades e interações [8]. Em caso de dúvidas, o TSS contacta o médico prescritor para esclarecimento das mesmas. Após a validação, o TSS elabora tanto as fichas de preparação/registo farmacoterapêutico dos manipulados prescritos que são arquivadas nos SFH como as etiquetas/rótulos dos manipulados a preparar, existindo uma etiqueta específica para cada um, em triplicado. Na etiqueta deve constar entre outros: o nome do utente e respetivo número do processo clínico; o nome do medicamento e seu diluente (e reconstituente se aplicável), concentração, quantidade em mL; a data e hora de preparação; a estabilidade; as condições de conservação; via de administração; e outras advertências específicas [8].

De seguida, o TSS prepara um tabuleiro com os fármacos e materiais necessários à preparação do manipulado conforme os dados de rotulagem [8].

Quando a CFAL estiver estabilizada, o TSS coloca o tabuleiro que contém apenas o material indispensável à preparação do manipulado na CFAL. Todo o material introduzido na CFAL é anteriormente borrifado com álcool a 70º para evitar contaminações [8]. Os dois profissionais envolvidos na preparação dos manipulados calçam um segundo parte de luvas, sendo que apenas o profissional manipulador tem de as calçar de forma asséptica, ou seja, na área de trabalho da CFAL.

O TDT ou TSS prepara então os manipulados estéreis, utilizando técnicas assépticas. O acondicionamento final destes manipulados é efetuado de acordo com as necessidades de proteção de luz, em sacos selados, e imediatamente rotulado para evitar erros de identificação, sendo cada preparação e respetiva etiquetagem confirmada pelo TSS supervisor [8].

No fim do trabalho, limpa-se novamente a CFAL seguindo o mesmo procedimento que no início do trabalho, ficando a câmara ainda ligada pelo menos quinze a vinte minutos [8].

Por fim, os profissionais desequipam-se na antecâmara da UP e é feito o registo de todas as operações realizadas assepticamente, do tempo de preparação, do nome do operador e do supervisor, do número de lote dos produtos utilizados e da data da preparação [2, 8]. Depois, o Administrativo dos SFH dá saída informática, por utente, dos fármacos utilizados, com indicação dos respetivos lotes, e dos manipulados preparados.

Durante o estágio pode assistir à preparação de alguns manipulados estéreis oftálmicos, nomeadamente de colírios fortificados (Vancomicina a 50 mg/mL e Ceftazidima a 50 mg/mL)

e não fortificados (Voriconazol a 10 mg/mL), e de aplicação intravítrea (Vancomicina a 1 mg/0,1 mL e Ceftazidima a 2,25 mg/0,1 mL).

5.2.1. Preparação de manipulados citotóxicos e biológicos

No CHMT estão definidos vários protocolos de quimioterapia, sendo estes constituídos por três partes: o protocolo terapêutico que é prescrito pelo médico, o registo da terapêutica que é realizado pela enfermagem, e o perfil farmacoterapêutico que é da responsabilidade dos SFH. A preparação de MC e MB - anticorpos monoclonais - realiza-se na UP de citostáticos que é composta por três zonas distintas, a sala de preparação equipada com uma CFAL vertical (CFALV) utilizada exclusivamente para a preparação de MC e MB, uma antecâmara [2, 4] e uma sala de transição. Na antecâmara, os dois TSS ou o TDT e o TSS supervisor seguem os mesmos procedimentos que nos manipulados estéreis mas desta vez utilizam equipamentos de maior proteção, tais como, máscara P2 e bata de manga comprida com punhos de elásticos [8].

Estes manipulados também são preparados segundo técnicas assépticas e tal como nos outros manipulados estéreis, a CFALV é ligada e desinfetada exatamente da mesma forma e também permanece ligada pelo menos quinze minutos antes do início do trabalho [8].

O processo de preparação destes manipulados inicia-se com a sua prescrição que contém obrigatoriamente os seguintes dados: identificação do utente (nome completo, idade e número do processo clínico) e respetivos dados (peso, altura e superfície corporal); diagnóstico e estadió; nome do esquema terapêutico; designação dos fármacos por DCI, dose, via, dias e tempo de administração; referência à solução de diluição e respetivo volume; periodicidade entre ciclos e número de ciclos previstos; data da prescrição; assinatura e número mecanográfico do médico prescriptor. Se forem efetuadas alterações à prescrição inicial, é obrigatório emitir nova prescrição [4].

O TSS valida a prescrição, conferindo a presença de todos os dados obrigatórios e confirmando ainda a adequação do ciclo prescrito à patologia, os valores de superfície corporal e as doses prescritas para serem apenas destruídas as células tumorais, as variações de doses entre ciclos, as diluições e os tempos de administração para cada MC de administração injetável, a ordem de administração, e a terapêutica adjuvante necessária [4]. Devido à periodicidade e duração de cada ciclo de quimioterapia, os SFH e os enfermeiros do Hospital de Dia de Oncologia fazem um agendamento diário dos utentes com base na última prescrição em vigor [4].

Após a validação, o TSS elabora um perfil farmacoterapêutico, onde constam todos os dados da prescrição médica incluindo o nome do médico prescriptor, as doses padrão de citostáticos, a medicação adjuvante, os lotes e número de unidades dos citostáticos utilizados, a data da administração e preparação, e um exemplar da etiqueta de identificação da preparação, sendo assinado pelo TSS responsável. Além disso, o TSS elabora também as etiquetas de identificação de cada um dos MC com a inscrição “citotóxico” como alerta, em triplicado,

sendo uma colocada no acondicionamento primário, outra no acondicionamento secundário e outra no perfil farmacoterapêutico [4].

Confirmada a presença dos utentes e a possibilidade dos mesmos realizarem ciclos, pelos resultados analíticos dos seus hemogramas, procede-se à preparação dos MC. Antes de iniciar a preparação dos mesmos, são preparados os tabuleiros com os materiais, fármacos, reconstituintes e solventes de diluição a utilizar nas quantidades certas, registando-se as quantidades e os lotes dos fármacos a utilizar nos respetivos perfis farmacoterapêuticos [4].

Na sala da CFALV, imediatamente antes de iniciar a preparação, os dois profissionais vestem uma segunda bata, sendo que a do manipulador é esterilizada e impermeável com reforço nas mangas e ventre, e a do profissional de apoio é apenas esterilizada [8]. Os profissionais calçam ainda um segundo par de luvas exatamente nas mesmas condições que na preparação dos outros manipulados estéreis. Além disso, a área de trabalho da CFALV é coberta com um campo de material absorvente em que uma das faces é impermeável, retendo possíveis derrames que ocorram durante a manipulação. Todo o material não esterilizado, antes de ser introduzido na CFALV, é borrifado com álcool a 70°, enquanto que o material esterilizado é retirado do seu invólucro, junto ao fluxo da entrada da CFALV, para entrar de forma estéril, no ambiente estéril da câmara [8].

Na preparação dos MC, manipula-se apenas um tipo de MC de cada vez, sendo essa manipulação realizada com movimentos suaves, precisos e lentos [8]. Utilizam-se *spikes*, sistemas *luer-lock* e seringas de grande volume (sempre superior ao volume de medicamento a aspirar) para evitar o uso de agulhas e a formação de aerossóis.

Antes da distribuição, a qualidade do manipulado é avaliada quanto à integridade das embalagens e quanto à uniformidade da solução, sendo ainda confirmada cada quantidade preparada pelo elemento supervisor numa metodologia de conferência volumétrica. Os manipulados preparados devidamente etiquetados, depois de acondicionados em sacos selados, e proteções opacas para proteção da luz, são colocados numa mala térmica própria identificada para transporte de MC até ao Hospital de Dia de Oncologia [4].

Todo o processo e laboração, desde a hora de entrada e saída, lotes e quantidades de medicamento/diluyente/DM utilizados por utente, ficam registados em impresso próprio.

No fim do trabalho, limpa-se novamente a CFALV seguindo exatamente o mesmo procedimento que nas outras preparações estéreis e os profissionais desequipam-se.

Depois, o Administrativo dos SFH dá saída informática, por utente, dos fármacos utilizados, com indicação dos respetivos lotes, e dos manipulados preparados, de acordo com as informações do perfil farmacoterapêutico [4].

Durante o estágio pude assistir à execução de diferentes técnicas de preparação de MC: diluição para perfusão e preparação em bombas de perfusão portáteis para administração de uma perfusão durante vários dias. Colaborei na atualização diária dos perfis farmacoterapêuticos dos utentes.

6. Farmácia Clínica, Farmacovigilância e Farmacocinética

6.1. Farmácia Clínica

A farmácia clínica marca a transição da intervenção farmacêutica focada no medicamento para uma intervenção baseada no utente e na melhor forma de lhe prestar os cuidados farmacêuticos, evitando problemas relacionados com os medicamentos (PRM) e reações adversas medicamentosas (RAM) [2].

O farmacêutico deve ser integrado em equipas multidisciplinares de acompanhamento do utente, permitindo assim a abrangência de todas as vertentes do tratamento [2]. Nos hospitais, devido ao fácil acesso aos dados clínicos dos utentes e à proximidade entre o médico e o farmacêutico, favorece-se a farmácia clínica.

No CHMT, o farmacêutico realiza várias intervenções das quais se podem destacar: fomentar a utilização do FTI, controlar o uso de antibióticos, acompanhar visitas médicas, fornecer informações relativas aos medicamentos tanto a utentes como a outros profissionais de saúde, monitorizar determinados medicamentos de elevado custo e riscos para os utentes (biológicos e antirretrovirais), colaborar na realização de protocolos terapêuticos e intervir na terapêutica do utente, fomentando esquemas terapêuticos racionais e que comportem os menores riscos possíveis.

6.1.1. Informação sobre medicamentos

Os SFH prestam informações, de índole técnico, tanto a profissionais de saúde do CHMT como aos utentes.

A informação fornecida pelos SFH pode ser classificada em ativa ou passiva. Esta última consiste em questões colocadas pelos profissionais de saúde, as quais são registadas num impresso interno próprio e respondidas em tempo útil, ficando uma cópia desse impresso arquivada nos SFH. Contudo, existem algumas situações em que a resposta pode ser antecipada de imediato por telefone, mas posteriormente é preenchido o impresso. Para responder à questão colocada, recorre-se exclusivamente a fontes de informação científica de referência, as quais são mencionadas na própria resposta [8].

Por outro lado, a informação ativa é realizada pelos SFH de forma voluntária e abrange a informação fornecida tanto a profissionais de saúde como aos utentes. Neste tipo de informação são abordados aspetos relacionados com a administração da terapêutica como posologia, dosagem e advertências para possíveis efeitos adversos que possam aparecer e a quem se deve recorrer quando estes surgirem [8].

Considero indispensável toda a informação (verbal e escrita) cedida pelo farmacêutico aos utentes no ambulatório, pois para além do valor da explicação, a interação com o utente aparenta torná-lo mais predisposto a seguir os conselhos dados.

6.1.2. Acompanhamento de visitas médicas

No CHMT, o farmacêutico participa nas visitas médicas em vários SC, aproximando assim os diversos profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos, enfermeiros, fisioterapeutas, assistentes sociais), nas quais se debate o caso clínico de cada utente. Uma vez que o farmacêutico é considerado o profissional do medicamento, este participa ativamente na análise e adequação da terapêutica medicamentosa a cada utente.

Tive oportunidade de assistir a duas visitas médicas completamente diferentes, uma ao SC de Urologia e outra ao SC de Psiquiatria. A grande diferença entre as duas visitas médicas deve-se ao facto da visita médica do SC de Urologia ter sido feita à “cabeceira do doente”, enquanto a do SC de Psiquiatria decorreu numa sala de reuniões do próprio serviço, não estando presente o utente.

6.1.3. Seguimento farmacoterapêutico

No CHMT, o seguimento farmacoterapêutico é feito tanto aos utentes internados como aos utentes em regime de ambulatório em documentos próprios para esse fim.

No ambulatório realiza-se a monitorização da utilização dos medicamentos, tendo em atenção as interações, as reações alérgicas e principalmente a adesão à terapêutica [11]. No documento de seguimento farmacoterapêutico do utente em ambulatório são registados os medicamentos dispensados e respetivas quantidades e a data da dispensa, permitindo assim de modo fácil perceber qual a adesão à terapêutica de cada utente.

O seguimento farmacoterapêutico dos utentes internados é feito pelo farmacêutico responsável pelo respetivo SC, sendo preenchida uma tabela de seguimento farmacoterapêutico aquando da validação das prescrições médicas.

No estágio pude observar o seguimento farmacêutico aos dois públicos-alvo, tendo colaborado no preenchimento do documento de seguimento farmacêutico dos utentes em regime de ambulatório.

6.2. Farmacovigilância

O SNF é regulamentado pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, sendo o seu acompanhamento, coordenação e aplicação da responsabilidade do INFARMED [2, 22]. Todos os profissionais de saúde integram a estrutura do SNF, sendo sua responsabilidade o envio de informação sobre RAM [2]. Neste campo, o farmacêutico pode ter um papel fundamental, pois contacta com todos os medicamentos utilizados a nível hospitalar e tem conhecimentos de quais são as terapias mais agressivas e mais propensas a causar RAM.

Através dos perfis farmacoterapêuticos dos utentes, os farmacêuticos conseguem prevenir ou detetar RAM, uma vez que avaliam a adequação da prescrição, a duplicação de fármacos e as características do utente.

Todas as RAM e suspeitas de RAM devem ser registadas através do preenchimento, pelo médico, farmacêutico ou enfermeiro, da ficha de notificação de reações adversas do SNF, a

qual é enviada para os SFH. Os SFH introduzem as informações relativas à RAM numa base de dados geral de farmacovigilância do CHMT e arquivam uma cópia da ficha. Os SFH devem ainda informar a Direção Clínica através de nota interna e a Comissão de Humanização e Qualidade dos Serviços (CHQS) do CHMT, informar o titular de AIM do medicamento que no caso dos AUE são os consignatários. No caso de uma RAM grave deve ser também informada a Comissão de Ética (CE) do CHMT através de nota interna [23].

A notificação deve ser rapidamente enviada, pelos SFH, para o INFARMED através do formulário *online* disponível no Portal RAM ou em papel (Anexo 15) por correio ou fax [2, 23].

6.3. Farmacocinética

A farmacocinética pretende individualizar a terapêutica medicamentosa através da monitorização das concentrações séricas dos fármacos com margem terapêutica estreita. Essa monitorização permite administrar ao utente apenas a dose efetivamente necessária de um determinado medicamento, evitando-se assim a sobredosagem ou subdosagem e os problemas clínicos daí resultantes [2].

Existem alguns medicamentos em que a farmacocinética se torna particularmente importante, como é o caso dos medicamentos com margem terapêutica estreita ou cuja cinética seja muito variável [2].

Os farmacêuticos, com base nos dados clínicos do utente (altura, peso, clearance renal e patologia) e nos resultados das análises séricas dos fármacos, calculam os parâmetros farmacocinéticos do utente (volume de distribuição, clearance do fármaco, tempo de semivida). Tendo em conta esses parâmetros, são realizados os ajustes necessários à terapêutica. Esta área encontra-se em preparação nos SFH do CHMT, e com arranque previsível para o próximo ano.

7. Ensaio clínicos

A realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano é regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 21/2014, de 16 de abril.

Nos ensaios clínicos, os SFH são responsáveis pela receção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha e devolução ou destruição do medicamento experimental e dos dispositivos utilizados para a sua administração, bem como dos demais medicamentos eventualmente necessários ou complementares à realização dos ensaios clínicos [24].

Nos SFH, os medicamentos experimentais devem ser armazenados pelo farmacêutico responsável pelo ensaio clínico num lugar separado dos outros medicamentos, agrupados por protocolo, em armários fechados e/ou frigorífico ou arca congeladora conforme as exigências de conservação [23, 24]. De acordo com as boas práticas clínicas, o farmacêutico deve controlar as condições de armazenamento destes medicamentos, analisando de forma contínua a temperatura e a humidade na área de armazenamento dos mesmos [23].

Os farmacêuticos envolvidos na realização destes ensaios têm várias funções, das quais se destacam: assegurar todo o processo de receção, armazenamento e distribuição dos medicamentos experimentais; gerir a medicação experimental (fazendo registo datado da dispensa, de devoluções ou inutilizações, incluindo quantidades, lotes e prazos de validade); definir protocolos internos de procedimentos para cada ensaio clínico; registar num documento interno os dados do ensaio; organizar a documentação legalmente exigida; participar nas reuniões dos ensaios clínicos; fornecer informações no momento da cedência dos medicamentos para motivar a adesão à terapêutica e o cumprimento dos protocolos de administração, mantendo um registo muito rigoroso desta adesão; elaborar dois relatórios, um a meio do ensaio clínico (caso se justifique, em ensaios de longa duração) e outro no fim [23].

No período de realização do estágio não estava a decorrer nenhum ensaio clínico no CHMT, tendo tido conhecimento de que na unidade de Tomar foi realizado um no ano passado na especialidade de Urologia.

8. Qualidade nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares

Um processo com qualidade implica uma execução correta, pelas pessoas certas e no momento certo, conceito que se pode aplicar a qualquer área laboral [2]. Para tal, é preciso um conjunto de normas e procedimentos validados a seguir.

Nos SFH existem procedimentos internos e operativos que padronizam a sua atuação e sobre os quais assenta o sistema de garantia da qualidade dos mesmos. Estes procedimentos estão escritos, documentados e são regularmente revistos e atualizados, para todas as atividades realizadas pelos SFH [2].

Os SFH do CHMT seguem algumas estratégias de gestão da qualidade, nomeadamente o estabelecimento de objetivos e indicadores de qualidade, as auditorias internas regulares aos AAv dos SC, e ao próprio SC, para avaliar o armazenamento dos medicamentos, e ações que previnam os erros associados à medicação, nomeadamente a utilização de etiquetas para sinalizar os medicamentos de “diluição obrigatória”.

Atualmente, vários serviços clínicos e não clínicos do CHMT estão certificados pela norma ISO 9001:2008 e o conjunto do CHMT num processo de acreditação pela *Joint Commission International*, assegurando ao utente a qualidade do serviço prestado. Assim, garante-se que estão implementados todos os processos e normas conducentes à satisfação com qualidade e segurança dos objetivos e funções dos SFH [25].

9. Comissões técnicas do Centro Hospitalar do Médio Tejo

As comissões de apoio técnico são órgãos de carácter consultivo que colaboram com o CA, por sua iniciativa ou a pedido daquele, nas matérias da sua competência [26].

O farmacêutico hospitalar está integrado em várias comissões técnicas hospitalares, sendo a sua participação de extrema importância devido aos seus amplos conhecimentos na área do medicamento.

Nos hospitais públicos e E.P.E. são obrigatórias quatro comissões: CFT, Comissão de Controlo da Infecção designada atualmente por Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA), CHQS, e a CE [26].

9.1. Comissão de Farmácia e Terapêutica

A CFT é um órgão legalmente estabelecido, é presidida pelo Diretor Clínico ou seu adjunto, e formada no máximo por seis membros, sendo metade médicos e metade farmacêuticos [27, 28].

Compete à CFT: atuar como órgão de ligação entre os SC e os SFH; elaborar as adendas privativas de aditamento ou exclusão ao FHNM, resultando na elaboração e atualização do FTI do CHMT; emitir pareceres e relatórios, acerca de todos os medicamentos a incluir ou excluir no FTI, sendo enviados trimestralmente ao INFARMED; fomentar o cumprimento do FTI; pronunciar-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos utentes; apreciar com cada SC os custos da terapêutica; elaborar a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos SC; propor atividades/normas/procedimentos da sua área de competência [27, 28].

