



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Terapêutica antifúngica de onicomioses: potencial bioativo de três extratos de plantas.**

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

**Raquel Martins Bastos**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em

**Ciências Farmacêuticas**

(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Cristina Palmeira de Oliveira  
Co-Orientador: Dr. Carlos Gaspar

**Covilhã, outubro de 2018**



# Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Cristina Palmeira de Oliveira por me ter dado a oportunidade de fazer parte deste projeto, pela confiança que depositou em mim, e pela total disponibilidade para esclarecer qualquer dúvida.

Ao meu coorientador, Doutor Carlos Gaspar pela total disponibilidade em esclarecer todas as minhas dúvidas, pela partilha de conhecimento e ajuda preciosa na concretização deste trabalho.

À Doutora Otávia e restante equipa da Farmácia Moderna, no Tortosendo, por tudo o que me ensinaram e pela total prontidão em esclarecer as minhas dúvidas.

À Doutora Olímpia Fonseca e a toda a equipa do Centro Hospitalar Cova da Beira, por todos os ensinamentos prestados.

Aos meus amigos por me terem acompanhado nesta caminhada de cinco anos, sem eles o meu percurso académico não teria sido tão enriquecedor.

Aos meus pais e família pelo apoio incondicional, pela motivação e paciência, sem o seu apoio não teria sido possível. Obrigada!



# Resumo

Este relatório integra a Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e é constituído por três capítulos: o primeiro capítulo refere-se à vertente de Investigação, o segundo descreve a minha experiência na Farmácia Comunitária e o terceiro refere-se à minha experiência em Farmácia Hospitalar.

O capítulo 1 refere-se à componente de investigação onde o objetivo de trabalho foi avaliar a capacidade antifúngica de três óleos essenciais: o óleo de Esteva (*Cistus ladanifer*), o óleo de Cedro-do-Buçaco (*Cupressus lusitanica*) e o óleo de Tomilho-limão (*Thymus citriodorus*). Estes óleos foram testados em diversas espécies de fungos causadores de onicomicoses.

Onicomicose é o termo utilizado para designar a infeção fúngica da(s) unha(s). A onicomicose pode ser causada por fungos dermatófitos, não dermatófitos, mas também por leveduras. Os dermatófitos são responsáveis por 90% dos casos de onicomicoses. O tratamento desta patologia é problemático, por várias razões, e as terapias clássicas falham frequentemente. Os óleos essenciais têm sido sistematicamente estudados pelas suas propriedades bactericidas e fungicidas podendo constituir uma alternativa às terapias clássicas.

Neste estudo, a atividade antifúngica dos óleos essenciais *Cistus ladanifer*, *Cupressus lusitanica* e *Thymus citriodorus* foi avaliada pelo método de microdiluição em caldo. A concentração mínima inibitória e a concentração mínima letal foram utilizadas para avaliar a atividade antifúngica da *Candida albicans* (ATCC 10231), *Aspergillus flavus* (LF12), *Aspergillus fumigatus* (LF13), *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404) e do *Trichophyton mentagraphytes* (LF137). Todos os óleos testados revelaram ter propriedades antifúngicas, sendo que o óleo *Thymus citriodorus* foi o que demonstrou ter mais atividade contra todas as espécies testadas. Os óleos essenciais podem, no futuro, constituir uma alternativa mais eficaz e segura no tratamento das onicomicoses.

O segundo capítulo descreve o estágio curricular na Farmácia Moderna, localizada no Tortosendo. Este estágio permitiu-me contactar com aquele que é o serviço diário de uma Farmácia Comunitária, capacitando-me para realizar, autonomamente, tarefas como a dispensa de medicamentos, a medição de parâmetros bioquímicos, a receção de encomendas entre muitas outras.

O terceiro capítulo refere-se ao estágio realizado em Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar Cova da Beira. Este estágio proporcionou-me o contacto com a realidade hospitalar, permitindo-me familiarizar-me com o circuito do medicamento desde a sua aquisição até à sua distribuição. O farmacêutico hospitalar desempenha inúmeras funções cruciais integrando equipas multidisciplinares.