9.2. Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos

O GCL-PPCIRA é um órgão de assessoria técnica de apoio à gestão, na área da prevenção e controlo de infeção, sendo indispensável para a implementação do Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Infecção Associada aos Cuidados de Saúde nos hospitais [29, 30].

No CHMT, esta comissão tem como objetivo prevenir, detetar e controlar as infeções nas três unidades hospitalares, promovendo ações neste âmbito, em parceria com os vários departamentos, serviços, unidades e outros órgãos técnicos [30, 31]. Esta comissão é responsável pela manutenção de um manual de antissépticos e desinfetantes atualizado, pela vigilância epidemiológica de microrganismos relevantes, e muitas outras atividades orientadas pela Direção-Geral da Saúde. Deve garantir ainda a implementação e funcionamento de um programa local de assistência à prescrição antibiótica, tanto em profilaxia como em terapêutica, capaz de rever e validar as prescrições de, pelo menos, fluorquinolonas e carbapenemes, nas primeiras 96 horas de tratamento, tendo como objetivo acabar com a utilização de antibióticos em situações em que não são adequados ou por tempo superior ao necessário [32].

Esta comissão é composta por um núcleo executivo, um núcleo de apoio técnico e consultivo, e um núcleo de membros dinamizadores [30, 33]. Os SFH integram o núcleo executivo da GCL-PPCIRA, auxiliando na promoção do controlo e na prevenção da infeção através das suas atividades habituais [31].

9.3. Comissão de Ética

A CE é um órgão de apoio técnico ao CA e é formada por uma equipa multidisciplinar de sete membros, designados de entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos, juristas, teólogos, psicólogos, sociólogos ou profissionais de outras áreas das ciências sociais e humanas, funcionando sob direção de um presidente [34, 35].

Esta comissão tem como principal objetivo zelar pelo cumprimento da observância de padrões de ética, devendo os mesmos ser respeitados no exercício das ciências médicas de modo a proteger e garantir a dignidade e integridade da pessoa [34, 35].

9.4. Comissão de Humanização e Qualidade dos Serviços

A CHQS é um órgão multidisciplinar que apresenta várias competências: formular a política de qualidade e apoiar a sua implementação; propor à direção ações para promover a qualidade com previsão dos recursos necessários à sua execução e fazer o seu respetivo acompanhamento; definir e propor os objetivos para a qualidade; garantir que a política e os objetivos da qualidade são transmitidos a todos os profissionais e utentes; e elaborar o relatório anual de atividades [36].

10. Outras atividades pedagógicas

10.1. Sessões clínicas

No CHMT realizam-se algumas sessões clínicas nos diversos SC. Durante o estágio pude assistir a uma sessão clínica organizada por dois representantes do laboratório na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes, na qual se abordaram as vantagens da utilização da Micafungina (Mycamine®) em relação a outros antifúngicos no tratamento de infeções por *Candida*.

10.2. Formação contínua do farmacêutico hospitalar

O farmacêutico hospital está em contínua atualização de conhecimentos, participando em diversos cursos e ações de formação. Durante o estágio pude participar no 3º Curso da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares que decorreu na sua sede em Coimbra, sob o tema “Cuidados farmacêuticos ao doente VIH”. Foram vários os aspetos abordados neste curso, podendo-se destacar a história natural e a epidemiologia da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), o respetivo diagnóstico e monitorização laboratorial, a terapêutica antirretroviral utilizada nesta infeção, a importância do farmacêutico na adesão à terapêutica, e a avaliação farmacoeconómica em saúde. Nesta formação pude adquirir novos conhecimentos e consolidar conhecimentos já adquiridos na universidade.

11. Conclusão

O estágio que realizei nos SFH do CHMT correspondeu a um período de constante aprendizagem, tendo superado vários desafios tanto a nível pessoal como a nível profissional.

Pude aprender e compreender melhor a área de intervenção do farmacêutico hospitalar, tendo tido sempre o apoio de toda a equipa dos SFH desde os farmacêuticos até aos AO.

Concluí que na área da saúde mais do que em qualquer outra área, uma profissão não consiste apenas na realização de uma série de tarefas, é necessário realizá-las correta e conscientemente pois o resultado do trabalho vai ter consequências num ser humano.

Durante o estágio, pude consolidar os conhecimentos teóricos que adquiri ao longo do meu percurso académico e pô-los em prática. Pude confirmar ainda que para se ser um bom profissional é necessário estar em constante atualização de conhecimentos, pois a ciência e a tecnologia estão em constante desenvolvimento e o que é verdade hoje pode já não o ser amanhã. Essa atualização vai permitir ao profissional de saúde prestar os melhores cuidados de saúde disponíveis no momento, tendo como objetivo minimizar ao máximo os riscos a que o utente está sujeito.

No estágio contactei com os diferentes setores da atividade farmacêutica a nível hospitalar, desde a seleção e aquisição de produtos farmacêuticos até à sua distribuição. Ao longo do circuito do medicamento foi-me dada a oportunidade de participar em várias tarefas e de aprender as normas e procedimentos a seguir nos diferentes sectores.

Por fim, posso afirmar que a realização deste estágio foi muito importante para mim tanto como aluna como futura farmacêutica, uma vez que tive contacto com uma área da atividade farmacêutica que me suscitava alguma curiosidade e um grande fascínio, e adquiri conhecimentos práticos muito importantes nesta área que não são abordados a nível académico.

12. Referências Bibliográficas

1. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de fevereiro de 1962. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
2. Ministério da Saúde, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. 2005.
3. Ordem dos Farmacêuticos, Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. 1999.
4. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHMT EPE. Procedimentos.
5. Simonetti, V.M.M., Novaes, M.L.O. and Gonçalves, A.A., *Seleção de medicamentos, Classificação ABC e Redução do Nível dos Estoques da Farmácia Hospitalar*. XXVII Encontro Nacional de Engenharia de Produção. Brasil, 2007. Disponível em: http://abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP2007_TR570428_9381.pdf (acedido a 15/08/2015)
6. Centro Hospital do Médio Tejo EPE. Procedimentos.
7. INFARMED I.P., Conselho Diretivo. Deliberação n.º 139/CD/2014, de 6 de novembro.
8. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHMT EPE. Instruções de Trabalho.
9. Ministério da Saúde. Despacho Conjunto. Diário da República - II Série - n.º 23 - 28 de janeiro de 1992: p. 1000.
10. Centro Hospital do Médio Tejo EPE. Regulamentos.
11. INFARMED I.P., Conselho Diretivo. Circular Normativa n.º 01/CD/2012, de 30 de novembro.
12. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
13. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.

14. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 1193/99, de 29 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
15. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
16. Ordem dos Farmacêuticos, Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de gases medicinais. 2012.
17. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º 56/CD/2008, de 21 de fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
18. Centro Hospital do Médio Tejo EPE. Instruções de Trabalho.
19. Galvão, H., *Classificação, seleção e instalação de câmaras de fluxo laminar*. Cadernos da Direção-Geral das Instalações e Equipamentos da Saúde. Lisboa: Ministério da Saúde. 2005: p. 9-27.
20. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
21. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
22. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
23. Centro Hospital do Médio Tejo EPE. Protocolos.
24. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
25. Joint Commission International. *Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals*. 5th ed. 2013.
26. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 233/2005, de 29 de dezembro. Diário da República - I Série-A - n.º 249 - 29 de dezembro de 2005: p. 7323-7333.
27. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
28. Comissão de Farmácia e Terapêutica do CHMT EPE. Regulamentos.
29. Direção-Geral da Saúde. Despacho n.º 18052/2007, de 11 de julho. Diário da República - II Série - n.º 156 - 14 de agosto de 2007: p. 23216.
30. Comissão de Controlo de Infeção do CHMT EPE. Regulamentos.
31. Direção-Geral da Saúde. Comissão de Controlo da Infeção. 2011. Disponível em: <http://www.dgs.pt/cci-regulamento.aspx> (acedido a 16/08/2015)
32. Direção-Geral da Saúde. Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em números. 2014.
33. Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa n.º 18/DSQC/DSC, de 15 de outubro de 2007.
34. Comissão de Ética do CHMT EPE. Regulamentos.
35. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de maio. Diário da República - I Série-A - n.º 108 - 10 de maio de 1995: p. 2645-2647.
36. Ministério da Defesa Nacional, Gabinete do Ministro. Despacho n.º 5566/2013, 1 de abril. Diário da República - II Série - n.º 82 - 29 de abril de 2013: p. 13579-13586.

Capítulo III - Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, realizei o estágio em farmácia comunitária na Farmácia Ribeiro dos Santos (FRS), na cidade de Tomar. Este estágio permitiu-me pôr em prática todos os conhecimentos adquiridos ao longo do meu percurso académico e ter a confirmação de que há um longo caminho de aprendizagem pela frente. O estágio curricular teve a duração de doze semanas e decorreu entre o dia 23 de março de 2015 e o dia 12 de junho de 2015, sob orientação da Dra. Ana Maria Ribeiro dos Santos e da sua excelente equipa. O presente relatório pretende descrever de forma sucinta todas as competências e conhecimentos adquiridos ao longo do estágio em farmácia comunitária.

Uma vez que a farmácia comunitária é de fácil acesso à maioria da população, o manual das Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária descreve-a como “uma das portas de entrada no Sistema de Saúde”, prestando cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica e aconselhamento gratuito e servindo sempre a população com a máxima qualidade [1].

Na última década, a população portuguesa tem enfrentado um dos fenómenos demográficos mais preocupantes das sociedades modernas, o envelhecimento da população. Aliado a este envelhecimento tem-se verificado um aumento da esperança média de vida e um aumento no consumo de medicamentos [2]. É então, fundamental que a população idosa tenha um maior acompanhamento por parte dos profissionais de saúde das diferentes áreas, podendo destacar-se o papel ativo do farmacêutico em farmácia comunitária.

Na farmácia comunitária realizam-se tanto atividades dirigidas para o medicamento como para o utente [1], remetendo para os dois pontos-chave da atividade das farmácias que são inevitavelmente indissociáveis: a promoção do uso informado do medicamento, e o aconselhamento e seguimento dos utentes.

Contudo, a farmácia comunitária continua a ser considerada um estabelecimento de saúde e de interesse público que reúne as condições de instalações, equipamentos e fontes de informação adequadas para dar continuidade aos cuidados prestados aos utentes [1].

De entre os vários profissionais essenciais ao funcionamento de uma farmácia, destaca-se o farmacêutico, uma vez que este é considerado um profissional de saúde de formação avançada na manipulação dos medicamentos, no processo de utilização dos mesmos e na avaliação dos seus efeitos [1]. No exercício da sua atividade, o farmacêutico deve seguir os princípios éticos enunciados no Código Deontológico dos Farmacêuticos, sendo a sua primeira

e principal responsabilidade a promoção da saúde e do bem-estar do utente e do cidadão em geral através do acesso a tratamentos com qualidade, eficácia e segurança [1, 3].

Tendo em conta as situações demográfica, económica e social do nosso país, a atividade farmacêutica tem de se adaptar e dar resposta a novas exigências por parte dos utentes, estando estes cada vez mais cientes da necessidade de respostas para os seus problemas de saúde. Assim, como resposta as farmácias apostam cada vez mais na prestação de novos serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes, nomeadamente: o apoio domiciliário; a utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica, tais como, determinação da pressão arterial, da glicémia capilar, do colesterol total, e dos triglicéridos; a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação; e a participação em programas de educação para a saúde [4].

2. Organização da Farmácia

2.1. Caracterização geral e horário de funcionamento

A FRS localiza-se na Avenida Norton de Matos, uma das zonas da cidade de Tomar com maior movimentação devido à proximidade de estabelecimentos de ensino, de vários serviços e entidades públicas. Foi fundada pelo Dr. Alberto Ribeiro dos Santos e tem passado de geração em geração, mantendo uma série de utentes habituais, na sua maioria idosos. Estes chegam a vir mais que uma vez por semana à farmácia, pois afirmam que, além do atendimento personalizado e de excelência, os profissionais de saúde estabelecem com eles uma relação de empatia.

Nas farmácias comunitárias, o horário de funcionamento inclui os períodos de funcionamento, diário e semanal, e ainda os turnos de serviço permanente e de regime de disponibilidade, quando aplicável [5]. O período de funcionamento semanal apresenta um limite mínimo de quarenta e quatro horas [6] e o período de funcionamento diário é estabelecido pelas próprias farmácias, podendo estas estarem abertas vinte e quatro horas por dia, todos os dias da semana [7]. A existência de farmácias de turnos de serviço permanente e de regime de disponibilidade num dado município depende de vários critérios, os quais são descritos no artigo 11.º do Decreto-Lei n.º 7/2011, de 10 de janeiro, sendo um deles a existência de urgências hospitalares ou serviços de urgência básicos do SNS [7]. No caso de ser necessária uma farmácia de turno de serviço permanente, esta mantém-se aberta ao público, de forma contínua, desde a hora de abertura até à hora de encerramento do dia seguinte. Por outro lado, se for necessária uma farmácia de turno de regime de disponibilidade, esta tem de garantir a disponibilidade de um farmacêutico ou de um auxiliar legalmente habilitado para o atendimento ao público, em caso de urgência [8].

A FRS está aberta ao público de segunda a sexta-feira das 9 às 19:30 horas e aos sábados das 9 às 13 horas. Uma vez que o município de Tomar tem urgências hospitalares e aproximadamente 40000 habitantes, deve existir uma farmácia de turno de serviço permanente. Assim, a FRS encontra-se aberta em regime de turno de serviço permanente em

rotatividade com as restantes farmácias do município. Nos dias de serviço, a farmácia permanece aberta ao público até às 22 horas, após as quais fica apenas um funcionário nas instalações, o qual assegura sozinho o atendimento até às 9 horas do dia seguinte. Para segurança do funcionário e da própria farmácia, o atendimento é feito através de um postigo de atendimento.

2.2. Instalações e equipamentos

A FRS garante a acessibilidade de todos os potenciais utentes, incluindo crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência às suas instalações, uma vez que a sua entrada com porta deslizante automática está instalada ao nível da rua, não existindo qualquer tipo de obstáculo [1, 9].

No exterior, a farmácia está identificada por um letreiro com a inscrição “Farmácia Ribeiro dos Santos” e a cruz verde luminosa, identificativos das farmácias, sendo ainda possível visualizar a inscrição “Farmácias Portuguesas” [1, 9, 10]. A cruz verde deve estar iluminada sempre que a farmácia esteja em funcionamento e deve estar apagada sempre que a farmácia esteja encerrada [11]. Assim, sempre que a farmácia esteja em regime de serviço permanente, o letreiro ou a cruz verde também deve estar iluminado durante a noite para indicar que é a “farmácia de serviço” [1, 10].

Existem duas montras que publicitam de forma alternada diferentes tipos de produtos, nomeadamente produtos de dermocosmética, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e suplementos alimentares.

Na fachada da FRS existe uma placa com o nome da farmácia e respetiva direção técnica, está ainda afixado o horário de funcionamento da mesma e o mapa mensal das farmácias do concelho em regime de serviço permanente e de disponibilidade, por dia da semana, e respetiva localização e/ou forma de contactar o farmacêutico responsável [1, 8-10].

Todas as farmácias comunitárias devem ter instalações apropriadas à prestação dos diferentes cuidados de saúde, garantindo a segurança, conservação e preparação dos medicamentos e ainda a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e do respetivo pessoal. Assim, as farmácias devem dispor de uma sala de atendimento ao público, de um armazém, de um laboratório e de instalações sanitárias [9].

A FRS é constituída por uma área de atendimento, onde são realizadas as atividades de dispensa e de aconselhamento. Esta zona é composta por três balcões com cinco postos de atendimento individuais, cada um equipado com um computador, um leitor ótico e uma impressora. Atrás dos balcões existem prateleiras e gavetas para exposição e armazenamento, respetivamente, de suplementos alimentares, de MNSRM e de MSRM, estando estes últimos obrigatoriamente armazenados nas gavetas para que não sejam vistos pelos utentes. Em redor, acessíveis aos utentes estão prateleiras e expositores para DM e outros produtos de saúde, nomeadamente produtos de dermocosmética e de higiene. Nesta

área do atendimento existe ainda uma balança para determinação da massa corporal e cadeiras para os utentes e os acompanhantes se sentarem enquanto aguardam a sua vez.

Anexo à sala de atendimento ao público, existe um gabinete de atendimento reservado que permite um diálogo em privado com o utente e a prestação de outros serviços farmacêuticos, nomeadamente a determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, tais como pressão arterial, glicémia capilar, colesterol total e triglicérideos [4]. Este gabinete está equipado com uma mesa, cadeiras e material de apoio à prestação dos diferentes serviços (medidor da pressão arterial, aparelho para determinação da glicémia capilar e do colesterol e respetivas tiras, lancetas, material de penso, algodão, desinfetantes, contentor de cortoperfurantes, contentor para resíduos biológicos e contentor para materiais não contaminados), permitindo também a administração de medicamentos injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação.

Na zona de acesso restrito localiza-se o armazém principal da farmácia, o qual é constituído por um móvel de gavetas, armários, prateleiras, e estantes deslizantes para armazenamento de medicamentos de uso humano, de uso veterinário e outros produtos de saúde. Anexo a este armazém existe um outro, composto por prateleiras onde são acondicionados os medicamentos e os produtos de saúde de reserva. A farmácia possui ainda uma área de receção de encomendas, equipada com um computador, um leitor ótico e uma máquina de impressão de etiquetas; um laboratório com o material e equipamento indispensáveis à preparação dos manipulados e com um frigorífico para armazenamento de medicamentos refrigerados; um gabinete da direção técnica com estantes com bibliografia científica; uma área de gerência/contabilidade; uma instalação sanitária com uma área de vestiário e duche; e uma copa.

Todos os computadores da FRS estão equipados com o *software* Sifarma 2000 da Glintt®, o qual apoia o profissional em todas as atividades realizadas na farmácia, desde a receção de encomendas até à dispensa, incluindo gestão e contabilidade.

2.3. Recursos humanos

Os recursos humanos, ou seja, as pessoas que integram uma equipa de profissionais são, sem sombra de dúvida, a base do bom funcionamento de qualquer farmácia comunitária.

Assim, as farmácias comunitárias devem dispor de um quadro farmacêutico e de um quadro não farmacêutico [9]. O quadro farmacêutico tem de ser composto por, pelo menos, um diretor técnico (DT) e um outro farmacêutico, exceto nos casos referidos no artigo 57.º-A² do Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 agosto [10]. Ao quadro não farmacêutico podem pertencer técnicos de farmácia ou outro pessoal devidamente habilitado, ou seja, outro profissional

² “1 - As farmácias cujo valor de faturação ao SNS seja igual ou inferior a 60% do valor da faturação média anual por farmácia ao SNS, no ano civil anterior, podem beneficiar de exceções que viabilizem a assistência e cobertura farmacêutica da população.”

“2 - As farmácias nas condições previstas no número anterior podem beneficiar cumulativamente de: a) dispensa da obrigatoriedade do segundo farmacêutico (...); b) redução de áreas mínimas definidas (...); c) redução do horário de funcionamento definido (...).”

com formação técnico-profissional certificada em funções de assistência na área farmacêutica [9, 12].

Na farmácia comunitária, existem atividades específicas da exclusiva responsabilidade dos farmacêuticos, entre as quais se podem destacar: o controlo de MEP; o seguimento farmacoterapêutico; o contacto com os centros de informação dos medicamentos; e a gestão da formação dos colaboradores e das reclamações [1]. Além das responsabilidades comuns à atividade farmacêutica, o DT apresenta ainda outras competências exclusivas do seu cargo, as quais são legisladas pelo Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, o qual sofreu algumas alterações constantes no Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto (Anexo 16). Na sua ausência, estas competências são assumidas pelo farmacêutico adjunto.