# Palavras-chave

Onicomicose; atividade antifúngica; óleos essenciais; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar

# Abstract

This report is part of the Curricular Unit "Internship" of the Integrated Masters in Pharmaceutical Sciences and consists of three chapters: the first chapter refers to the research section, the second describes my experience in Community Pharmacy and the third refers to my experience in Hospital Pharmacy.

Chapter 1 refers to the research component where the aim of the study was to evaluate the antifungal capacity of three essential oils: Esteva oil (*Cistus ladanifer*), Cedro-do-Buçaco oil (*Cupressus lusitanica*) and Thyme-Lemon oil (*Thymus citriodorus*). These oils were tested on several species of fungi causing onychomycosis.

Onychomycosis is the term used to designate the fungal infection of the nail(s). Onychomycosis can be caused by dermatophyte, nondermatophytic and yeast fungi. Dermatophytes are responsible for 90% of cases. The treatment of this pathology is problematic for several reasons and classic therapies often fail. Essential oils have been systematically studied for their bactericidal and fungicidal properties and can be an alternative to classic therapies.

In this study, the antifungal activity of the essential oils *Cistus ladanifer*, *Cupressus lusitanica* and *Thymus citriodorus* was evaluated by broth microdilution method. The minimum inhibitory concentration and minimum lethal concentration were used to evaluate the antifungal activity of *Candida albicans* (ATCC 10231), *Aspergillus flavus* (LF12), *Aspergillus fumigatus* (LF13), *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404) and *Trichophyton mentagrophytes* (LF137). All the oils tested showed antifungal properties, and the oil *Thymus citriodorus* was what demonstrated more activity against all the species tested. In the future essential oils may be a more effective and safe alternative in the treatment of onychomycosis.

The second chapter describes my internship in Modern Pharmacy at Tortosendo. This internship has allowed me to contact with the day-to-day life of a Community Pharmacy, enabling me to carry out, autonomously, tasks such as dispensing medications, measuring biochemical parameters, reception and storage of medication among many others.

The third chapter describes my experience in Hospital Pharmacy at Cova da Beira Hospital Center. This internship allowed me to familiarize with the circuit of medication from its acquisition until its distribution. The hospital pharmacist performs numerous crucial functions integrating multidisciplinary teams.

# Keywords

Onychomycosis; antifungal activity; essential oils; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy



# Índice

<b>Capítulo 1 - Terapêutica antifúngica de onicomicoses: potencial bioativo de três extratos de plantas.....</b>	<b>1</b>
1. Objetivo .....	1
2. Introdução.....	1
2.1. O que é a onicomicose e quais as espécies responsáveis por esta patologia? .....	1
2.2. Subtipos de onicomicose e diagnóstico .....	2
2.3. Panorama das onicomicoses e fatores de risco.....	3
2.4. Tratamentos clássicos .....	3
2.5. Novas abordagens terapêuticas .....	5
2.6. Outra alternativa- Óleos essenciais .....	5
2.6.1. Óleo essencial de Esteva - <i>Cistus ladanifer</i> .....	6
2.6.2. Óleo essencial de Tomilho-limão - <i>Thymus citriodorus</i> .....	7
2.6.3. Óleo essencial do Cedro-do-Buçaco - <i>Cupressus lusitanica</i> .....	7
3. Materiais e Métodos .....	8
3.1. Óleos essenciais.....	8
3.2. Microrganismos.....	8
3.3. Meios e soluções .....	8
3.4. Métodos .....	8
3.4.1. Validação do método .....	9
3.4.2. Preparação das placas com óleo essencial.....	10
3.4.3. Preparação do inóculo e condições de incubação .....	11
3.4.4. Leitura de resultados .....	12
4. Resultados e discussão .....	13
4.1. Resultados da densidade celular da suspensão microbiana utilizada para os ensaios .....	13
4.2. Resultados dos testes de validação utilizando azeite .....	13
4.3. Resultados do efeito antifúngico dos óleos essenciais .....	14
4.3.1. Óleo essencial de Esteva ( <i>Cistus ladanifer</i> ) .....	15
4.3.2. Óleo essencial de Cedro-do-Buçaco ( <i>Cupressus lusitanica</i> ).....	16
4.3.3. Óleo essencial de Tomilho-limão ( <i>Thymus citriodorus</i> ) .....	17
5. Conclusão .....	17
6. Referências Bibliográficas .....	18
<b>Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária .....</b>	<b>22</b>
1. Introdução.....	22
2. Caracterização da farmácia.....	22
2.1. Localização .....	22

2.2.	Instalações.....	22
2.2.1.	Espaço exterior .....	22
2.2.2.	Espaço interior.....	23
2.2.2.1.	Sala de atendimento ao público .....	23
2.2.2.2.	Laboratório .....	23
2.2.2.3.	Armazém.....	23
2.2.2.4.	Gabinete de atendimento personalizado .....	24
2.3.	Recursos Humanos.....	24
2.4.	Sistema informático.....	24
2.5.	Controlo de temperatura .....	24
3.	Circuito do medicamento .....	25
3.1.	Realização de encomendas .....	25
3.2.	Receção de encomendas e armazenamento .....	25
3.3.	Controlo de prazos de validade .....	27
3.4.	Devoluções.....	27
3.5.	Retirada do medicamento do mercado.....	27
3.6.	ValorMed .....	27
4.	Dispensa de medicamentos .....	28
4.1.	MSRM.....	29
4.2.	MNSRM.....	30
4.3.	Farmacovigilância .....	31
4.4.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde .....	32
4.4.1.	Suplementos alimentares .....	32
4.4.2.	Produtos fitoterapêuticos.....	32
4.4.3.	Medicamentos de uso veterinário .....	33
4.4.4.	Medicamentos homeopáticos.....	33
4.4.5.	Dispositivos médicos (DM) .....	33
4.4.6.	Produtos dietéticos infantis e para alimentação especial .....	34
4.4.7.	Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene corporal.....	35
5.	Outros serviços prestados pela farmácia .....	35
5.1.	Determinação de parâmetros antropométricos .....	35
5.2.	Determinação da pressão arterial .....	36
5.3.	Determinação dos parâmetros bioquímicos.....	36
5.4.	Gestão da terapêutica.....	37
5.5.	Administração de medicamentos injetáveis e vacinas.....	37
5.6.	Consultas de podologia e nutrição .....	37
6.	Preparação de medicamentos manipulados.....	37
7.	Contabilidade e faturação .....	39
7.1.	Fim do dia .....	39
7.2.	Conferência de receituário .....	40

7.3.	Receituário devolvido.....	41
7.4.	Processamento dos documentos relativos a psicotrópicos e estupefacientes .....	41
8.	Formações e outras atividades .....	41
9.	Conclusão .....	42
10.	Referências Bibliográficas.....	42
<b>Capítulo 3 - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar.....</b>		<b>44</b>
1.	Introdução.....	44
2.	Setor de Aquisição e Logística.....	44
2.1.	Seleção e Aquisição de Medicamentos.....	44
2.2.	Receção e conferência de encomendas .....	45
2.3.	Armazenamento .....	45
2.3.1.	Controlo de temperatura e humidade .....	46
2.3.2.	Controlo de stock.....	46
2.3.3.	Controlo de prazos de validade .....	46
3.	Distribuição dos medicamentos e Reposição de Stocks .....	47
3.1.	Distribuição Tradicional .....	47
3.2.	Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados .....	47
3.3.	Sistemas de Distribuição Semiautomática: Pyxis™ .....	48
3.4.	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.....	49
3.4.1.	Validação da prescrição .....	49
3.4.2.	Preparação da medicação.....	49
3.4.3.	Conferência da preparação .....	50
3.4.4.	Entrega da medicação aos serviços .....	51
3.4.5.	Pedidos urgentes .....	51
3.4.6.	Controlo de stock e validade no Setor de Dose Unitária .....	51
4.	Farmácia clínica.....	52
4.1.	Acompanhamento da visita clínica .....	52
4.2.	Farmacovigilância .....	52
4.3.	Farmacocinética clínica .....	53
5.	Setor Ambulatório .....	53
5.1.	Distribuição no ambulatório .....	53
5.2.	Dispensa no setor ambulatório .....	54
5.3.	Controlo de stock no setor ambulatório .....	55
5.4.	Seguimento dos doentes no setor ambulatório.....	56
5.5.	Medicamentos Biológicos .....	56
5.6.	Medicamentos sujeitos a circuito especial .....	56
5.6.1.	Medicamentos hemoderivados .....	56
5.6.2.	Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes.....	58
6.	Setor da farmacotecnia .....	59
6.1.	Preparação de Medicamentos Citotóxicos e Biológicos .....	59