Na equipa da FRS estão integrados vários profissionais de diversas áreas, os quais trabalham conjuntamente para promover a saúde e o bem-estar do cidadão através da prestação de cuidados de saúde eficazes, seguros e de qualidade [1]. Deste modo, na FRS laboram duas farmacêuticas, a Dra. Ana Maria Ribeiro dos Santos que é a DT e a Dra. Cláudia Garcia que é a farmacêutica adjunta; três técnicos de farmácia: Isabel Morgado, Carlos Lopes e Victor Claro; uma técnica de dermocosmética: Teresa Reis; um auxiliar na receção de encomendas: José Schulz; uma auxiliar de limpezas: Guilhermina; e o proprietário e gestor da farmácia: João Paulo Ribeiro dos Santos.

Todos os profissionais que desempenham funções de atendimento ao público na FRS (farmacêuticas, técnicos de farmácia e técnica de dermocosmética) estão devidamente identificados através de um cartão, contendo o nome e o título profissional, e utilizam as batas das Farmácias Portuguesas [1, 9].

Alguns dos profissionais da FRS trabalham nesta farmácia há algumas décadas, e por isso conhecem todos os utentes habituais da mesma e com eles estabeleceram uma relação de confiança. Outros profissionais foram contratados há menos tempo, mas trouxeram conhecimento técnico e/ou científico aprofundado.

Na FRS valoriza-se a contínua atualização de conhecimentos dos colaboradores, através de ações de formação ou de cursos *e-learning*.

2.4. Informação e documentação científica

O farmacêutico tem um importante papel na transmissão da informação aos utentes, tanto no ato da dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, como no esclarecimento de dúvidas pontuais. Assim, é seu dever atualizar constantemente as suas competências técnicas e científicas, com o objetivo de melhorar e aperfeiçoar a sua atividade [3].

Na FRS é no gabinete da direção técnica que se encontram as fontes de informação científica e técnica, as quais são continuamente atualizadas e organizadas. A legislação atual define alguns documentos que são de carácter obrigatório numa farmácia comunitária: a Farmacopeia Portuguesa que pode estar em formato papel, eletrónico ou *on-line* num sítio da Internet reconhecido pelo INFARMED; e o Prontuário Terapêutico [9, 11].

A FRS, além dos documentos de carácter obrigatório, dispõem ainda de outros, nomeadamente: Formulário Galénico Português, Índice Nacional Terapêutico, Simpósio Terapêutico e “The Complete Drug Reference”. Existem ainda arquivadas em dossiês informações provenientes do INFARMED e da Associação Nacional de Farmácias (ANF), mas atualmente começam a não ser impressas, ficando guardadas informaticamente.

Além disso, o próprio programa Sifarma 2000 possibilita o acesso a informações de carácter técnico e científico relativas aos medicamentos, sendo uma fonte de informação de acesso fácil e rápido no momento da dispensa dos medicamentos.

3. Aprovisionamento e armazenamento

Na farmácia comunitária é fundamental a existência de uma boa gestão de *stock* quer de medicamentos quer de todos os outros produtos de saúde aí cedidos, permitindo a prestação de cuidados de saúde de qualidade a todos os utentes.

Assim, deve-se definir uma gestão de *stocks* que permita rentabilizar os recursos despendidos pela farmácia, mas garantindo a satisfação das necessidades de todos os utentes.

A constituição do *stock* de uma farmácia depende das características da população que serve, o que varia de farmácia para farmácia. Assim, para se estabelecer um *stock* eficaz de um determinado medicamento ou produto de saúde deve-se ter em atenção as necessidades habituais dos utentes, os pedidos pontuais, os recursos financeiros disponíveis e a sazonalidade, quando aplicável. Deste modo, no programa informático deve-se estabelecer um valor mínimo e máximo de *stock* para cada medicamento ou produto de saúde, impedindo que haja desperdícios de recursos.

As áreas de aprovisionamento e de armazenamento revelam-se de uma extrema importância para a atividade da farmácia, porque permitem aos profissionais disporem dos medicamentos e dos produtos corretos e em tempo útil durante o atendimento ao público, com garantia da sua qualidade.

3.1. Seleção e aquisição de medicamentos e produtos de saúde

Para que uma farmácia consiga satisfazer todas as necessidades dos seus utentes, não é necessário que a mesma tenha um grande *stock* de medicamentos e de produtos de saúde. Assim, para manterem um *stock* adequado à sua atividade, as farmácias apostam cada vez mais nos pequenos pedidos diários, os quais têm em conta os consumos do dia e as necessidades habituais, em vez de realizarem grandes pedidos em que uma parte significativa dos produtos nem é escoada dentro do respetivo prazo de validade.

Além disso, as farmácias podem realizar pedidos diretamente aos laboratórios, sendo este tipo de pedido utilizado principalmente para medicamentos e produtos de saúde cuja rotação de *stock* seja grande. Nestes casos, a farmácia ao fazer encomendas de produtos em grande quantidade pode mesmo beneficiar de algumas vantagens, nomeadamente bonificações ou

descontos. A farmácia pode ainda recorrer ao laboratório quando um medicamento urgente não está disponível para entrega pelos fornecedores.

Durante o atendimento ao público, os profissionais podem também realizar encomendas instantâneas através do programa Sifarma 2000, se os medicamentos e/ou produtos necessários estiverem disponíveis no fornecedor. Além disso, é ainda possível fazer pedidos por telefone a certos fornecedores.

No sector da gestão de *stocks*, o programa Sifarma 2000 é considerado uma ferramenta bastante útil, uma vez que permite estabelecer níveis de *stock* máximos e mínimos para cada medicamento e produto de saúde, predefinir o respetivo fornecedor, e gerar automaticamente os pedidos diários para cada fornecedor tendo em conta os consumos do dia e os respetivos níveis de *stock*. Estes pedidos são depois analisados em pormenor pelo proprietário da farmácia, podendo sofrer as alterações que forem necessárias, nomeadamente incluir ou excluir produtos, alterar a quantidade pedida e o fornecedor de um determinado produto. A escolha do fornecedor depende das condições oferecidas, tais como, custos, bonificações, descontos e condições de pagamento. Depois de aprovado, o pedido é enviado para o respetivo fornecedor dentro do horário definido para encomenda.

A FRS trabalha apenas com dois fornecedores (OCP e *Alliance Healthcare*), fazendo o primeiro três entregas diárias e o segundo duas entregas. Além das encomendas diárias, fazem-se ainda encomendas diretas aos laboratórios, nomeadamente de medicamentos e produtos de saúde com grande rotatividade, e produtos de dermocosmética.

3.2. Receção de encomendas

Na FRS, as encomendas diárias são entregues em dois ou três períodos distintos do dia, e as encomendas realizadas diretamente aos laboratórios podem ser entregues em qualquer momento do dia durante o período de funcionamento da farmácia.

As encomendas são recebidas pelo auxiliar, sendo estas fornecidas em diferentes tipos de contentores de acondicionamento (ex.: contentores de plástico, contentores de plástico com termoacumuladores para refrigerados ou caixas de cartão simples), dependendo das exigências dos produtos. Juntamente com a encomenda deve ser ainda entregue o original e o duplicado da fatura (Anexo 17). Quando o auxiliar retira as encomendas dos respetivos contentores deve verificar se os produtos são fornecidos nas condições de acondicionamento mais apropriadas, se as embalagens não se encontram danificadas, e se a fatura corresponde ao pedido realmente efetuado [1]. Os primeiros produtos a serem conferidos são os produtos refrigerados para serem imediatamente armazenados no frigorífico, de forma a manter uma conservação adequada.

A receção de encomendas é realizada recorrendo ao programa Sifarma 2000, que tem um campo próprio destinado a este sector. As encomendas que são feitas através do programa estão imediatamente disponíveis para receção, enquanto que as encomendas que são feitas

exteriormente ao programa, incluindo pedidos por telefone ou fax e encomendas diretas aos laboratórios, têm de ser criadas manualmente antes de ser proceder à respetiva receção.

Na FRS existe uma área própria para a receção de encomendas que, além do computador com o programa Sifarma 2000, está ainda equipada com um leitor ótico de códigos de barras dos produtos e uma máquina de impressão de etiquetas.

Para se proceder à receção da encomenda, o auxiliar escolhe no *software* o campo correspondente e insere os dados relativos à mesma, nomeadamente fornecedor, número da fatura e valor da mercadoria. Posto isto, os produtos são passados um a um pelo leitor ótico, ficando registados como recebidos. Ao longo da receção, o programa vai confrontando a quantidade do produto rececionado com a quantidade constante no pedido, permitindo ao funcionário ver as faltas e se existem produtos que não foram encomendados. Além disso, o auxiliar deve confirmar os prazos de validade dos produtos recebidos e proceder à sua atualização no *software* quando necessário, mantendo-se sempre o prazo de validade mais curto. Assim, se o prazo de validade do produto recebido for maior do que o dos produtos ainda em *stock* na farmácia, este não é atualizado. Por outro lado, se a validade do produto rececionado for menor ou se não houver *stock* na farmácia, deve-se proceder à sua atualização.

Após ter rececionado todos os produtos da encomenda, o auxiliar tem de confrontar os dados do programa informático com os constantes na fatura, os quais têm de coincidir. Deve dar especial atenção ao Preço de Venda à Farmácia (PVF) e ao Preço de Venda ao Público (PVP). Nos MSRM, o PVP encontra-se inscrito na cartonagem, mas nos MNSRM e produtos de saúde, o PVP é definido e inscrito na cartonagem pela própria farmácia, seguindo as regras de livre concorrência. Relativamente a estes últimos produtos, o PVP é definido tendo em conta o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) e a respetiva margem de lucro da farmácia.

Nas encomendas em que constam MEP, juntamente com a fatura vem uma requisição específica para este tipo de medicamentos, em duplicado (Anexo 18). Esta requisição tem de ser assinada e carimbada pela DT, ficando o original arquivado na farmácia durante três anos e o duplicado é devolvido ao fornecedor.

Após conclusão da receção, o Sifarma 2000 emite automaticamente um documento de registo da entrada dos produtos.

3.3. Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde

Após a receção da encomenda, procede-se ao armazenamento dos produtos nos locais que cumpram os requisitos de conservação exigidos (temperatura, humidade e exposição à luz), garantindo a sua estabilidade e qualidade.

Todos os produtos existentes na FRS são armazenados segundo a política FEFO, ou seja, os produtos com menor prazo de validade são dispensados primeiro independentemente da altura em que chegaram à farmácia. Além disso, os produtos estão organizados por ordem alfabética do nome comercial ou da DCI e por ordem crescente de dosagem. A FRS define

ainda na ficha de cada produto a sua localização na farmácia através de um código interno (ex.: SPA corresponde às gavetas que contém os suplementos alimentares), para facilitar o atendimento ao público.

Na FRS existem vários locais destinados ao armazenamento dos produtos conforme as respectivas exigências de conservação. Contudo, a maioria dos produtos necessita apenas das condições básicas de conservação, ou seja, temperatura inferior a 25°C e humidade relativa inferior a 60%.

Os MSRM são acondicionados no armazém principal, no armazém de reforço ou nas gavetas atrás dos balcões de atendimento. Assim, no armazém principal existe um móvel de gavetas com separadores amovíveis, onde é acondicionada a maioria das formas farmacêuticas sólidas orais (exceto pílulas, MEP, granulados, pós e MNSRM), estando os medicamentos de marca separados dos genéricos. Na parte inferior deste módulo é ainda possível armazenar as formas farmacêuticas semissólidas (ex.: pomadas, cremes, geles, pastas), exceto as de uso oftálmico. Neste armazém existem também estantes deslizantes que permitem armazenar formas farmacêuticas líquidas orais (ex.: soluções, suspensões, emulsões, xaropes), medicamentos e produtos de uso externo (ex.: elixires, colutórios, soluções para pulverização cutânea, loções, vernizes medicamentosos), granulados e pós. Este armazém dispõe ainda de armários e prateleiras onde são armazenadas as ampolas bebíveis, os produtos naturais, alguns DM nomeadamente material de penso, e os poucos medicamentos e produtos de uso veterinário que existem. Existe ainda um cofre com fechadura de segurança, onde são armazenados os MEP.

De uma forma geral, no armazém de reforço estão armazenados os desinfetantes, os antissépticos, os produtos químicos (ex.: cloreto de magnésio, cremor de tártaro), os produtos ortopédicos (ex.: canadianas), os produtos sazonais, e os produtos que existem em grande quantidade, nomeadamente medicamentos genéricos, e produtos de dermocosmética e de higiene corporal.

Na área de atendimento também existem alguns locais de acondicionamento de produtos. Atrás dos balcões, existem prateleiras onde são colocados suplementos alimentares e MNSRM, os quais estão organizados por fim terapêutico a que se destinam (ex.: laxantes, emolientes, protetores gástricos, antigripais, indutores de sono), para que estejam à vista do público mas apenas acessíveis pelos profissionais. Nesta zona existem ainda módulos de gavetas que permitem o armazenamento dos medicamentos e produtos de uso oftálmico (ex.: colírios, pomadas, geles, compressas esterilizadas), pastas dentífricas e fixadores de próteses, medicamentos para administração auricular e nasal, suplementos alimentares sem lugar nas prateleiras, pílulas, medicamentos injetáveis, supositórios e comprimidos vaginais, e alguns DM. Acessíveis ao público estão prateleiras com produtos de dermocosmética, de higiene corporal, de higiene oral, produtos de puericultura e de podologia.

Na FRS existe ainda um frigorífico com prateleiras que permite o armazenamento de produtos refrigerados, cuja temperatura ótima se situa entre os 2 e 6°C.

As condições de armazenamento (temperatura e humidade) são regularmente monitorizadas na farmácia através de termohigrómetros colocados no frigorífico, nos dois armazéns e ainda nas gavetas e prateleiras atrás dos balcões. Os gráficos de temperatura e humidade obtidos a partir dos registos dos termohigrómetros são impressos e arquivados na farmácia.

3.4. Devoluções

Por vezes, é necessário devolver produtos tanto ao fornecedor como ao laboratório, sendo nesses casos elaborada uma nota de devolução (Anexo 19). Nessa nota de devolução deve constar o motivo da devolução (ex.: produto em falta, produto não encomendado, prazo de validade expirado, integridade do produto comprometida) e todas as informações relativas à origem do medicamento, nomeadamente número da fatura, data da remessa, PVF e PVP.

Caso a devolução seja aceite, o fornecedor ou o laboratório pode proceder à troca do produto ou emitir uma nota de crédito à farmácia no valor do produto devolvido (Anexo 20).

Relativamente aos produtos cujo prazo de validade expirou ou vai expirar, o fornecedor ou o laboratório pode recusar a devolução, sendo nesses casos a destruição dos produtos da responsabilidade da farmácia.

Durante o estágio foram raras as vezes em que se teve que efetuar uma devolução, tendo presenciado o processo de devolução de alguns medicamentos com o prazo de validade a expirar.

3.5. Controlo de prazos de validade

Para garantir que tanto os medicamentos como os produtos de saúde são dispensados nas melhores condições e com a máxima qualidade, deve ser feita uma monitorização regular do *stock*, a qual inclui o controlo dos prazos de validade.

Assim, na FRS emite-se mensalmente uma listagem com todos os produtos com prazo de validade a expirar nos três meses seguintes. Depois, o auxiliar com o apoio da técnica de dermocosmética vai confirmar se esses produtos ainda existem em *stock*, e nos casos de ainda existirem retira-os dos respetivos locais de armazenamento. Após ter reunido todos os produtos, procede à sua devolução aos fornecedores.

Neste sector pode confirmar-se a importância de uma correta receção dos produtos, especialmente no que respeita à atualização dos prazos de validade. Além disso, os profissionais que realizam atendimento ao público devem confirmar sempre a validade dos produtos que cedem.

4. Dispensa de medicamentos

Na farmácia comunitária, a dispensa de medicamentos é considerada a atividade farmacêutica com maior visibilidade. Esta consiste na cedência de medicamentos ou substâncias medicamentosas aos utentes mediante a apresentação de uma prescrição médica, em regime de automedicação ou por indicação farmacêutica, as quais são sempre

acompanhadas por toda a informação necessária para uma correta utilização dos medicamentos [1].

A dispensa de medicamentos ao público pode ser realizada pelos farmacêuticos ou por colaboradores autorizados (técnicos de farmácia) [9]. Na FRS, o atendimento ao público é feito tanto por farmacêuticos como por técnicos de farmácia.

Durante a dispensa, o farmacêutico tem de analisar cuidadosamente a terapêutica cedida ao utente de forma a identificar e resolver PRM que possam surgir. Assim, poderão evitar-se possíveis resultados negativos associados à medicação [1].

Quanto à dispensa ao público, os medicamentos são classificados em dois grandes grupos: os MSRM e os MNSRM [13].

4.1. Medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica

Os medicamentos só são sujeitos a receita médica se cumprirem pelo menos uma das seguintes condições: constituírem um risco, direto ou indireto, para a saúde do utente, mesmo quando utilizados para o fim terapêutico a que se destinam, no caso de serem utilizados sem vigilância médica; constituírem um risco para a saúde, de forma direta ou indireta, quando são usados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; conterem substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja ação ou reações adversas seja fundamental aprofundar; serem administrados por via parentérica. Todos os medicamentos que não se enquadrem na definição anterior são considerados MNSRM, inclusive medicamentos homeopáticos e medicamentos tradicionais à base de plantas que não abrangam condições para prescrição médica [13].

Os MSRM são exclusivamente dispensados em farmácias, mas os MNSRM podem ser cedidos tanto em farmácias como noutros locais de venda devidamente autorizados [9, 14].

Os MSRM podem ser classificados em medicamentos de receita médica renovável, medicamentos de receita médica especial, e medicamentos de receita médica restrita, de utilização exclusiva em meios especializados [13].

Além disso, os MSRM podem ser prescritos através de receitas médicas normais com validade de trinta dias e com um máximo de quatro medicamentos distintos por receita, não podendo o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de duas por medicamento. No entanto, existem duas exceções ao descrito anteriormente, quando são prescritos medicamentos para dispensa em quantidade individualizada, e quando os medicamentos prescritos se apresentam sob a forma de embalagem unitária, ou seja, que contém uma unidade de forma farmacêutica na dosagem média usual para uma administração, podendo neste caso serem prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento [15].

Os medicamentos de receita médica renovável são medicamentos que se destinam a determinadas patologias ou a tratamentos prolongados e que podem ser obtidos mais do que

uma vez sem necessidade de nova prescrição médica [13]. São considerados tratamentos prolongados os constantes na tabela n.º 2 do anexo da Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro. O médico pode prescrever até três vias tendo em conta a duração do tratamento e as quantidades necessárias dos medicamentos, tendo estas receitas uma validade de seis meses [15].

São considerados medicamentos de receita médica especial, aqueles que satisfizerem pelo menos um dos seguintes requisitos: conter, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico; no caso de utilização incorreta, poder originar riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizado para fins ilícitos; ou conter uma substância que, por ser recente ou por apresentar determinadas propriedades, se considere, por precaução, inserida nas situações descritas no requisito anterior [13]. No caso particular dos MEP, estes não podem ser prescritos na mesma receita que outros medicamentos [15], constando na receita a inscrição “RE” (receita especial) [16].

Além dos MEP, existem outros medicamentos que são prescritos através de receita médica especial, nomeadamente os medicamentos manipulados (com a inscrição “MM” na receita) e os produtos destinados ao autocontrolo da diabetes *mellitus* (com a inscrição “MDB” na receita).

Os medicamentos de receita médica restrita são medicamentos cuja utilização está reservada a determinados meios especializados porque: destinam-se a uso exclusivo hospitalar, devido às suas propriedades farmacológicas, à sua novidade, ou por razões de saúde pública; destinam-se a patologias cujo diagnóstico é realizado apenas em hospitais ou estabelecimentos diferenciados com meios de diagnóstico apropriados, ainda que a sua administração e o acompanhamento dos utentes possam ser feitos fora desses meios; destinam-se a utentes em tratamento ambulatorio, cuja utilização pode causar reações adversas muito graves, exigindo receita médica, se necessária emitida por um especialista, e uma vigilância especial durante o tratamento. Contudo, os medicamentos que não sejam de uso exclusivo hospitalar podem ser cedidos nas farmácias comunitárias [13].

É bastante importante que o farmacêutico tenha conhecimentos na área da prescrição médica para que possa dispensar corretamente, em termos legais e regulamentares, os medicamentos aos utentes da sua farmácia.

4.1.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica

Para a dispensa de MSRM é obrigatória a apresentação de uma prescrição médica, existindo dois tipos, as receitas eletrónicas materializadas e as receitas manuais. Contudo, estas últimas só podem ser utilizadas quando há falência do sistema informático, por inadaptação fundamentada do prescritor que é confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional, na prescrição ao domicílio e noutras situações até um máximo de quarenta receitas por mês [15].

Os modelos de receita médica autorizados estão regulamentados, sendo que os que estão atualmente em vigor se encontram nos anexos I a III do Despacho n.º 11254/2013, de 23 de agosto (Anexo 21 e 22).

Atualmente, os prescritores estão obrigados a prescrever os medicamentos por DCI [13], e no caso da DCI prescrita pertencer a um grupo homogêneo³, o utente pode escolher entre os vários medicamentos similares, tendo em conta o custo ou a preferência entre marca e genérico. No entanto, existem algumas exceções técnicas que permitem que o medicamento seja prescrito por denominação comercial, nomeadamente quando [18]:

- é prescrito um medicamento com margem terapêutica estreita (exceção a);
- houver uma suspeita fundamentada de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas com outra denominação comercial (exceção b);
- é prescrito um medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a vinte e oito dias (exceção c).

Durante o processo de dispensa de MSRM, existe uma série de etapas que devem ser seguidas para garantir um serviço de qualidade (Figura 11).

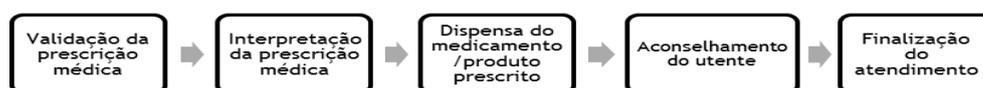


Figura 11 - Esquema representativo das várias etapas da dispensa de medicamentos/produtos mediante a apresentação de uma receita médica.

4.1.1.1. Validação da prescrição médica

Para que o profissional possa dispensar os medicamentos contidos na prescrição médica, este tem de verificar cuidadosamente se os elementos legais obrigatórios estão corretamente preenchidos, sob pena de realizar uma dispensa inválida.

Assim, numa receita médica eletrónica tem de se verificar os seguintes elementos: número da receita; local de prescrição; identificação do médico prescritor; identificação do utente [nome completo, entidade financeira responsável, número de utente ou de beneficiário de subsistema, regime especial de comparticipação de medicamentos quando aplicável (sigla “R” no caso de um pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação e/ou sigla “O” no caso de um utente abrangido por um regime especial de comparticipação de medicamentos em função da sua patologia, com menção obrigatória do diploma)]; identificação do medicamento (DCI, nome comercial apenas nas exceções previstas por lei e nesse caso as exceções têm de ser citadas, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, código nacional para a prescrição eletrónica de medicamentos); número de embalagens prescritas; identificação do diploma que define o regime especial de comparticipação, quando aplicável; data de prescrição; e assinatura do médico prescritor [15, 16].

³ **Grupo homogêneo:** conjunto de medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica, a mesma dosagem e a mesma via de administração, no qual se inclua pelo menos um medicamento genérico [1, 13, 17].

Na receita médica manual, o campo referente ao local de prescrição não é de preenchimento obrigatório, mas os restantes elementos deverão estar todos preenchidos tal como na receita eletrónica [15, 16]. Contudo, a identificação do prescriptor faz-se através de uma vinheta e a identificação da respetiva especialidade médica só é preenchida quando aplicável [15]. Além disso, o local de prescrição pode ser preenchido através de uma vinheta, carimbo ou inscrição manual quando aplicável. Uma vez que se trata de uma receita manual, tem de estar assinalada a exceção legal para a receita não ser eletrónica. A receita manual é válida durante trinta dias e não admite mais do que uma via, ou seja, a receita renovável não pode ser emitida por via manual [15, 16].

Durante o estágio surgiram com alguma frequência receitas médicas que não estavam assinadas pelo médico prescriptor e outras com o prazo de validade já expirado, principalmente nas receitas renováveis.

4.1.1.2. Interpretação da prescrição médica

Após a validação, o profissional tem de realizar uma avaliação farmacoterapêutica à prescrição médica com base na necessidade do medicamento, na adequação ao utente (ex.: contra-indicações, interações medicamentosas, alergias), na adequação da posologia (ex.: dose, duração do tratamento), e nas condições do utente para administrar o medicamento [1].

No caso de surgirem dúvidas, o profissional deve contactar o prescriptor para poder realizar a dispensa dos medicamentos prescritos.

4.1.1.3. Dispensa do medicamento/produto prescrito

O profissional deve comunicar ao utente que existem medicamentos com a mesma substância ativa, dosagem, forma farmacêutica e apresentação do medicamento prescrito, quais os que são comparticipados pelo SNS e os que têm o preço mais baixo disponível no mercado [13].

As farmácias devem dispor, no mínimo, de “três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo” [13, 15].

O profissional deve dispensar o medicamento de menor preço de entre os três mais baratos que têm de existir obrigatoriamente nas farmácias, exceto se a opção do utente for outra [15].

Por norma, o utente tem direito a optar por qualquer um dos medicamentos que contenha o mesmo princípio ativo, dosagem e forma farmacêutica do medicamento prescrito, exceto quando o medicamento prescrito contenha uma substância ativa para a qual não existe medicamento genérico nem outro de marca, e quando o prescriptor tenha justificado tecnicamente, através da utilização de uma exceção, a insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito [13]. Contudo, no caso do médico prescriptor aplicar a exceção c) num medicamento, o utente pode exercer o direito de opção quando pretender um medicamento

de preço inferior ao do medicamento prescrito, estando a farmácia vedada a dispensar um medicamento de preço superior ao do medicamento prescrito [13, 15].

Existem alguns casos particulares de dispensa: se o utente não quiser adquirir algum dos medicamentos ou produtos constante na receita, deve, na sua presença, riscar-se o medicamento ou produto em causa na receita, o mesmo acontece se este pretender um número inferior de embalagens; se não for discriminada a dimensão da embalagem, deve ceder-se a de menores dimensões disponível no mercado; se a embalagem prescrita se encontrar esgotada podem ser dispensadas embalagens de dimensão diferente da mesma, desde que devidamente justificado no verso da receita, de forma a perfazer quantidade equivalente ou inferior. Por outro lado, excecionalmente, se a embalagem prescrita estiver esgotada e apenas estejam disponíveis embalagens de dimensão superior, a farmácia apenas pode dispensar a embalagem com a quantidade mínima imediatamente superior à prescrita, desde que devidamente justificado no verso dar receita [16].

4.1.1.4. Aconselhamento do utente

O aconselhamento deve ser adaptado às necessidades individuais de cada utente e deve ser transmitida toda a informação necessária para uma utilização correta, segura e eficaz dos medicamentos [1]. A informação cedida oralmente pode ser complementada com informação escrita, nomeadamente através de folhetos informativos. Podem ser cedidas informações sobre a indicação terapêutica, o modo de administração, as contraindicações e interações pertinentes, e as possíveis reações adversas dos medicamentos cedidos [1]. O principal objetivo do aconselhamento é incentivar a adesão à terapêutica e esclarecer todas as dúvidas que os utentes tenham relativamente aos medicamentos.

Na FRS, a maioria dos utentes, que são principalmente idosos, pedem para escrever na cartonagem a posologia e alguns pedem inclusive para escrever o fim terapêutico a que se destinam os medicamentos. Muitas das vezes basta escrever a palavra “dores” ou “sangue” para o utente distinguir um analgésico e um anticoagulante.

4.1.1.5. Finalização do atendimento

Para concluir o atendimento, o profissional tem que registar no programa Sifarma 2000 todos os medicamentos que vai ceder através da leitura ótica do código de barras inscrito na cartonagem.

Existem MSRM que são comparticipados por uma ou mais entidades, situação essa que está contemplada na legislação nacional [17]. São inúmeros os organismos que fazem essa comparticipação, correspondendo a cada uma delas determinados grupos de utentes, de patologias ou até mesmo de medicamentos específicos.

Assim, quando um medicamento é comparticipado, o utente paga uma parte do PVP à farmácia, sendo o restante pago pelo organismo que comparticipa aquando a faturação mensal. O mesmo utente pode ser beneficiário de mais que uma entidade, sendo-lhe aplicado

ambas as participações, ou seja, existe complementaridade entre organismos de participação.

Na FRS, o organismo responsável pela maioria das participações feitas era o SNS, existindo em alguns casos complementaridade com outros organismos de participação. O SNS participa os medicamentos com base em dois regimes: o regime geral de participação e o regime especial de participação [16, 17]. Relativamente ao regime geral de participação, este inclui todos os utentes do SNS [17]. Por outro lado, o regime especial de participação destina-se aos pensionistas cujo rendimento total anual não exceda catorze vezes o salário mínimo mensal em vigor no ano civil transato [19, 20], a determinadas patologias incluídas em diplomas específicos ou grupos especiais de utentes [16, 17, 20]. Os diplomas legais que conferem o regime especial de participação a determinadas patologias encontram-se listados no portal do INFARMED (Anexo 23).

Além disso, o SNS participa ainda outros medicamentos e produtos, nomeadamente os produtos destinados ao autocontrolo da diabetes *mellitus* (tiras-teste para determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria, bem como agulhas, seringas e lancetas) e medicamentos manipulados incluídos em diploma legal, os quais se encontram listados no anexo do Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro [16, 19]. O SNS participa também produtos dietéticos com carácter terapêutico cuja lista está disponível no sítio da Internet da Direção-Geral da Saúde, sendo atualizada anualmente ou sempre que tal se justificar [16, 21].

Na FRS, além do SNS, surgem frequentemente outros organismos de participação, nomeadamente EDP São Vida, Serviços Sociais da Caixa Geral de Depósitos, Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas, Instituto de Ação Social das Forças Armadas - Assistência na Doença aos Militares.

A identificação do organismo de participação deve ser feita com a máxima atenção, porque uma escolha incorreta resulta em prejuízo para a farmácia já que a receita no processo de faturação será rejeitada e o valor da participação não será disponibilizado à farmácia. Por outro lado, pode também prejudicar o utente, uma vez que as percentagens que cabem ao mesmo e ao organismo variam, pagando um valor superior do que o suposto com o organismo de participação correto.

No final do atendimento é impresso no verso da prescrição médica um documento de faturação, o qual é assinado pelo próprio utente ou pelo seu representante (Anexo 24). O profissional que realizou o atendimento, no verso da receita médica, deve colocar a data do atendimento, o carimbo da farmácia e assinar [15].

O Sifarma 2000 permite ainda fazer vendas suspensas, isto é, dispensar apenas uma parte dos medicamentos constantes numa receita ou ceder MSRM a um utente que não tenha a prescrição médica no momento do atendimento, mas que se comprometa a trazê-la, emitindo uma fatura simplificada sem efeitos fiscais contendo o número da respetiva venda. Assim, quando o utente pretender a restante medicação ou quando trouxer a receita, o profissional através do número da venda suspensa chama-a e, se for caso disso, introduz os restantes

medicamentos, desde que a receita ainda esteja válida ou dentro do período de um mês para regularização das vendas suspensas.

Após o pagamento, é emitida uma fatura com o número de contribuinte (NIF) do utente para que esta tenha validade fiscal. No caso particular dos medicamentos prescritores terem IVA a 23% e não serem comparticipados, a receita médica é anexada à fatura para serem deduzíveis fiscalmente.

Na FRS, existem alguns utentes aos quais foi concedido crédito, sendo estes maioritariamente utentes da farmácia há vários anos e nos quais se estabeleceu uma relação de confiança. Nestes casos, o valor da compra é debitado na conta do utente e é emitida uma fatura com efeitos fiscais. Posteriormente, quando o utente regulariza o pagamento, é emitido um comprovativo de pagamento que é anexado à fatura emitida anteriormente.

4.1.1.6. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

No processo de dispensa de medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica (incluída nas tabelas I a II anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, ou qualquer das substâncias mencionadas no n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro) existe um conjunto de procedimentos específicos que devem ser realizados, devido ao controlo rigoroso que estes medicamentos exigem.

A dispensa dos MEP segue as mesmas etapas que nos outros MSRM, no entanto apresenta um passo suplementar, que consiste na identificação obrigatório do utente, do adquirente e do médico prescriptor numa janela apresentada automaticamente pelo Sifarma 2000. O adquirente pode ser ou não o próprio utente, mas independentemente da situação, este é identificado através do preenchimento dos campos relativos ao nome, morada, e data e número do bilhete de identidade ou do cartão de cidadão, enquanto o utente é apenas identificado pelo nome e respetiva morada [15, 16].

Após a conclusão do atendimento, além do documento de faturação que é impresso no verso da receita e da fatura com o NIF, é ainda impresso um documento de registo de psicotrópicos (Anexo 25) que é anexado à cópia da receita que fica arquivada na farmácia. Neste documento constam as informações relativas aos medicamentos dispensados, ao utente, ao adquirente e ao médico prescriptor.

Na farmácia ficam, então, arquivadas as cópias destas receitas juntamente com os respetivos documentos de registo de psicotrópicos durante três anos, sendo estas organizadas por ordem de aviamento [15, 16].

Além disso, a farmácia tem que enviar para o INFARMED a listagem de todas as receitas de MEP aviadas e ainda uma cópia de todas as receitas manuais de MEP até ao dia oito do mês a seguir à cedência [16].

4.1.2. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica

Hoje em dia, devido à falta de acessibilidade aos cuidados de saúde primários, os utentes recorrem cada vez mais às farmácias comunitárias já que estas são locais de prestação de

cuidados de saúde de fácil acesso, com o objetivo de resolver os seus problemas de saúde, particularmente patologias caracterizadas por sintomas ligeiros e em situações agudas [22].

Assim, perante a apresentação de um problema de saúde pelo utente, o farmacêutico tem de ser capaz de distinguir, com base na sintomatologia descrita, se se trata de um “transtorno menor”, ou se deve reencaminhar o utente para um médico. A expressão “transtorno menor” deve ser entendida como um problema de saúde não grave, autolimitante, de curta duração, e que não tem relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do utente [1]. Se for esse o caso, o farmacêutico pode aconselhar um MNSRM, uma vez que a sua utilização acarreta poucos riscos e são medicamentos de venda livre.

No anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, encontram-se listadas todas as patologias suscetíveis de tratamento com MNSRM (Anexo 26).

Na farmácia, o utente pode abordar o farmacêutico de duas formas bem distintas, solicitando um medicamento ou apresentando um problema de saúde para o qual precisa de aconselhamento especializado. Assim, surgem dois conceitos completamente diferentes que requerem abordagens também elas diferentes por parte do farmacêutico: a automedicação e a indicação farmacêutica. Pode definir-se automedicação como a implementação de um tratamento medicamentoso por iniciativa do próprio utente, na qual o farmacêutico deve intervir de forma a permitir ou não permitir a utilização do medicamento pedido, contribuindo para um uso racional dos medicamentos e para que a automedicação se realize sob uma indicação apropriada. Por outro lado, a indicação farmacêutica é da responsabilidade do farmacêutico, o qual tem de selecionar um MNSRM e/ou indicar medidas não farmacológicas, com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um “transtorno menor” [1].

Nos dias que correm, cada vez mais se assiste à automedicação por parte dos utentes uma vez que são inúmeras as fontes de informação às quais eles têm acesso, através das quais adquirem alguns conhecimentos acerca das doenças e dos medicamentos. Contudo, essas fontes nem sempre fornecem informações verdadeiras e grande parte das vezes a informação é insuficiente para o utente se automedicar.

No entanto, independentemente da abordagem feita pelo utente, o farmacêutico tem de assumir a responsabilidade pela avaliação do problema de saúde apresentado no caso de se tratar de um “transtorno menor” [1].

Para avaliar o caso, o farmacêutico necessita de recolher algumas informações, tais como, dados pessoais do utente (idade, sexo, estado fisiopatológico, outros considerados relevantes), dados sobre o problema de saúde (identificação de queixas, sinais e/ou sintomas, duração, localização, persistência/recorrência, situações em que sente melhoras), dados sobre medicação habitual e co morbilidades existentes, e informações sobre hábitos de vida, história familiar e alergias conhecidas [22].

Após a avaliação, o farmacêutico pode dispensar um MNSRM que considere adequado e/ou aconselhar medidas não farmacológicas.

No caso de ceder um MNSRM, o farmacêutico deve transmitir ao utente toda a informação indispensável a uma correta utilização do mesmo, tal como na dispensa de um MSRM, fomentando ainda a adesão à terapêutica. Assim, deve realçar aspetos como a indicação terapêutica, o modo de administração, a posologia, a duração máxima do tratamento, interações e possíveis efeitos adversos relevantes. Deve ainda salientar que caso o problema de saúde persista ou até mesmo se agrave, deverá consultar um médico.

Relativamente às medidas não farmacológicas, o farmacêutico deve fornecer informação oral apropriada à situação e com uma linguagem adequada ao próprio utente. Esta informação pode ser complementada com informação escrita para reforçar as medidas aconselhadas, nomeadamente através de folhetos informativos.

Um caso particular da automedicação é a contração de emergência, a qual exige uma maior atenção por parte dos profissionais. Neste caso, não chega fornecer informações relativas ao modo de administração e aos possíveis efeitos adversos. É essencial que o profissional dialogue com o utente, sensibilizando-o para a necessidade de utilizar um método contraceptivo e para não fazer da contração de emergência uma alternativa regular devido aos seus efeitos adversos.

A automedicação sem acompanhamento especializado pode, em alguns casos, colocar em risco a saúde do utente, porque em vez de melhorar os problemas de saúde pode mesmo agravá-los e até dar origem a uma situação clínica grave. Assim, cabe ao farmacêutico informar e educar os utentes para uma automedicação racional e segura.

No meu estágio, de entre os vários problemas de saúde para os quais os utentes pediam aconselhamento, posso destacar a dor de garganta e sintomas gripais, os problemas gastrointestinais, nomeadamente obstipação, e as onicomicoses. Estas últimas surgiam cada vez mais à medida que nos aproximávamos do verão, sendo o principal motivo referido pelos utentes a aparência das suas unhas que com sapatos abertos ficam visíveis, ou seja, os utentes consideram as onicomicoses mais um problema de estética do que propriamente um problema de saúde.

5. Dispensa de outros produtos de saúde

Na farmácia comunitária existem ainda outros produtos além dos medicamentos, designados globalmente por produtos de saúde, os quais apresentam várias propriedades úteis aos utentes.

Tal como para os medicamentos, o farmacêutico tem de se manter informado acerca destes produtos de saúde, conhecendo bem as suas funções, modos de utilização, vantagens e desvantagens, para conseguir aconselhar os utentes de forma segura e eficaz.

Contudo, estão sempre a aparecer novos produtos no mercado, sendo dever do farmacêutico atualizar os seus conhecimentos nesta área.