6.2.	Preparação de Nutrição Parentérica .....	61
6.3.	Controlo Microbiológico .....	62
6.4.	Preparação de manipulados .....	63
6.5.	Produção de Água Purificada .....	63
6.6.	Reembalagem e Fast Dispensing System (FDS) .....	64
6.7.	Controlo de stock e validade no Setor de Farmacotecnia.....	64
7.	Ensaio clínicos.....	65
8.	Referências Bibliográficas.....	65
<b>Anexos.....</b>		<b>68</b>
	Anexo I - Inquérito para avaliação do Risco Cardiovascular .....	69
	Anexo II- Registo dos protocolos preparados no setor de Farmacotecnia dos Serviços Farmacêuticos do CHCB.....	71

# Lista de Figuras

Figura 1: Esquema da placa de 96 poços com a gamas de concentrações de óleo utilizadas. .	10
Figura 2: Inquérito para avaliação do risco cardiovascular realizado no âmbito do grupo maisfarmácia. ....	69
Figura 3: Inquérito para avaliação do risco cardiovascular realizado no âmbito do grupo maisfarmácia .....	70



# Lista de Tabelas

Tabela 1: Resultados da densidade celular da suspensão microbiana utilizada para os ensaios. ....	13
Tabela 2: Resultados obtidos com os testes de validação utilizando o azeite em substituição dos óleos essenciais. ....	14
Tabela 3: CMI e CML em $\mu\text{L}/\text{mL}$ obtidos para o OE <i>Cistus ladanifer</i> nos microorganismos testados. ....	15
Tabela 4: CMI e CML em $\mu\text{L}/\text{mL}$ obtidos para o OE <i>Cupressus lusitanica</i> nos microorganismos testados. ....	16
Tabela 5: CMI e CML em $\mu\text{L}/\text{mL}$ obtidos para o OE <i>Thymus citriodorus</i> nos microorganismos testados. ....	17
Tabela 6: Registo dos protocolos preparados no setor da Farmacotecnia dos Serviços Farmacêuticos do CHCB. ....	71





# Lista de Acrónimos

## Capítulo 1

CMI	Concentração mínima inibitória
CML	Concentração mínima letal
DO	Densidade ótica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GI	Gastrointestinal
MOPS	Ácido morfolinopropanesulfónico
NaCl	Cloreto de sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
NCCLS	<i>National Committee for Clinical Laboratory Standards</i>
OE	Óleo essencial
OEes	Óleos essenciais
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PDA	<i>Potato dextrose agar</i>
RPMI	<i>Roswell Park Memorial Institute medium</i>
SBR	<i>Saboraud dextrose agar</i>
Spp.	Espécies

## Capítulo 2

CCF	Centro de conferência de faturas
DCI	Denominação comum internacional
DGAV	Direção-Geral de alimentação e veterinária
DM	Dispositivo médico
DVC	Doença venosa crónica
HCG	Hormona humana gonadotrofina coriónica
IMC	Índice de massa corporal
IPAC	Instituto Português de acreditação
MEP	Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos
MNSRM	Medicamento(s) não sujeito(s) a receita médica
MSRM	Medicamento(s) sujeito(s) a receita médica
MUV	Medicamento(s) de uso veterinário
PIC	Preço impresso na cartonagem
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
RAM	Reação adversa ao medicamento