5.1. Produtos de dermocosmética e de higiene

A dermocosmética tem sofrido uma evolução considerável nos últimos tempos, o que se deve sobretudo à crescente preocupação que o ser humano tem na sua aparência. Assim, recorre-se a vários produtos cosméticos que ajudam a aperfeiçoar a imagem do ser humano, os quais são regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Neste diploma estão definidos todos os tipos de produtos existentes na área da dermocosmética (Anexo 27). A entidade responsável pela regulamentação e supervisão do mercado destes produtos é o INFARMED.

Por produto cosmético entende-se “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” [23].

No mercado existe uma vasta gama de produtos dermocosméticos e de higiene com as mais diversas aplicações, destacando-se a ação reparadora, protetora, preventiva do aparecimento de patologias da pele (ex.: eczema, dermatite, acne, psoríase), higienização e modificação do aroma corporal. Assim, a dispensa destes produtos requer um atendimento personalizado, tendo em conta as necessidades de cada utente. Na FRS existe uma técnica especializada na área da dermocosmética que faz o aconselhamento ao utente. Contudo, tanto os farmacêuticos como os técnicos de farmácia têm também conhecimentos nesta área, estando igualmente aptos a realizar aconselhamento.

Cabe ao profissional transmitir todas as informações necessárias para um uso correto e seguro destes produtos, uma vez que uma utilização incorreta pode originar riscos. Além disso, devem ser cedidas informações sobre a posologia, duração do tratamento e possíveis efeitos adversos, tais como alergias e reações de fototoxicidade.

Na FRS existem várias gamas de produtos de dermocosmética e de higiene, incluindo produtos de higiene corporal, íntima, capilar e oral, desodorizantes, cremes corporais e de rosto com diversas aplicações, produtos de maquilhagem, protetores solares e produtos de podologia.

Durante o estágio, pude constatar que, tal como previsto, o público feminino é o maior consumidor destes tipos de produtos, principalmente de cremes de rosto. Além destes, na FRS são também dispensados frequentemente produtos de higiene íntima, capilar e oral, e produtos de podologia, principalmente para calosidades e transpiração.

Neste âmbito, pude ainda participar numa formação organizada pela ISDIN®, na qual foram apresentados os produtos de podologia e os protetores solares disponibilizados por esta marca.

5.2. Produtos dietéticos para alimentação especial e produtos dietéticos infantis

Existem determinados grupos de pessoas cuja dieta normal não é suficiente ou adequada para suprir as suas necessidades nutricionais, tendo de recorrer a uma alimentação especial. Nessa alimentação incluem-se géneros alimentícios que, “devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais” dos diferentes grupos [24].

Assim, a alimentação especial existe para satisfazer as necessidades nutricionais dos seguintes grupos: indivíduos cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados; indivíduos que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por isso, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos; e lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde [24].

Atualmente são várias as patologias conhecidas que impedem uma assimilação correta dos nutrientes, exigindo o recurso a produtos dietéticos. Estas patologias devem-se a alterações na absorção e metabolismo dos nutrientes, podendo destacar-se a doença celíaca e a intolerância à glucose.

Além disso, existem alguns produtos dietéticos específicos, com carácter terapêutico, que permitem satisfazer as necessidades nutricionais dos indivíduos que sofram de erros congénitos do metabolismo. Estes produtos são comparticipados na sua totalidade desde que sejam prescritos num dos centros de tratamento referidos no Despacho n.º 4326/2008, de 23 de janeiro [21, 25]. No sítio da Internet da Direção-Geral da Saúde encontra-se uma lista com todos os produtos dietéticos destinados a estes indivíduos, a qual é atualizada anualmente ou sempre que se justifique [21].

Relativamente aos produtos dietéticos infantis, estes destinam-se a lactentes ou crianças até aos três anos em bom estado de saúde e abrangem uma vasta gama de produtos, os quais são regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 220/99, de 16 de junho.

Assim, nas farmácias estão disponíveis leites em pó, farinhas, e boiões de fruta e de refeições. Estes produtos estão organizados de acordo com a fase de desenvolvimento do lactente, de forma a satisfazerem as diferentes necessidades nutricionais ao longo do seu crescimento. Deste modo, podem distinguir-se vários tipos de leite em pó: leite para lactentes (0-6 meses), leite de transição (6-12 meses) e leite de crescimento (12-18 meses). Existem ainda leites especiais destinados a situações particulares, como prematuridade, problemas intestinais (ex.: regurgitação, cólicas, obstipação, diarreia), intolerâncias, nomeadamente à lactose, e alergias alimentares.

No caso das farinhas, estas dividem-se em lácteas e não lácteas e ainda com ou sem glúten. Tal como os leites, estas e os boiões de fruta e de refeição estão organizados segundo as necessidades nutricionais de cada fase do crescimento.

Na dispensa dos vários tipos de produtos dietéticos para alimentação especial, o farmacêutico deve esclarecer todas as dúvidas dos utentes. Sendo que, no caso particular dos produtos dietéticos infantis, deve informar os utentes relativamente ao método mais correto para a reconstituição dos diversos tipos de leite e, no caso das farinhas, se a reconstituição é feita com leite ou com água.

Uma vez que a população tomarense é maioritariamente constituída por idosos, foram poucas as vezes em que se cederam produtos dietéticos infantis. Relativamente aos restantes produtos dietéticos, foram dispensados maioritariamente produtos hiperproteicos.

5.3. Fitoterapia, suplementos alimentares e nutracêuticos

A fitoterapia é a ciência que está relacionada com a prevenção e tratamento de doenças através da utilização de plantas medicinais [26].

Por outro lado, os nutracêuticos são definidos como “produtos derivados de alimentos”, que são apresentados na mesma forma dos medicamentos (comprimidos, cápsulas, xaropes e soluções) e que demonstram benefícios fisiológicos [27].

Enquanto os suplementos alimentares são definidos como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico”. Estes são comercializados nas mais diversas formas, das quais se destacam as cápsulas, comprimidos, saquetas de pó e ampolas de líquido [28].

Além disso, os suplementos alimentares são regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, no qual é referido que estes produtos podem ter na sua composição uma grande variedade de nutrientes e de outros ingredientes, tais como, vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras e várias plantas e extratos de ervas [28].

Assim, com base nas definições anteriores e na informação constante no diploma legal, pode dizer-se que tanto os nutracêuticos como os produtos fitoterápicos podem ser incluídos nos suplementos alimentares.

Neste âmbito, o farmacêutico tem um papel muito importante, pois a maioria das pessoas pensa que o uso destes produtos não acarreta quaisquer riscos, mas isso não é de toda verdade e cabe a este contrariar essa ideia. Além disso, o farmacêutico deve aconselhar cuidadosamente os utentes que procuram estes produtos, indicando aquele que mais se adequa à situação do utente e tendo em atenção a sua terapêutica habitual devido às possíveis interações medicamentosas.

Na FRS, existem diversos suplementos alimentares (incluindo nutracêuticos e produtos fitoterápicos) com as mais variadas indicações terapêuticas, nomeadamente comprimidos à base de valeriana e passiflora para tratamento da ansiedade ligeira e insónia, inúmeros chás com as mais diversas funções, comprimidos à base de sene para tratamento da obstipação, e diversos complexos multivitamínicos para estimulação mental e alívio da fadiga.

5.4. Medicamentos e produtos homeopáticos

Os medicamentos e produtos homeopáticos seguem uma filosofia médica diferente, a homeopatia, cujo objetivo é tratar e prevenir as doenças utilizando medicamentos que mimetizem a própria doença, ou seja, “provocar uma doença artificial semelhante à primeira”. Enquanto os restantes medicamentos se regem pela alopatia, sendo o seu objetivo tratar a patologia através da utilização de medicamentos que originem reações contrárias à mesma [29].

Na dispensa destes produtos, o farmacêutico deve atuar da mesma forma que nos medicamentos alopáticos, transmitindo todas as informações necessárias a uma correta utilização, incluindo posologia, modo de administração, possíveis reações adversas, contraindicações e interações.

Na FRS existem alguns medicamentos e produtos homeopáticos, como por exemplo, Stodal® (xarope) para a tosse, Oscilloccinum® (glóbulos) para alívio de estados gripais e dos sintomas decorrentes (ex.: febre, dores de cabeça, arrepios, dores musculares), e Homeovox® (comprimidos) para situações de cansaço das cordas vocais, perda de voz, rouquidão, laringites.

5.5. Medicamentos e produtos de uso veterinário

Um medicamento de uso veterinário (MUV) é definido como “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” [30]. Por outro lado, define-se por produto de uso veterinário (PUV) “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” [31].

A legislação nacional estabelece as normas a que devem obedecer o fabrico, a AIM ou a autorização de venda dependendo do produto em questão, a importação e exportação, a comercialização, a publicidade, e farmacovigilância quando aplicável, tanto para os MUV como para os PUV [30, 31]. Assim, os MUV são regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho, e os PUV pelo Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro.

Tal como nos medicamentos de uso humano, os MUV são classificados quanto à dispensa em medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária, medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária, medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários [30].

É fundamental que o farmacêutico tenha conhecimentos nesta área para poder aconselhar e dispensar com segurança estes produtos, conhecendo nomeadamente a indicação terapêutica,

o modo de administração, as condições de conservação, e as indicações para cada espécie e fase de desenvolvimento do animal.

Na FRS, os MUV e os PUV são pouco solicitados, sendo a maioria dos produtos dispensados destinados à anticoncepção de animais de companhia e à desparasitação interna e externa dos mesmos.

5.6. Dispositivos médicos

Define-se por DM “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação (...), 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”. Estes são utilizados com diferentes finalidades, tais como: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença, lesão ou deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; e controlo da concepção [32].

Os DM são regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, e estão classificados em quatro classes em função da duração de contacto com o corpo humano, da sua invasibilidade, dos potenciais riscos decorrentes da sua utilização e dos possíveis incidentes relacionados com as suas características e/ou funcionamento:

- DM de classe I - dispositivos de baixo risco (ex.: sacos coletores de urina, fraldas e pensos para incontinência, meias de compressão, canadianas e muletas, seringas sem agulha, algodão hidrófilo);
- DM de classe IIa - dispositivos de risco médio-baixo (ex.: compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas, termómetro, lancetas);
- DM de classe IIb - dispositivos de risco médio-alto (ex.: canetas de insulina, preservativos masculinos, diafragmas);
- DM de classe III - dispositivos de alto risco (ex.: preservativos com espermicida, pensos com medicamentos).

Durante o estágio, os DM mais solicitados pelos utentes foram os reagentes tiras-teste para determinação da glicémia, lancetas, seringas sem agulha, compressas de gaze hidrófila e frascos para colheita asséptica de urina.

Devido à grande solicitação e variedade dos DM, o farmacêutico deve estar bem familiarizado com os diferentes produtos que existem no mercado, de modo a aconselhar corretamente os utentes. Além disso, deve informá-los acerca do modo de utilização correto do DM cedido e prestar-lhes todos os esclarecimentos necessários.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

Como profissional de saúde especializado no medicamento, o farmacêutico tem a seu cargo inúmeras funções, nomeadamente participar ativamente na educação da população, incluindo a sua consciencialização para o tratamento correto dos resíduos medicamentosos, dispensar

medicamentos e produtos de saúde de forma racional e segura, aconselhar e esclarecer todas as dúvidas dos utentes.

Na farmácia, deve ser estabelecida uma relação de confiança e apreço entre os seus profissionais e os utentes. Pois é muito importante que estes considerem que lhes foi prestado um serviço de qualidade e no qual podem confiar, vendo no farmacêutico ou no seu colaborador um profissional pronto a promover a sua saúde e o seu bem-estar.

6.1. Cuidados farmacêuticos

Ao longo dos últimos anos, o farmacêutico tem vindo a assumir um papel de maior relevo na prestação de cuidados de saúde à população. Assim, a farmácia deixou de ser vista apenas como um local de dispensa de medicamentos, passando a ser um estabelecimento de prestação de cuidados de saúde [1]. A população vê, então, a farmácia comunitária como um local de fácil acesso e com atendimento gratuito onde se prestam cuidados de saúde de qualidade por profissionais de saúde idóneos.

A farmácia comunitária deve disponibilizar aos seus utentes serviços inovadores, os quais têm de ir ao encontro das necessidades e expectativas de uma população mais informada e mais exigente no que respeita à saúde.

Por outro lado, o farmacêutico, através da aplicação dos seus conhecimentos científicos e técnicos, deve ser capaz de dar resposta aos problemas de saúde que os utentes apresentam, avaliando cuidadosamente cada situação para ver em quais pode intervir e quais devem ser remetidas para um médico.

Uma vez que o farmacêutico é o último profissional de saúde a contactar com o utente antes deste iniciar a terapêutica prescrita, a informação cedida no ato da dispensa é fundamental para que ele utilize de forma correta, segura e racional os medicamentos prescritos. Durante o atendimento, a importância da relação interpessoal também não pode ser descurada e a informação transmitida ao utente deve cobrir aspetos como efeitos terapêuticos desejados, modo de administração, posologia, possíveis reações adversas, contraindicações, interações e correto acondicionamento do medicamento. A forma e a linguagem utilizadas devem estar adaptadas às características socioeconómicas e à faixa etária do utente, para que este consiga compreender toda a informação.

O farmacêutico também tem como função prestar aconselhamento e esclarecer as dúvidas dos utentes, responsabilizando-se pelas necessidades assistenciais do utente e da população [1]. Deste modo, surgiu um novo conceito, os cuidados farmacêuticos que se definem como “a participação ativa do farmacêutico na assistência ao doente na dispensa e no seguimento de um tratamento farmacoterapêutico, cooperando, deste modo, com os outros profissionais de saúde com o objetivo de alcançar resultados que melhorem a qualidade de vida do doente, incluindo-se também o envolvimento do farmacêutico em atividades que proporcionem boa saúde e previnam doenças” [33]. Este conceito engloba um conjunto de processos clínicos tais como a dispensa ativa, a consulta de indicação farmacêutica, a revisão da terapêutica, a

farmacovigilância, a manipulação magistral, a educação para a saúde e o seguimento farmacoterapêutico, ou seja, todas as atividades centradas num utente concreto [1, 33].

Independentemente da função que esteja a realizar, o farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que ela exige, o dever ético de a executar com a maior diligência, zelo e competência, promovendo a saúde e o bem-estar de toda a população [3].

6.1.1. Farmacovigilância

A farmacovigilância pode ser definida como uma atividade de saúde pública que visa detetar, avaliar e prevenir RAM, com o objetivo de melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos [1, 34]. É importante salientar que uma RAM é uma resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos [34].

Em Portugal, a entidade responsável pelo SNF é o INFARMED [13, 34]. O SNF tem como missão monitorizar a segurança dos medicamentos com AIM nacional, avaliando os eventuais problemas relacionados com RAM e implementando medidas de segurança quando necessário [34].

As farmácias comunitárias representam um local chave para a realização da farmacovigilância devido à sua proximidade com os utentes, permitindo um acompanhamento das suas terapêuticas. Assim, sempre que o farmacêutico detete reações adversas e suspeitas de reações adversas graves ou inesperadas resultantes da utilização de medicamentos, deve, com a maior celeridade possível, comunicá-las ao INFARMED através do preenchimento da ficha de notificação de reações adversas do SNF disponível *online* no Portal RAM ou em papel, enviado posteriormente por correio ou fax (Anexo 15) [1, 13, 34, 35].

Na notificação de RAM devem ser fornecidas informações relativas à própria reação adversa (sintomas, sinais, duração, gravidade e evolução), ao medicamento que terá originado a reação adversa (lote, via de administração, indicação terapêutica, data de início e de suspensão da administração), e à pessoa que sofreu a reação adversa (incluindo outros medicamentos que a mesma esteja a tomar em simultâneo) [1, 34, 35].

6.2. Tratamento de resíduos medicamentosos - VALORMED

Perante a sua responsabilidade para com a sociedade, o farmacêutico deve participar ativamente na sensibilização dos utentes para as boas práticas ambientais, com o objetivo de salvaguardar um ambiente de vida humano sadio e ecologicamente equilibrado [3, 36]. Deste modo, o farmacêutico deve informar os utentes da necessidade de entregarem na farmácia todas as embalagens vazias, os medicamentos cujo prazo de validade terminou ou cujas condições de armazenamento não tenham sido as mais adequadas [36].

Na realidade, são vários os produtos resultantes do processo de utilização de medicamentos, nomeadamente o próprio medicamento, os blisters ou frascos, a cartonagem e os folhetos informativos. Se todos estes resíduos forem colocados no lixo doméstico vão ter implicações graves no meio ambiente, pois não vão sofrer os processos de tratamento apropriados.

Assim, foi criada a VALORMED, uma sociedade sem fins lucrativos que assume a responsabilidade de gerir os resíduos produzidos pela utilização de medicamentos, resultado da colaboração entre a indústria farmacêutica, farmácias e distribuidoras dada a sua consciencialização para a especificidade do medicamento enquanto resíduo [36].

Os resíduos são colocados em contentores próprios instalados nas farmácias que, uma vez cheios, são selados e entregues aos armazenistas que os transportam para um centro de triagem. Neste centro, os resíduos são triados e reencaminhados para a reciclagem ou para a incineração com valorização energética [36].

No momento da recolha dos contentores na farmácia, é registado no impresso do contentor o seu peso, o nome da farmácia, da distribuidora e do respetivo colaborador que realiza a recolha, e a data da mesma, ficando o duplicado na posse da farmácia.

Na FRS são muitos os utentes que aderem a esta iniciativa, colocando os seus resíduos no contentor que existe mesmo à entrada da farmácia.

7. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia

Nos últimos tempos, as farmácias comunitárias têm evoluído de forma significativa no campo dos serviços de saúde prestados à população, deixando, como já referido, de ser meros locais de venda e de produção de medicamentos, e passando a ser importantes espaços de saúde, reconhecidos pelos utentes.

Deste modo, surgiram nas farmácias novos serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar da população, tais como: apoio domiciliário; administração de primeiros socorros, de medicamentos injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação; utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica; programas de cuidados farmacêuticos; campanhas de informação; e colaboração em programas de educação para a saúde [4]. A possibilidade de se prestarem estes serviços na farmácia permite ao farmacêutico ter uma maior intervenção na saúde do utente, acompanhando de forma ativa e próxima.

A FRS dispõe de instalações adequadas para a prestação de serviços farmacêuticos e de profissionais de saúde habilitados. O serviço prestado com maior relevo na FRS é a determinação dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos, nomeadamente a medição da pressão arterial e a determinação da glicémia capilar, do colesterol total e dos triglicéridos. Além deste serviço, os utentes têm ainda ao seu dispor a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e de medicamentos injetáveis, e a realização de testes de gravidez.

Relativamente à determinação dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos, esta permite ao utente fazer um controlo mais rigoroso do seu estado de saúde, monitorizando uma patologia conhecida e detetando precocemente novas patologias. Além disso, para que este serviço seja útil é necessário que o farmacêutico explique ao utente os resultados obtidos e que os enquadre no seu estado de saúde. O farmacêutico deve ainda aconselhar medidas não

farmacológicas que incluam a adoção de um estilo de vida saudável e, se for necessário, deve encaminhar o utente para o médico.

Neste âmbito, tive a oportunidade de realizar a determinação dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos, nomeadamente medição da pressão arterial, e determinação da glicémia capilar, do colesterol total e dos triglicéridos.

8. Preparação de medicamentos manipulados

Devido à constante evolução da indústria farmacêutica, a preparação de medicamentos manipulados entrou em declínio. Atualmente, a sua preparação na farmácia comunitária está muito limitada, sendo apenas preparados medicamentos para necessidades peculiares, em áreas muito específicas, nomeadamente dermatologia, pediatria e para grupos de utentes em que as condições de administração ou de farmacocinética estão alteradas [37].

Por medicamento manipulado entende-se “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Por sua vez, uma fórmula magistral é um medicamento preparado segundo uma receita médica que se destina a um utente específico, e um preparado oficial é medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário [37, 38].

Na preparação dos medicamentos manipulados, o farmacêutico deve garantir a qualidade e a segurança da preparação, seguindo as boas práticas a observar na preparação destes medicamentos [37].

No estágio tive a oportunidade de colaborar na preparação de papéis farmacêuticos de nitrofurantoína para uma criança e de uma pomada de ácido salicílico a 5%.

8.1. Matérias-primas e material de laboratório

No laboratório da FRS existe todo o equipamento de carácter obrigatório para a preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, o qual se encontra listado no anexo da Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. Essa lista é maioritariamente composta por material de uso corrente em laboratório, tais como, balança de precisão sensível ao miligrama, espátulas metálicas e não metálicas, pedra para a preparação de pomadas, entre outros [39].

Relativamente às matérias-primas, só se podem utilizar aquelas que estão inscritas na Farmacopeia Portuguesa, nas farmacopeias de outros estados membros da União Europeia, na Farmacopeia Europeia ou em documentação científica compendial [37]. Estas devem ser adquiridas a fornecedores autorizados pelo INFARMED ou, quando isso não for possível, devem ser sujeitas a análise em laboratório idóneo [38].

Aquando da receção das matérias-primas, deve exigir-se para cada uma um boletim de análise (Anexo 28) que comprove que estas cumprem as exigências da farmacopeia onde se encontram descritas [1, 38]. Neste boletim deve constar o número do lote da matéria-prima a que se refere [38].

Na FRS, todos os movimentos das diferentes matérias-primas são registados numa ficha própria (Anexo 29), onde constam várias informações, tais como, identificação da matéria-prima, número do lote e do boletim de análise, data de aquisição e de validade, identificação do laboratório e do fornecedor, quantidade rececionada. É nesta folha que se registam as saídas do produto, ou seja, sempre que se utiliza uma matéria-prima, a quantidade utilizada é registada.

8.2. Manipulação

Antes de se iniciar a preparação do manipulado, deve verificar-se se a área de trabalho está limpa e se estão disponíveis todas as matérias-primas, equipamentos, documentos e materiais de embalagem necessários à sua preparação [38].

O método de preparação deve permitir que o manipulado possua o teor de princípio ativo pretendido e que satisfaça as exigências da monografia genérica relativa à forma farmacêutica da Farmacopeia Portuguesa [38].

No final da preparação, devem ser realizados todos os ensaios de qualidade necessários para assegurar a qualidade final do manipulado, incluindo, no mínimo, a verificação das características organoléticas. Além deste ensaio, existem ainda ensaios não destrutivos adequados à forma farmacêutica do produto final [1, 38].

Após a preparação e confirmação da qualidade, o manipulado é acondicionado em recipientes adequadas às suas características, como por exemplo, papel e frasco de plástico. Além disso, a embalagem deve ser corretamente rotulada com toda a informação necessária ao utente, incluindo: a identificação da farmácia, do DT e do utente; a fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico; a posologia; a via de administração; o número do lote atribuído; o prazo de utilização; as condições de conservação; e instruções especiais de utilização (ex.: “agite antes de usar”, “uso externo” em fundo vermelho, etc.) [38]. O rótulo é sempre feito em duplicado, porque um é colocado na embalagem do manipulado e o outro é anexado à ficha do produto.

Na ficha de preparação do manipulado (Anexo 30) devem ser registados os dados de preparação e os resultados dos ensaios de qualidade que foram realizados [1, 38]. Estas fichas são arquivadas durante um prazo mínimo de três anos [38].

8.3. Regime de preços

O PVP dos medicamentos manipulados é determinado com base em três vertentes distintas: o valor dos honorários da preparação, o valor das matérias-primas e o valor dos materiais de embalagem. Assim, o PVP é obtido através da aplicação da fórmula: (Valor dos honorários + Valor das matérias-primas + Valor dos materiais de embalagem) x 1,3, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor [40].

O cálculo dos honorários da preparação tem por base um fator, F, cujo valor é atualizado anualmente e depende da forma farmacêutica do produto acabado e das quantidades preparadas. Por sua vez, o valor das matérias-primas tem em consideração o preço da sua

aquisição (sem IVA) multiplicado por um fator dependente da quantidade utilizada. Por fim, o valor dos materiais de embalagem é calculado tendo em conta o valor da sua aquisição multiplicado pelo fator 1,2 [40].

Existe uma tabela que facilita bastante o cálculo do PVP por aplicação da fórmula mencionada anteriormente (Anexo 31).

Alguns medicamentos manipulados são passíveis de comparticipação pelo SNS, os quais se encontram listados no anexo do Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro, sendo comparticipados em 30% do seu PVP [41].

9. Conferência de receituário e faturação

Para a grande maioria dos medicamentos dispensados mediante apresentação de uma prescrição médica, o utente paga apenas uma percentagem do PVP, ficando o restante a cargo do organismo de comparticipação competente. O processamento e a conferência do receituário são fundamentais para que a farmácia seja reembolsada pelas respetivas entidades de comparticipação.

A conferência tem início aquando da dispensa, uma vez que a receita tem de ser verificada e validada antes de se proceder à sua dispensa, para que esta não ocorra mediante uma receita inválida, com todas as consequências daí resultantes.

No atendimento ao fazer-se a seleção do organismo de comparticipação, o Sifarma 2000 organiza, automática e sequencialmente, as receitas por lotes em função dos organismos, sendo cada lote composto por trinta receitas devidamente numeradas.

Após a finalização do pedido, é impresso no verso da receita o documento de faturação (Anexo 24). Neste documento constam as informações necessárias à conferência e faturação, nomeadamente identificação da farmácia e do DT, data da dispensa, código do colaborador que a realizou e do organismo de comparticipação, identificação da receita (número, lote, série), número da venda e respetivo código de barras, toda a informação relativa aos medicamentos dispensados (nome, dosagem, quantidade, fórmula farmacêutica, tamanho da embalagem e o respetivo código em caracteres e de barras), o preço total de cada medicamento, o valor total da receita, o encargo do utente, e a comparticipação do organismo em valor por medicamento e respetivo total. Existe ainda um espaço destinado à declaração do utente em como lhe foram dispensados os medicamentos constantes na receita e um espaço referente ao direito de opção, quando aplicável, o qual é assinado pelo utente ou pelo seu representante. No verso da receita deve ainda constar a assinatura do colaborador que realizou a dispensa, a data da mesma e o carimbo da farmácia.

Na FRS, as receitas são conferidas e organizadas durante todo o mês pelas farmacêuticas. A conferência requer muita atenção a fim de serem detetados possíveis erros que passaram despercebidos na dispensa. Devem ser conferidos aspetos como a validade da receita, a existência da assinatura do médico prescriptor e do utente e respetivo número de beneficiário,

a concordância entre os medicamentos prescritos e os dispensados, confirmação da existência ou não das exceções técnicas e da correta seleção do organismo de participação.

Depois da conferência dos lotes, emitem-se os respectivos verbetes de identificação, no qual consta a identificação da farmácia, mês e ano da respectiva faturação, códigos referentes ao organismo e ao lote, número de receitas e quantidade de medicamentos, o PVP total do lote, o valor total do lote pago pelos utentes e pelo organismo de participação [42]. Estes verbetes são carimbados e as receitas são anexadas ao verbete do respectivo lote.

No final de cada mês procede-se ao fecho de todos os lotes e conclui-se o processo de faturação mensal. Deste modo, emite-se a relação-resumo dos lotes referente a cada organismo de participação, onde constam os dados de identificação de cada verbete emitido e os valores totais detalhados. Emitem-se ainda as faturas mensais dos medicamentos, discriminando os dados da farmácia, o número e data da fatura, o número total de lotes, especificando ainda os tipos de lotes e as respectivas quantidades, o PVP total, o encargo total por tipo de lote ao utente e ao organismo [42, 43].

Posteriormente, a farmácia envia as receitas para as respectivas entidades de participação. Relativamente às receitas participadas pelo SNS, estas são enviadas, conjuntamente com os verbetes, relação-resumo de lotes e fatura mensal, para o Centro de Conferência de Faturas do SNS, até ao dia 10 do mês seguinte. Nesse centro, as receitas são conferidas e caso não hajam irregularidades, o pagamento das participações é feito à farmácia. Contudo, se forem detetadas irregularidades nas receitas, estas são devolvidas à farmácia com a respetiva justificação (ex.: validade da receita expirada, ausência da assinatura do médico prescriptor, dispensa de um medicamento com forma farmacêutica ou dimensão da embalagem diferente da prescrita). Quando é possível corrigir as irregularidades, a farmácia corrige-as e reenvia a receita na faturação do mês seguinte.

No caso das restantes entidades de participação, o procedimento é idêntico, só que as receitas são enviadas para a ANF, a qual está encarregue da sua distribuição pelas diferentes entidades.

10. Conclusão

O papel do farmacêutico comunitário está a mudar, deixando de dispensar apenas medicamentos e produtos de saúde, passando também a prestar cuidados de saúde de qualidade à população. Além disso, as expectativas dos utentes em relação à atividade farmacêutica estão cada vez mais maiores.

O estágio que realizei na FRS foi sem dúvida um período de aprendizagem constante, no qual pude consolidar e pôr em prática os conhecimentos teóricos que adquiri ao longo do meu percurso académico. Pude ainda adquirir novos conhecimentos e competências na área da farmácia comunitária que, apesar de não serem abordados a nível académico, são extremamente importantes enquanto futura profissional. Tive o privilégio de ter como tutores

excelentes profissionais que integram uma equipa extremamente competente, na qual prevalece o espírito de entreatajuda.

Durante este estágio, apercebi-me do verdadeiro papel do farmacêutico comunitário, pois além da “tradicional tarefa” de dispensa dos medicamentos, este intervém nas mais variadas áreas, tais como aconselhamento farmacêutico, educação do utente, automedicação, farmacovigilância, determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, sendo portanto um profissional de saúde de excelência para a comunidade. Além disso, pude constatar que é fundamental demonstrar um lado mais humano da profissão, criando-se uma relação de confiança com os utentes.

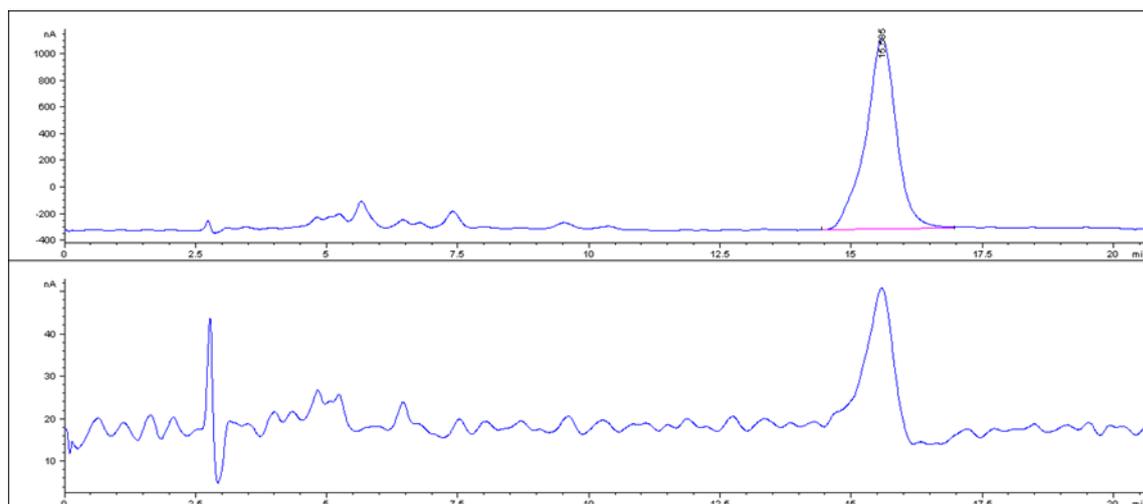
11. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos, Conselho Nacional da Qualidade. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. 3ª ed. 2009.
2. Instituto Nacional de Estatística I.P. Censos 2011 - Resultados Definitivos de Portugal. Instituto Nacional de Estatística, I.P. Lisboa, Portugal. 2012.
3. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
4. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
5. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 172/2012, de 1 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
6. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
7. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 7/2011, de 10 de janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
8. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de março. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
9. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
10. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
11. INFARMED I.P., Conselho Diretivo. Deliberação n.º 414/CD/2007, de 29 de outubro. 2007.
12. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Lei n.º 16/2013, de 8 de fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
13. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
14. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
15. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
16. INFARMED I.P., Administração Central do Sistema de Saúde. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2014.
17. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
18. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Lei n.º 11/2012, de 8 de março. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
19. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
20. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1319/2010, de 28 de dezembro. Diário da República - I Série - n.º 250 - 28 de dezembro de 2010: p. 5963-5964.
21. Ministério da Saúde, Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Despacho n.º 25822/2005, de 23 de novembro. Diário da República - II Série - n.º 239 - 15 de dezembro de 2005: p. 17443.

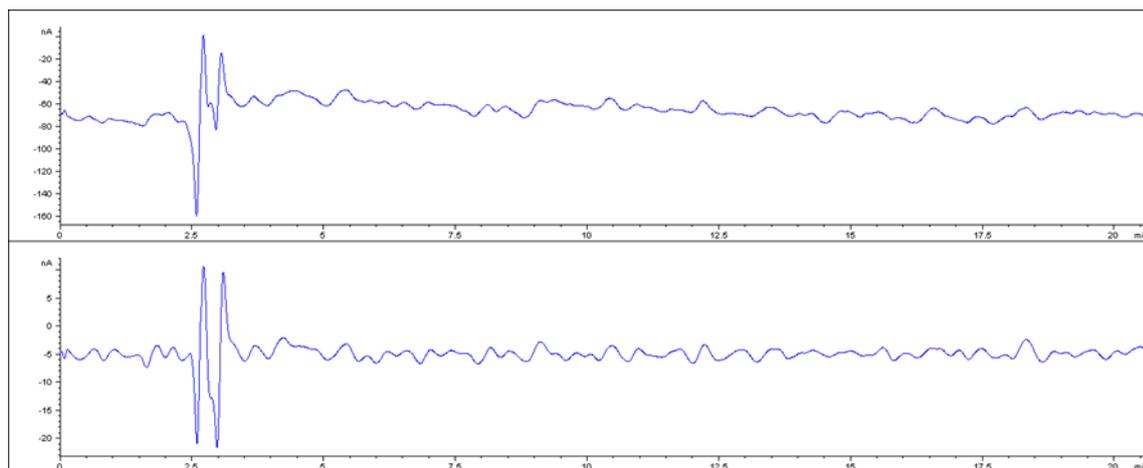
22. Ordem dos Farmacêuticos. Linhas de Orientação - Indicação Farmacêutica. 2006. Disponível em: http://ofporto.org/upload/documentos/354791-Ind_Farmacêutica.pdf (acedido a 20/08/2015)
23. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro. Diário da República - I Série - n.º 205 - 21 de outubro de 2010: p. 4679-4682.
24. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Diário da República - I Série - n.º 118 - 21 de junho de 2010: p. 2198-2201.
25. Ministério da Saúde. Despacho n.º 4326/2008, de 23 de janeiro. Diário da República - II Série - n.º 35 - 19 de fevereiro de 2008: p. 6503.
26. Francisco, K.S.F., *Fitoterapia: uma opção para o tratamento odontológico*. Revista Saúde, 2010. 4(1): p. 18-24.
27. Shahidi F., *Nutraceuticals and functional foods: whole versus processed foods*. *Trends in Food Science and Technology*, 2009. 20: p. 376-387.
28. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Diário da República - I Série-A - n.º 147 - 28 de junho de 2003: p. 3724-3728.
29. Prista, L.N., Alves, A.C., Morgado, R. and Lobo, J.M.S., *Tecnologia Farmacêutica*. Vol I. 8ª ed. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa. 2011.
30. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. Diário da República - I Série - n.º 145 - 29 de julho de 2008: p. 5048-5095.
31. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro. Diário da República - I Série - n.º 179 - 15 de setembro de 2009: p. 6473-6482.
32. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
33. Ordem dos Farmacêuticos. Boletim do CIM - Seguimento farmacoterapêutico. Julho/Agosto 2008. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc6257.pdf (acedido a 16/08/2015)
34. INFARMED I.P. Farmacovigilância. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA (acedido a 17/08/2015)
35. INFARMED I.P. Portal RAM. 2012. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage> (acedido a 17/08/2015)
36. VALORMED. Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5> (acedido a 19/08/2015)
37. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
38. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
39. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
40. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
41. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
42. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 193/2011, de 13 de maio. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.
43. INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 24/2014, de 31 de janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.