### Capítulo 3

AO	Assistente operacional
AUC	Área sob a curva
BO	Bloco operatório
CA	Conselho de administração
CFT	Comissão de farmácia e terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
DGS	Direção geral de saúde
ELA	Esclerose lateral amiotrófica
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FHNM	Formulário hospitalar nacional de medicamentos
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
PKS	<i>Pharmacokinetic System</i>
RCM	Resumo das características do medicamento
SF	Serviços Farmacêuticos
SLH	Serviço de logística hospitalar
SMPC	Sistema modular de preparação de citotóxicos
SPMS	Serviços partilhados do ministério da saúde
TDT	Técnico de diagnóstico e terapêutica
UAVC	Unidade de acidentes vasculares cerebrais
UCA	Unidade Cirúrgica em ambulatório
UCAD	Unidade de cuidados agudos diferenciados
UCI	Unidade de cuidados intensivos
UG	Urgência Geral
UO	Unidade obstétrica
UP	Unidade pediátrica





# Capítulo 1 - Terapêutica antifúngica de onicomioses: potencial bioativo de três extratos de plantas.

## 1. Objetivo

O objetivo deste trabalho foi avaliar a capacidade antifúngica de três óleos essenciais (OEs) (o óleo de Esteva, Cedro-do-Buçaco e Tomilho-limão) em diversas espécies de fungos causadores de onicomioses.

## 2. Introdução

### 2.1. O que é a onicomiose e quais as espécies responsáveis por esta patologia?

O termo onicomiose é usado para descrever a infecção causada por fungos na(s) unha(s) do(s) pé(s) e/ou da(s) mão(s) (1,2).

As onicomioses podem ser causadas por diferentes fungos: dermatófitos, não dermatófitos, mas também por leveduras. Cerca de 80-90% das onicomioses são causadas por fungos dermatófitos (fungos que utilizam a queratina como fonte de nutrição), nomeadamente *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes*. Os fungos não dermatófitos mais, frequentemente, isolados são *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Scytalidium dimidiatum* e *Acremonium spp.*. Embora as onicomioses causadas por estes fungos (não dermatófitos) sejam mais raras, são também mais difíceis de tratar não respondendo convenientemente às terapias clássicas. As onicomioses podem ser igualmente provocadas por leveduras do género *Candida*, ocorrendo mais frequentemente, em pacientes imunodeprimidos e/ou com candidose crónica (3). A infecção por estas leveduras afeta mais mulheres do que em homens (2).

Estão descritas diversas espécies de fungos isolada de casos de onicomioses variando a sua prevalência em função do clima, do microambiente de da região geográfica (3).

De acordo com a prática clínica, as espécies mais frequentemente isoladas e às quais estão associadas maiores constrangimentos de sucesso terapêutico são: *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*,

*Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton equinum*, *Trichophyton erinacei*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Acremonium spp.* e *Alternaria spp.*.

## 2.2. Subtipos de onicomicose e diagnóstico

Existem cinco subtipos de onicomicoses: a onicomicose subungueal distal e lateral, onicomicose branca superficial, onicomicose subungueal proximal, onicomicose endonyx e onicomicose originada por *Candida* (2,3). A onicomicose subungueal distal e lateral é o subtipo de onicomicose mais comum e mais frequentemente reportada nas unhas dos pés. Neste subtipo de onicomicose as unhas ficam amarelas e engrossam existindo hiperqueratose e onicólise. A onicomicose branca superficial é restringida às unhas dos pés e é menos comum que a onicomicose subungueal distal e lateral. Na onicomicose branca superficial apenas a superfície da unha é afetada ficando branca e friável. A onicomicose subungueal proximal é, de todos os subtipos, a mais rara, surgindo uma mancha branca ou amarelada na parte proximal da unha (junto à cutícula) que vai progredindo distalmente com o crescimento da unha. Na onicomicose endonyx a unha apresenta uma descoloração com um tom branco leitoso, nesta onicomicose não há hiperqueratose nem onicólise. A onicomicose originada por *Candida* surge em doentes imunodeprimidos e/ou com candidíase crónica e este tipo de onicomicose está associada à inflamação periungueal (2,3).