Anexos

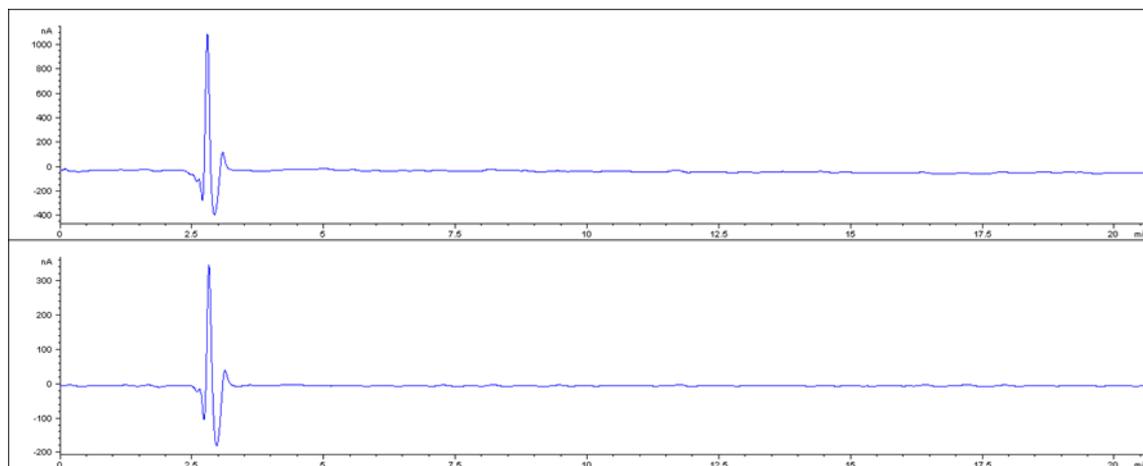
Anexo 1 - Cromatograma da solução padrão de melatonina a 0,1 µg/mL



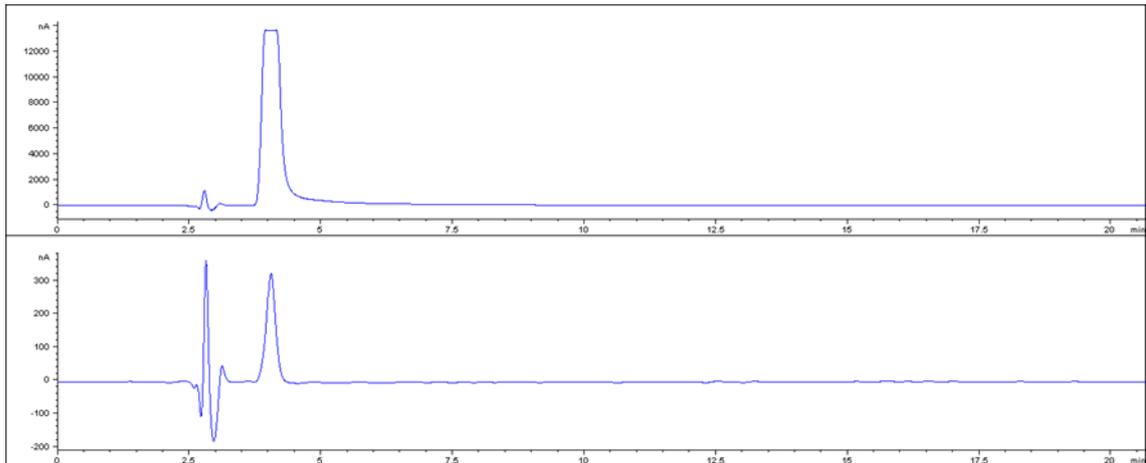
Anexo 2 - Cromatograma do ácido cítrico a 25 µg/mL



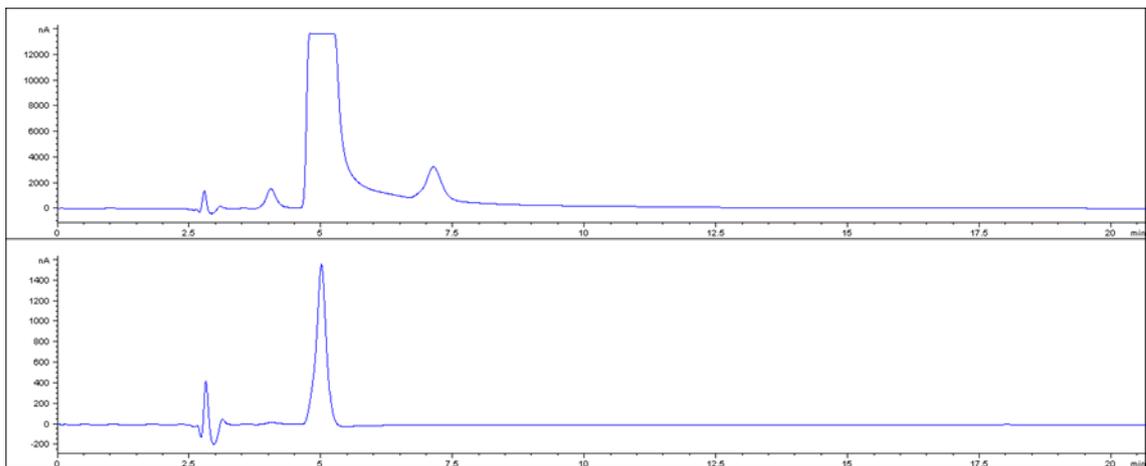
Anexo 3 - Cromatograma do beta-caroteno a 25 µg/mL



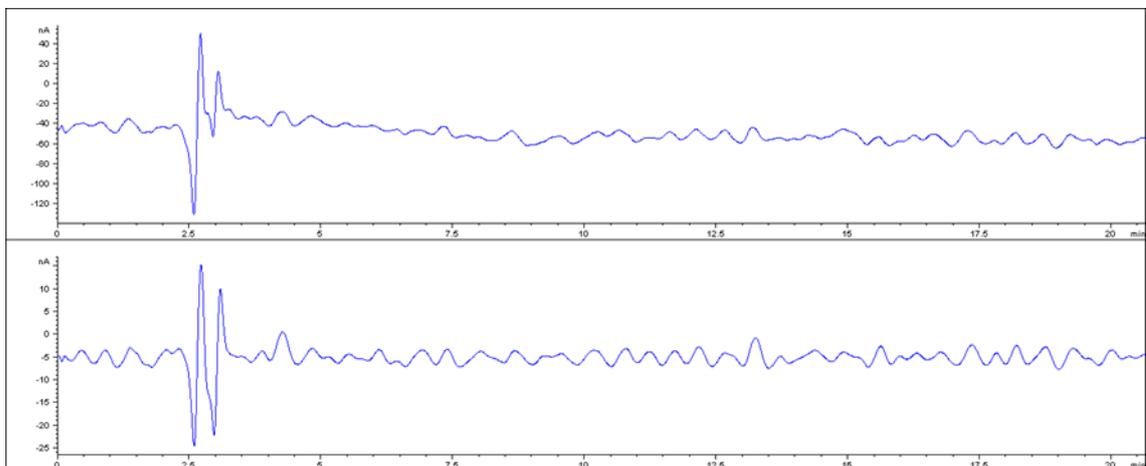
Anexo 4 - Cromatograma da catequina a 25 µg/mL



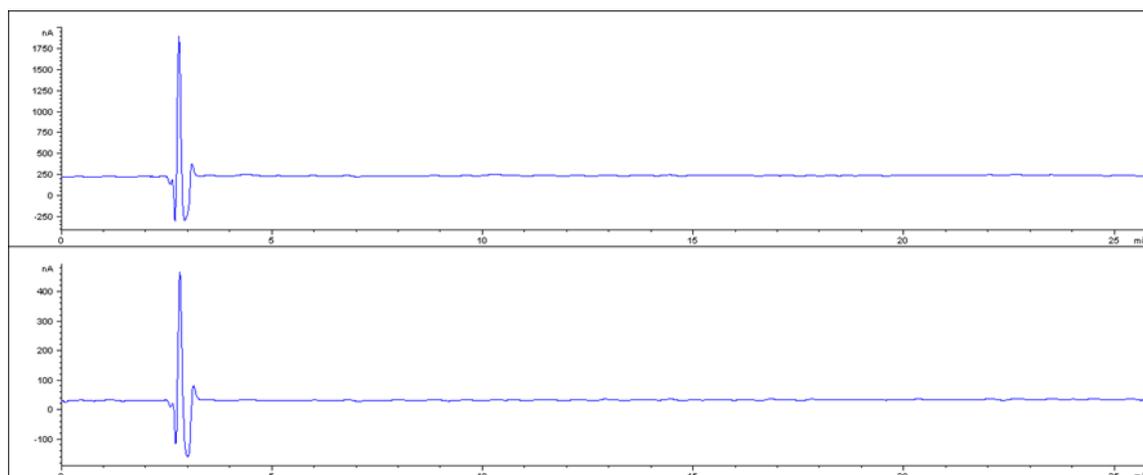
Anexo 5 - Cromatograma da epicatequina a 25 µg/mL



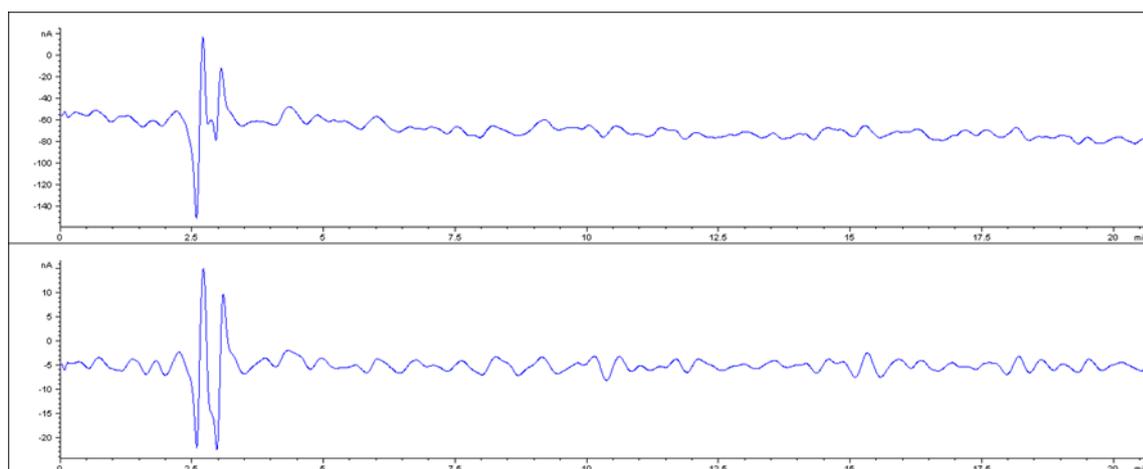
Anexo 6 - Cromatograma da glucose a 25 µg/mL



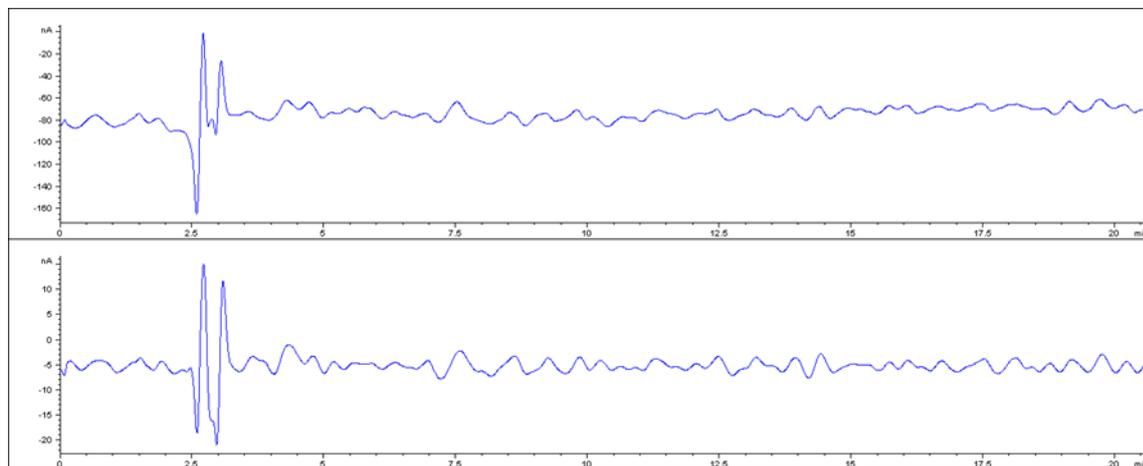
Anexo 7 - Cromatograma da quercetina a 25 µg/mL



Anexo 8 - Cromatograma da sacarose a 25 µg/mL



Anexo 9 - Cromatograma do sorbitol a 25 µg/mL



Anexo 10 - Patologias cuja terapêutica é de dispensa exclusiva em farmácia hospitalar

Encontram-se realçadas a fundo colorido as patologias que são seguidas no CHMT.

Patologia Especial	Âmbito	Comp.	Legislação
Artrite reumatoide; Espondilite anquilosante; Artrite psoriática; Artrite idiopática juvenil poliarticular e Psoríase em placas	Lista de medicamentos referidos no anexo do Despacho n.º 18419/2010 de 02/12	100%	Despacho n.º 18419/2010 de 02/12, 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, Despacho n.º 14242/2012 de 25/10 e Despacho n.º 9082/2014 de 07/07
Fibrose quística	Medicamentos comparticipados	100%	Despacho n.º 24/89 de 02/02
Doentes insuficientes crónicos e transplantados renais	Medicamentos incluídos no anexo do Despacho n.º 3/91 de 08/02	100%	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 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 (Metoxipolietilenoglicol- epoetina beta)	100%	Despacho n.º 10/96 de 16/05, Despacho n.º 9825/98 de 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 antiretrovÍricos indicados para o tratamento da infeção pelo VIH/SIDA nos termos e condições referidas no Despacho n.º 6716/2012	100%	Despacho n.º 6716/2012
Deficiência da hormona de crescimento na criança; Síndrome de Turner; Perturbações do crescimento; Síndrome de Prader-Willi e Terapêutica de substituição em adultos	Medicamentos contendo hormona de crescimento nas indicações terapêuticas referidas no Despacho n.º 12455/2010 de 22/07	100%	Despacho n.º 12455/2010 de 22/07
Esclerose lateral amiotrófica (ELA)	Lista de medicamentos referidos no anexo do Despacho n.º 8599/2009 de 19/03	100%	Despacho n.º 8599/2009 de 19/03, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012 de 16/10
Síndrome de Lennox-Gastaut	Taloxa	100%	Despacho n.º 13622/99 de 26/05
Paraplegias espásticas familiares e ataxias cerebelosas hereditárias, nomeadamente a doença de Machado-Joseph	Medicação antiespástica, antidepressiva, indutora do sono e vitamínica, desde que prescrita em consultas de neurologia dos hospitais da rede oficial e dispensada pelos mesmos hospitais	100%	Despacho n.º 19972/99 de 20/09
Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo do Despacho n.º 6818/2004 de 10/03	100%	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
Profilaxia da rejeição aguda do transplante cardíaco alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo do Despacho n.º 6818/2004 de 10/03	100%	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
Profilaxia da rejeição aguda do transplante hepático alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo do Despacho n.º 6818/2004 de 10/03	100%	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
Doentes com hepatite C	Boceprevir; Peginterferão alfa 2-a; Peginterferão alfa 2-b; Ribavirina; Sofosbuvir; Ledipasvir + Sofosbuvir	100%	Portaria n.º 158/2014 de 13/02, alterada pela Portaria n.º 114- A/2015 de 17/02

Esclerose múltipla (EM)	Lista de medicamentos referidos no anexo do Despacho n.º 11728/2004 de 17/05	100%	Despacho n.º 11728/2004 de 17/05, alterado pelo Despacho n.º 5775/2005 de 18/02, Retificação n.º 653/2005 de 08/04, Despacho n.º 10303/2009 de 13/04, Despacho n.º 12456/2010 de 22/07, Despacho n.º 13654/2012 de 12/10 e Despacho n.º 7468/2015 de 07/07
Doentes acromegálicos	Lista de medicamentos referidos no anexo do Despacho n.º 3837/2005 de 27/01	100%	Despacho n.º 3837/2005 de 27/01 e Retificação n.º 652/2005 de 06/04
Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa	Lista de medicamentos referidos no anexo do Despacho n.º 9767/2014 de 21/07	100%	Despacho n.º 9767/2014 de 21/07
Hiperfenilalaninemia	Kuvan	100%	Despacho n.º 1261/2014 de 14/01

Fonte: INFARMED I.P. Dispensa em Farmácia Hospitalar.

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 (acedido a 14/08/2015)

Anexo 11 - Requisição para aquisição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos - Anexo VII

ANEXO VII

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E 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 _____/_____
 Nota de encomenda N.º _____/_____

(Nos termos do art.º 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro)

Requisita-se a _____

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES				QUANTIDADE	
N.º de Código	Designação	Forma Farmac.	Dosagem	Pedida	Fornecida
Carimbo da entidade requisitante			D.T. ou Farmac. Responsável _____		
			N.º de insc na O. F. ____/____/____/____/____		
			Data ____/____/____		
			Ass. legível _____		
Carimbo da entidade fornecedora			Director Técnico _____		
			N.º de insc na O. F. ____/____/____/____/____		
			Data ____/____/____		
			Ass. legível _____		

Fonte: INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.

Anexo 13 - Requisição para reposição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos - Anexo X

ANEXO X⁵

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

Fonte: INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 1193/99, de 6 de novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.

Anexo 14 - Requisição de medicamentos hemoderivados

O documento é constituído por duas vias, “Via Farmácia” e “Via Serviço”, representadas abaixo.

Número de série _____

VIAFARMÁCIA

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO

(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos ^(*))

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico (Nome legível) _____	Identificação do doente (nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)	Quadro A
N.º Mec. _____ ou Vinheta _____	Apor etiqueta autocolante cisógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas	
Assinatura _____		
Data ___/___/___		
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)		
Hemoderivado _____		Quadro B
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)		
Dose/Frequência _____	Duração do tratamento _____	
Diagnóstico/Justificação Clínica _____		

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____/____ (*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
Enviado ___/___/___ Farmacêutico _____	N.º Mec. _____			

(*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia

Recebido ___/___/___ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
(Assinatura)

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Anexo 15 - Ficha de notificação de reações adversas ao medicamento do Sistema Nacional de Farmacovigilância

GOVERNO DE PORTUGAL MINISTÉRIO DA SAÚDE		SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos Profissionais de Saúde		infarmed Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.		
Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa				CONFIDENCIAL		
A. Reação adversa a medicamento (RAM)						
Descrição	Data início ¹	Data fim	Duração RAM se < 1 dia			
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação) ² grave? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, porque considera grave? <input type="checkbox"/> Resultou em morte __/__/__ <input type="checkbox"/> Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Colocou a vida em risco <input type="checkbox"/> Causou anomalias congénitas <input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou internamento <input type="checkbox"/> Outra ³ (especifique em F.)						
Tratamento da reação 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 reação <input type="checkbox"/> A reação melhorou após suspensão <input type="checkbox"/> Ou manteve-se <input type="checkbox"/> Houve redução da posologia (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Suspeita de interação ⁴ entre medicamentos (especificar em F.) <input type="checkbox"/> O mesmo fármaco foi reintroduzido <input type="checkbox"/> Ocorreu reação adversa idêntica quando da reintrodução <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores a outros fármacos <input type="checkbox"/>						
Considera a relação casual: <input type="checkbox"/> Definitiva (certa) <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável						
C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (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	<input type="checkbox"/> Feminino	<input type="checkbox"/> 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)?						
<input type="checkbox"/> Cura <input type="checkbox"/> Em recuperação <input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação <input type="checkbox"/> Morte sem relação com a reação <input type="checkbox"/> Cura com sequelas <input type="checkbox"/> Desconhecida <input type="checkbox"/> Morte com possível relação com a reação						
E. Profissional de saúde						
Nome						
Profissão Especialidade						
Local de trabalho						
Contactos ⁵ <input type="checkbox"/> Telefone/Telemóvel <input type="checkbox"/> e-mail						
Data __/__/__ Assinatura						

H-FV-001/05

v.s.Ef

Anexo 16 - Competências exclusivas do diretor técnico

“1 - Compete, em especial, ao diretor técnico:

- a) Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- b) Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- c) Promover o uso racional do medicamento;
- d) Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- e) Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
- f) Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- g) Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- h) Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- i) Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- j) Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica.”

Fontes: INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.

INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.

Anexo 17 - Exemplo de uma fatura de um fornecedor



FACTURA - Original
 Rota : L314
 ARMAZEM LISBOA Pag. : 1 / 1
 Nr : Data : 2015/08/14
 V 00000000970000002000020150000001/665644

FARMACIA RIBEIRO DOS SANTOS

ALLIANCE HEALTHCARE, S.A.
 Sede Social:
 Rua Eng. || Ferreira Dias, 728, 3. || Piso Sul
 4149-014 PORTO PORTUGAL

TOMAR

Capital Social: EUR 2,500,000.00
 Armazem:
 Rua 3 - Lote E 1900-823 LISBOA
 Telef: 218625100 Fax: 218625111

Cli FI:
 Cli OP: Cont:
 MODEMLX 00:00, 13:07 Guia:
 NO-Normal

Codigo	Designacao	Ped	Env	PVP	Preco	MG	%Desc	Tx.Cm	PVF	Total	IVA	Lote
Cont.Nr.114774												
Nr.Externo 30513												
A 5355433	CANDESAR + HIDR MG 16/12.5MG 56CMP RAT											6
A 5490206	CANDESARTAN + HCTZ MG 32/25 MG 56 CMP R											6
A 3287083	CAPTOPRIL+HIDROCL 50/25MG 60CMP RAT											6
A 5930383	IBUPROFENO MG 600MG 20CMP RAT											6 16218015
A 5429758	IRBESARTAN+HCTZ MG 300/12.5 MG 28CMP RE											6
A 5107719	LANSOPRAZOL MG 30MG 56CAP ZEN											6 LC21584
A 5107370	OMEPRAZOL MG 20MG 56CAP RAT											6
A 5107420	OMEPRAZOL MG 40MG 56CAP GR RAT											6
A 5071501	SINAVSTATINA MG 20MG 60CMP TEV											6
Contentor: A 114774												

|MG Margem Legal Armz. Margem Legal Farm. |MG Margem Legal Armz. Margem Legal Farm. |MG Margem Legal Armz. Margem Legal Farm. |

Merc.Suj.Desconto	% Iva	Vl.Incidencia	IVA	Valor	Iva	M	LIQUIDO
Total:	6.0						VALOR FEE
MN Plat+:	.0	.00		.00			IVA
Merc. Sem Desc. (#)	.0	.00		.00			
	.0	.00		.00			TOTAL
							UNIDADES 26
							NRLINHAS 9

Local Carga : N/Armazem Viatura: ___/___/___ Data/Hora: 2015/08/14 13:30
 Local Descarga : TOMAR

Bens colocados a disposicao do adquirente em 2015/08/14. Reg. ANREEE Nr.PT001261. Reg. Ecopilhas Nr.EC0522/2014
 MARGENS LEGAIS ANTIGAS:

Q6Qu-Processado Por Programa Certificado N|| 383/AT

Uma parceria Walgreens Bbots Alliance, Associação Nacional das Farmácias e José de Mello Participações II 9GPS



Anexo 18 - Exemplo de uma requisição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos



Sede Social:
 Rua do Barreiro, 235 • 4470-573 Maia
 Tlf: 229 409 400 / Fax: 229 409 490 / Email: ocp.portugal@ocp.pt
 OCP PORTUGAL PRODUTOS FARMACEUTICOS S.A. • Capital Social 35.786.055 Euros
 Contribuinte Nº 500 364 877 • Matr. Cons. Reg. Com. Maia sob o Nº 56,176



REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E 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

Página 1 / 1

Original

Requisição N.º:
 N/ Referência:
 Factura N.º:

(Nos termos do art. 18º do Decreto Regulamentar nº. 61/94, de 12 de Outubro.)