Quando qualquer um dos subtipos de onicomicoses evolui para um estado mais grave designa-se de onicomicose distrófica total. Neste último caso a unha apresenta-se frágil, bastante deformada e quebradiça (2). Em Portugal, a onicomicose subungueal distal e lateral é a onicomicose mais comum seguindo-se a onicomicose distrófica total (4).

A apresentação clínica das onicomicoses pode ser variada e pode mimetizar outras doenças ungueais que exigem um tratamento diferente, sendo fundamental, realizar um diagnóstico correto antes de iniciar qualquer tratamento (2).

Existem vários testes de diagnóstico que podem ser realizados entre os quais, o exame microscópico com hidróxido de potássio (KOH) e a cultura *in vitro*, são os métodos mais utilizados para a obtenção do diagnóstico das onicomicoses (3). O diagnóstico das onicomicoses é, normalmente, confirmado através do exame microscópico e a cultura apenas é realizada no caso dos resultados obtidos com o exame microscópico não serem conclusivos (5).

A recolha de amostras biológicas em quantidade suficiente e com qualidade encontra-se dificultada pelo facto de a concentração de hifas ser maior na zona proximal da unha (junto à cutícula), sendo que os fragmentos da porção distal, que são aqueles que são mais facilmente coletados, não possuem fungos em atividade (5).

Quando os resultados das culturas são negativos e, é necessário realizar um diagnóstico definitivo, pode recorrer-se ao teste da reação em cadeia da polimerase (PCR). Esta técnica é altamente sensível e específica, permitindo a deteção de fungos dermatófitos e não dermatófitos (2,5).

### 2.3. Panorama das onicomicoses e fatores de risco

A onicomicose é a patologia ungueal mais prevalente, afeta um elevado número de pessoas em todo o mundo, representando até 50% de todos os problemas de unhas e 30% de todas as dermatofitoses. Estima-se que na Europa as onicomicoses e *tinea pedis* afetem um quarto dos indivíduos (3).

Esta infecção ungueal não é apenas um mero problema cosmético, pois a evolução da doença pode conduzir a desconforto e dor ao andar, ao praticar exercício e ao cortar as unhas (1,3). Para além dos problemas mencionados anteriormente poderão surgir complicações como, por exemplo, celulite em pacientes mais idosos, imunodeprimidos ou com comorbidades como a diabetes (1,3).

Esta doença afeta igualmente todas as raças (2) porém, o sexo masculino é mais afetado do que o feminino (1,2). A idade é o principal fator de risco não modificável para o desenvolvimento de onicomicoses, os idosos apresentam um crescimento mais lento das unhas o que facilita a progressão da infecção. Pacientes com diabetes, *tinea pedis*, indivíduos imunodeprimidos, obesos, fumadores, atletas (principalmente praticantes de natação), apresentam também um risco acrescido de infecção (3).

Determinados fatores anatómicos e ambientais como, por exemplo, a humidade, a temperatura e o pH tornam as unhas dos pés mais suscetíveis a esta infecção. Efetivamente, as onicomicoses surgem com muito mais frequência nas unhas dos pés do que nas unhas das mãos. O ambiente quente e húmido, provido pelo calçado, assim como, o crescimento mais lento das unhas dos pés e o baixo fluxo sanguíneo, tornam-nas mais vulneráveis (1,3).

### 2.4. Tratamentos clássicos

Inicialmente a onicomicose é assintomática, todavia com a evolução da doença pode surgir dor e desconforto levando à redução da qualidade de vida do paciente, sendo por isso, em determinados casos, fundamental efetuar o tratamento desta doença (2).

O tratamento das onicomicoses é algo complexo que acarreta vários problemas.

A terapia com medicamentos orais é mais eficaz que a utilização de medicamentos tópicos, no entanto, a terapia oral para além de ser dispendiosa, pode causar diversas interações medicamentosas e múltiplos efeitos adversos, necessitando por isso de monitorização. As terapias tópicas existentes requerem tratamentos muito prolongados que, normalmente, exigem avulsão da unha para que se consiga uma maior biodisponibilidade do fármaco assim como uma redução da massa fúngica (3,6). Por estas razões o tratamento das onicomicoses deve ser ponderado, existindo algumas indicações para a sua realização: no caso da existência de celulite prévia, no caso de diabetes ou outros fatores de risco para celulite, no caso da presença de sintomas como dor e/ou desconforto e caso exista impacto psicológico (5).

O tratamento da onicomicose depende do subtipo de onicomicose, do número de unhas afetadas e do grau de envolvimento da unha (2).

O tratamento sistémico está indicado se houver envolvimento da matriz da unha e podem ser usados fármacos como a terbinafina, o itraconazol e o fluconazol. A terbinafina parece ser o fármaco mais eficaz (6). As taxas de cura rondam os 80% no caso da terbinafina, 250 mg, uma vez por dia, durante doze semanas (no caso das unhas dos pés) e os 50% no caso do itraconazol 400 mg/dia, uma semana por mês, durante três meses (5).

A terbinafina é uma alilamina sintética, o mecanismo de ação deste fármaco consiste na inibição da esceleno epoxidase fúngica, uma enzima que participa na biossíntese do ergosterol. A acumulação intracelular de esceleno e a deficiência de ergosterol causada pela terbinafina provocam morte celular. Este fármaco apresenta uma boa absorção gastrointestinal (GI) e não deve ser usado em doentes com insuficiência hepática. A terbinafina acumula-se na pele, nas unhas e na gordura devido à sua lipofilia e queratofilia (7).

O itraconazol e o fluconazol são azóis, mais especificamente, triazóis. Estes fármacos inibem a enzima 14 alfa-dimetilase bloqueado assim a conversão do lanosterol em ergosterol, impedindo o crescimento da célula fúngica. O itraconazol é uma molécula lipofílica, é metabolizado pelo fígado e deve ser usado com precaução nos doentes com doença hepática e com insuficiência cardíaca congestiva. O fluconazol é um fármaco hidrossolúvel que sofre absorção quase completa no trato GI, este fármaco sofre eliminação renal e é menos hepatotóxico do que os restantes azóis (7).

A terapia oral tem propensão para causar hepatotoxicidade e interações medicamentosas graves.

Qualquer que seja o tratamento que o doente esteja a realizar é fundamental alertá-lo para o facto de a unha afetada, mesmo já não possuindo fungos em atividade, não volta ao aspeto normal, somente as unhas em crescimento terão um aspeto saudável (5). O processo de renovação completa da unha pode demorar, aproximadamente, um ano (2).

No caso de resistência à monoterapia, distrofia total ou hiperqueratose há possibilidade de associar dois fármacos sistémicos, preferencialmente, com dois mecanismos de ação distintos (6).

O tratamento tópico está indicado nos casos em que não se verifica envolvimento da matriz e nos pacientes em que o tratamento sistémico está contraindicado (2). A amorolfina 5% verniz, o ciclopirox 8% verniz e o tioconazole 28% solução são opções de tratamento tópico (6).

A amorolfina é um derivado da morfolina que está disponível em creme e em verniz, este fármaco modifica a biossíntese do esterol da membrana celular, reduzindo o ergosterol disponível (8).

O ciclopirox está disponível em creme, solução e verniz, este fármaco penetra facilmente na queratina e atua inibindo o transporte transmembranar de percursores celulares, levando à alteração da função celular (7).

O tioconazol é um imidazol que está disponível em forma de solução e que está aprovado para o tratamento das onicomicoses (7).



Apesar dos tratamentos tópicos serem mais seguros por apresentarem baixo risco de efeito sistémico e de interações medicamentosas, são terapias que necessitam de tratamentos prolongados e em que a penetração do fármaco na unha é um problema (2).