Requisita-se a OCP PORTUGAL PRODUTOS FARMACEUTICOS, SA estabelecimento TORRES NOVAS

Código	Designação	Quant. Pedida	Quant. Aviada
2584282	ALPRAZOLAM MYLAN 0.5 MG COMP. X60 MG	1	1
2584480	ALPRAZOLAM MYLAN 1 MG COMP. X60 MG	1	1
4507398	KAINEVER 2 MG COMP. X14	2	2
5469895	UNISEDIL 5 MG COMP. X 60	2	2
5470083	LEXOTAN 1.5 MG COMP. X60	1	1
5470182	LEXOTAN 3 MG COMP. X60	1	1
8275420	LORENIN 2.5MG COMP. X30	2	2
9452102	CASTILIJUM 10 MG COMP. X30	1	1
9901231	BIALMINAL 100 MG COMP. X60	1	1



Entidade Requirante

(carimbo)

Director Técnico ou Farmaceutico Responsável

FARMACIA
 RIBEIRO DOS SANTOS

TOMAR

N.º de insc. na O. F.: _____

Data: 2015-09-01

Assinatura (Legível):

Entidade Fornecedora
 OCP PORTUGAL PRODUTOS FARMACEUTICOS, SA
 Estabelecimento: TORRES NOVAS
 ZONA INDUSTRIAL DE COTOAS
 TORRES NOVAS
 2350-484 TORRES NOVAS
 Telefone: 808220230 Fax: 229409467

Director Técnico

PAULA CABRAL GONÇALVES

N.º de insc. na O.F.: L-8942

Data: 2015-09-01

Anexo 19 - Exemplo de uma nota de devolução a um fornecedor

FARMACIA RIBEIRO DOS SANTOS

TOMAR

NIF:
Telefone:
Dir. Téc. DR.ª ANA MARIA P. BAIA
RIBEIRO DOS SANTOS

Cód. Farmacia: **Nota de Devolução Nº** **de 28-08-2015**
 **Triplicado**

 **Para: ALLIANCE HEALTHCARE SA**
Lisboa

NIF:

Motivo - Produto em falta

Produto	Lote	Val.	Qtd.	Pr. Custo	Pr. Venda	IVA	Origem
5661988 Procortalan, 5 mg x 56 comp revest			1			6%	
			Quantidade Total:	1			Custo Total:
							PVP Total:

Observações:

Carga	Descarga
Local:	Local: Lisboa
Inicio: 29-08-2015 11:45:59	Fim:
Veiculo:	Recebido Por:
Código AT:	

Operador: Página 1

bilb-Processado por programa certificado nº 432/AT

Fonte: Farmácia Ribeiro dos Santos

Anexo 21 - Exemplo de uma receita médica eletrónica materializada



Receita Médica Nº



Utente: 		RN
Telefone: Entidade Responsável: SNS Nº. de Beneficiário:	R.C.: R	
	Especialidade: MEDICINA GERAL E FAMILIAR Telefone:	
R _x DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	N.º Extenso	Identificação Ótica
1 Ácido alendrónico, 70 mg, Comprimido, Blister - 4 unidade(s) Posologia: 1 por semana	2 Duas	 * 5 0 0 2 9 3 3 9 *
2 Sinvastatina, 20 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 56 unidade(s) Posologia: 1 por dia	1 Uma	 * 5 0 0 1 8 4 4 2 *
3 Prednisolona [Lepicortinolo], 5 mg, Comprimido, Blister - 60 unidade(s) Posologia: ..conforme o prescrito	1 Uma	 * 9 5 0 7 3 6 8 *
4		
Validade: 30 dias Data: 2015-08-17	(assinatura do Médico prescritor)	

Fonte: Farmácia Ribeiro dos Santos

Anexo 22 - Exemplo de uma receita médica manual



GOVERNO DE PORTUGAL

Receita Médica N.º



Ministério da Saúde

Utente: N.º de Utente. Telefone: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário:		R. C.:	RECEITA MANUAL Exceção legal: <input type="checkbox"/> a) Falência informática <input checked="" type="checkbox"/> b) Inadaptação do prescriptor <input type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input type="checkbox"/> d) Até 40 receitas/mês
		Especialidade: Clínica Geral Telefone:	Vinheta do Local de Prescrição
R _x DCI/Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem		N.º	Extenso
1	Effiril 50/100 1 comprimido 50/100 je		2
2	Dimpflio		2
3	Posologia		
4	Posologia		
Validade: 30 dias Data: 4.02.15 (aaaa/mm/aa)		(assinatura do Médico prescriptor)	

Modelo n.º 1806 (Exclusivo da INCM, S.A.) INCM

Fonte: Farmácia Ribeiro dos Santos

Anexo 23 - Diplomas legais de patologias comparticipadas em farmácia comunitária

Patologia especial	Âmbito	Comparticipação	Legislação
Paramiloidose	Todos os medicamentos	100%	Despacho n.º 4521/2001 de 31/1
Lúpus	Medicamentos comparticipados	100%	Despacho n.º 11387-A/2003 de 23/5
Hemofilia	Medicamentos comparticipados	100%	Despacho n.º 11387-A/2003 de 23/5
Hemoglobinopatias	Medicamentos comparticipados	100%	Despacho n.º 11387-A/2003 de 23/5
Doença de Alzheimer	Lista de medicamentos referidos no anexo do Despacho n.º 13020/2011 de 20/09	37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras)	Despacho n.º 13020/2011 de 20/09
Psicose maníaco-depressiva	Priadel (carbonato de lítio)	100%	Despacho n.º 21094/99 de 14/09
Doença inflamatória intestinal	Lista de medicamentos referidos no anexo do Despacho n.º 1234/2007 de 29/12/2006	90% (quando prescrito por médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007 de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008 de 15/07, Despacho n.º 15442/2009 de 01/07, Despacho n.º 19696/2009 de 20/08, Despacho n.º 5822/2011 de 25/03, e Despacho n.º 8344/2012 de 12/06
Artrite reumatoide e espondilite anquilosante	Lista de medicamentos referidos no anexo do Despacho n.º 14123/2009 de 12/06	69%	Despacho n.º 14123/2009 de 12/06, alterado pelo Despacho n.º 12650/2012 de 20/09
Dor oncológica moderada a forte	Lista de medicamentos referidos no anexo do Despacho n.º 10279/2008 de 11/03/2008	90%	Despacho n.º 10279/2008 de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22186/2008 de 19/08, Despacho n.º 30995/2008 de 21/11, Despacho n.º 3285/2009 de 19/01, Despacho n.º 6229/2009 de 17/02, Despacho n.º 12221/2009 de 14/05, Declaração de Retificação n.º 1856/2009 de 23/07, Despacho n.º 5725/2010 de 18/03, Despacho n.º 12457/2010 de 22/07, Despacho n.º 5824/2011 de 25/03, e Despacho n.º 57/2014 de 19/12/2013

Dor crónica não oncológica moderada a forte	Lista de medicamentos referidos no anexo do Despacho n.º 10280/2008 de 11/03/2008	90%	Despacho n.º 10280/2008 de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22187/2008 de 19/08, Despacho n.º 30993/2008 de 21/11, Despacho n.º 3286/2009 de 19/01, Despacho n.º 6230/2009 de 17/02, Despacho n.º 12220/2009 de 14/05, Despacho n.º 5726/2010 de 18/03, Despacho n.º 12458/2010 de 22/07, Despacho n.º 5825/2011 de 25/03, e Despacho n.º 251/2014 de 23/12/2013
Procriação medicamente assistida	Lista de medicamentos referidos no anexo do Despacho n.º 10910/2009 de 22/04	69%	Despacho n.º 10910/2009 de 22/04 alterado pela Declaração de Retificação n.º 1227/2009 de 30/04, Despacho n.º 15443/2009 de 01/07, Despacho n.º 5643/2010 de 23/03, Despacho n.º 8905/2010 de 18/05, Despacho n.º 13796/2012 de 12/10, e Despacho n.º 56/2014 de 19/12/2013
Psoríase	Lista de medicamentos	90%	Lei n.º 6/2010 de 07/05
Ictiose	Medicamentos referidos nos números 13.3.1, 13.3.2 - Medicamentos queratolíticos e antipsoriáticos - e 13.4.2.2 - Medicamentos usados em afeções cutâneas - do Grupo 13 do Escalão C da tabela anexa à Portaria n.º 78/2014 de 03/04	90%	Despacho n.º 5635-A/2014 de 24/04

Fonte: INFARMED I.P.. Dispensa em Farmácia Oficina. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTO_S_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Oficina (acedido a 24/08/2015)

Anexo 24 - Exemplo de um documento de faturação impresso no verso de uma receita médica

FARMACIA RIBEIRO DOS SANTOS - TOMAR
Dir. Téc.: DR.ª ANA MARIA P. BAIA RIBEIRO DOS SANT
Reg. C.R.C. 0



CAPITAL SOCIAL:
Nº de Contribuinte:
DOCUMENTO PARA FACTURAÇÃO
01 - R/L/S:21/6/51
Rec.:
Ben.:



R03Dn8qQB07v - VENDA - 313373 (3) 05/08/15

Prod PUP Pref Qt Comp Utente



1) *5126974* - Janumet, 1000/50 mg x 56 comp revest



2) *5126974* - Janumet, 1000/50 mg x 56 comp revest
47,82 0,00 2 86,08 9,56



3) *5113881* - Bisoprolol Sandoz MG, 10 mg x 56 comp



4) *5113881* - Bisoprolol Sandoz MG, 10 mg x 56 comp
8,15 5,55 2 7,66 8,64

T: 111,94 4 93,74 18,20

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

Direito de Opção:

3,4 Exerci o direito de opção para o medicamento
com preço superior ao 5.º preço mais barato.

Ass. do Utente _____

Fonte: Farmácia Ribeiro dos Santos

Anexo 25 - Exemplo de um documento de registo da dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

FARMACIA RIBEIRO DOS SANTOS

TOMAR

NIF:

DR.^a ANA MARIA P. BAIA RIBEIRO DOS SANT

Tel.:

DOCUMENTO DE PSICOTROPICOS

01-07-2015 Reg. Saída

N. Doc.:

de 01-07-2015

Produto

QT

Jornista, 8 mg x 30 comp lib pro| 1

Médico:

Doente:

Morada:

Adquirente:

Morada:

BI:

Idade:

Fonte: Farmácia Ribeiro dos Santos

Anexo 26 - Situações passíveis de automedicação

Sistema	Situações passíveis de automedicação (temos técnicos)
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> a) Diarreia. b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado). c) Pirose, enfartamento, flatulência. d) Obstipação. e) Vômitos, enjoo 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 desinfecção 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 infecções respiratórias em presença de hiperssecção brônquica g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal)
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"> a) Queimaduras de 1.º 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 insectos. h) Pitiríase capitis (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.

Anexo 26 (Continuação)

Nervoso/psique.....	<p>t) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.</p> <p>a) Cefaleias ligeiras a moderadas.</p> <p>b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar.</p>
Muscular/ósseo.....	<p>c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio.</p> <p>d) Ansiedade ligeira temporária.</p> <p>e) Dificuldade temporária em adormecer.</p> <p>a) Dores musculares ligeiras a moderadas.</p> <p>b) Contusões.</p> <p>c) Dores pós-traumáticas.</p> <p>d) Dores reumatismais ligeiras a moderadas (osteoartrose/osteoartrite).</p> <p>e) Dores articulares ligeiras a moderadas.</p> <p>f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites.</p> <p>g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.</p>
Geral	<p>a) Febre (menos de três dias).</p> <p>b) Estados de astenia de causa identificada.</p>
Ocular	<p>c) Prevenção de avitaminoses.</p> <p>a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três 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 desinfecção 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 exarcebação pré-menstrual.</p> <p>g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do tracto génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido.</p>
Vascular	<p>a) Síndrome varicoso—terapêutica tópica adjuvante.</p> <p>b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).</p>

Fonte: INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.

Anexo 27 - Listagem por categorias ou modos de apresentação de produtos dermocosméticos.

- “1 – Cremes, emulsões, loções, leites, geles e óleos para a pele (mãos, rosto, pés, etc.).
- 2 – Máscaras de beleza (com exclusão de produtos abrasivos da superfície da pele, por via química).
- 3 – Bases coloridas (líquidos, pastas, pós).
- 4 – Pós para maquilhagem, *blush*, talcos, pós para aplicar depois do banho, pós para higiene corporal, etc.
- 5 – Sabonetes, sabões, desodorizantes, etc.
- 6 – Perfumes e águas-de-colónia (*eau-de-parfum* e *eau-de-toilette*).
- 7 – Misturas para banho e duche (geles, sais, espumas e óleos, gel duche, etc.)
- 8 – Depilatórios.
- 9 – Desodorizantes e antitranspirantes (*roll-on, spray, stick*).
- 10 – Produtos capilares:
 - a) Tintas e descolorantes;
 - b) Produtos para ondulação, desfrisagem e fixação;
 - c) Produtos de *mise en plis* e *brushing, plix*;
 - d) Produtos de limpeza (loções, pós, champôs, etc.);
 - e) Produtos de manutenção do cabelo (loções, cremes e óleos, etc.);
 - f) Produtos para penteados (loções, lacas, brilhantinas, etc.);
 - g) Produtos para a barba (cremes, espumas, loções, sabões e *after-shave*, etc.).
- 11 – Produtos para maquilhagem (*eye-liner*, à prova de água, etc.) e desmaquilhagem do rosto e dos olhos.
- 12 – Produtos para aplicação nos lábios (batom, *lipgloss*, etc).
- 13 – Produtos para os cuidados dentários e bucais.
- 14 – Produtos para os cuidados e maquilhagem das unhas.
- 15 – Produtos para cuidados íntimos, de uso externo.
- 16 – Produtos para proteção solar e pós -solar.
- 17 – Produtos para bronzamento sem sol.
- 18 – Produtos para branquear a pele.
- 19 – Produtos antirrugas (*lifting, peeling*, etc.).”

Fonte: INFARMED I.P., Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013.

Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de Outubro. Diário da República - I Série - n.º 205 – 21 de outubro de 2010; p. 4679 - 4727.

Anexo 28 - Exemplo de um boletim de análise de uma matéria-prima

ALIAND
Laboratório

Laboratório de Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda
Centro Empresarial do Algueirão
Rua da Cruz, nº 66 - Arm. G1
2725-663 Pexiligais - Mem-Martins
Telefone/Fax: 219213528
Telefone: 211530074
Email: aliandlab@gmail.com
Email Controlo de Qualidade: isabel.paz.cq.aliand@gmail.com
Contribuinte: 504168860

De acordo y FP

Farmácia Ribeiro dos Santos
Proprietário: João Paulo C. Ribeiro dos Santos
Director Técnico: NMF
Dr.ª Ana Maria P. B. Ribeiro dos Santos

BOLETIM DE ANÁLISE Nº 1406

Produto: Vaselina Purificada				
Lote: 1406	Validade: 02/2017	Data de enchimento: 02/2014		
Embalado por: Laboratório Aliand, Lda				

ANÁLISES	MÉTODO	ESPECIFICAÇÕES	RESULTADO	CONCLUSÃO
ANÁLISE ORGANOLÉPTICA				
Aspecto	Visual	Homogéneo	Correcto	Conforme
Côr	Visual	Branco Translúcido	Correcto	Conforme
Textura	Tacto	Untuosa filante	Correcto	Conforme
Cheiro	Olfacto	Característico	Correcto	Conforme

Conservação: Conservar em recipiente bem fechado, ao abrigo da luz.

Dados do Fornecedor:
Produto: Vaselina Branca

ANÁLISES	MÉTODO	UNIDADE	RESULTADO	CONCLUSÃO
Propriedades físico-químicas:				
Ponto de Gotejamento	ASTM D 3954	°C	53	Conforme
Penetração do cone a 25°C	DIN 51 580	mm/10	168	Conforme
Acidez ou alcalinidade	BP 2002	0,01M NaOH	<0,5	Conforme
Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	BP 2002	ppm	<300	Conforme
Cinzas sulfuricas	BP 2002	%	< 0,05	Conforme

Data: 10/03/2014



Centro Empresarial do Algueirão
R. da Cruz, nº 66 - Arm. G1 - 2725 - 663 Pexiligais Mem-Martins - Telefone / Fax - 21 921 35 28 - Telefone - 21 153 00 74 - E-mail - aliandlab@gmail.com - Contribuinte - 504168860

Fonte: Farmácia Ribeiro dos Santos

Anexo 30 - Ficha de preparação de manipulados

(Carimbo da Farmácia)

Ficha de Preparação

Medicamento: _____

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém _____ g (ml) de _____

Forma farmacêutica: _____ Data de preparação: _____

Número do lote: _____ Quantidade a preparar: _____

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data

Preparação

Rubrica do Operador

1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

Rubrica do Director Técnico

Data

Anexo 30 (Continuação)

7.	
8.	
9.	
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	
16.	

Aparelhagem usada:

Embalagem

Tipo de embalagem: _____

Capacidade do recipiente: _____

Material de embalagem	Nº do lote	Origem

Operador: _____

Rubrica do Director Técnico

Data

Anexo 30 (Continuação)

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação:	Operador: _____
Prazo de utilização:	Operador: _____

Rotulagem

<ol style="list-style-type: none">1. Proceder à elaboração do rótulo2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.	Operador: _____
---	-----------------

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Anexo 30 (Continuação)

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador

Aprovado Rejeitado

Supervisor _____ ____/____/____

Nome e morada do doente

--

Nome do prescriptor

--

Anotações

--

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Anexo 31 - Tabela de cálculo do preço de venda ao público de medicamentos manipulados

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:							
matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
subtotal A							
HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:							
	forma farmacêutica	quantidade	F (€)	factor multiplicativo	valor		
valor referente à quantidade base				X	=		
valor adicional			X	X	=		
subtotal B							
MATERIAL DE EMBALAGEM:							
materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor			
		X	x 1,2	=			
		X	x 1,2	=			
subtotal C							
PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:					(A + B + C) x 1,3		
					+ IVA		
					D		
DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:							
dispositivo	preço unitário	quantidade	valor				
			E				
					PREÇO FINAL: D + E		
Operador: _____			Supervisor: _____				

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Fonte: Formulário Galénico Português, adenda de 2005.