As taxas de reinfeção/recidiva no tratamento das onicomicoses são elevadas, os pacientes devem ser educados para a adoção de determinadas práticas como cortar as unhas regularmente, secá-las bem após o banho, usar meias de algodão e pós antifúngicos nos pés e usar calçado arejado pois estas práticas reduzem o risco de recidivas e de infeções (5).

Muitas destas infeções são, particularmente, difíceis de tratar e os pacientes acabam por não ser tratados ou por ficar ineficazmente tratados, pelo que a procura de alternativas às terapias convencionais é, extremamente, necessária.

## **2.5. Novas abordagens terapêuticas**

A terapia laser e a terapia fotodinâmica são outras alternativas que estão a ser, atualmente, estudadas para o tratamento das onicomicoses.

O mecanismo de ação da terapia laser é ainda desconhecido, mas este tratamento já foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA). Muitos estudos mostram resultados positivos (melhoria clínica e culturas negativas) sugerindo que a terapia laser pode ser eficaz no tratamento das onicomicoses. No entanto, existem estudos que têm resultados muito diferentes (incomparáveis), com amostras muito pequenas, tratamentos e resultados muito variáveis sendo ainda difícil tirar conclusões sobre este tratamento (9).

A terapia fotodinâmica é outra das alternativas que esta a ser estudada, esta técnica utiliza agentes fotossensibilizantes como o azul de metileno e o ácido aminolevulínico, estes agentes são absorvidos pelos fungos. A luz ao entrar em contacto com os agentes fotossensibilizantes origina uma série de reações químicas que levam à formação de espécies reativas de oxigénio que, por sua vez, leva à apoptose das células fúngicas. A terapia fotodinâmica causa dor e desconforto o que pode incitar os pacientes a descontinuarem o tratamento. Este tratamento poderá ser uma alternativa, no entanto, são necessários mais estudos com amostras maiores para se poder avaliar melhor as taxas de cura (9).

## **2.6. Outra alternativa- Óleos essenciais**

Os OEs são também uma das alternativas que tem vindo a ser estudada. Formulações tópicas de venda livre como o Vicks® ou VapoRub® que têm na sua constituição óleo de eucalipto, cânfora, mentol, timol, óleo de terebintina, óleo de noz-moscada e óleo de folha de cedro possuem propriedades antifúngicas tendo sido eficazes no tratamento de alguns pacientes (5).

Os OEs são compostos que resultam do metabolismo secundário das plantas, são líquidos, voláteis e insolúveis em água. Estes óleos podem ser extraídos de várias partes da planta tais como: flores, sementes, folhas, frutos e raízes (10).

Os OEs são conhecidos, desde há muitos séculos, pelas suas propriedades antimicrobianas e continuam a ser, hoje em dia, sistematicamente, estudados devido ao seu grande potencial (11).

Os compostos responsáveis pela sua atividade biológica e pela sua fragância são os monoterpenos e sesquiterpenos, estes compostos são também os principais constituintes da maior parte dos OEs. Os compostos fenólicos são também importantes componentes bioativos (10-12). Os constituintes químicos dos OEs, assim como as suas concentrações relativas, influenciam a atividade antimicrobiana (11).

Vários estudos *in vitro* e *in vivo* consideram que os OEs podem ser usados como agentes antifúngicos eficazes. Componentes como o carvacrol, o acetato de  $\alpha$ -terpinil, o cimeno, o timol, o pineno e o linalol são conhecidos por terem propriedades antimicrobianas (12).

Vários fatores como o clima, a qualidade do solo, a quantidade de água assim como fatores genéticos, influenciam a composição dos OEs (10). Assim, os OEs provenientes da mesma espécie podem ter composições diferentes (13).

Os OEs atuam internamente provocando anomalias em estruturas essenciais ao funcionamento da célula fúngica. Estes extratos podem provocar rutura da membrana plasmática, podem inibir enzimas fúngicas impossibilitando a germinação, o alongamento do tubo germinativo e o crescimento micelial (13). Diferentes espécies de fungos exibem diferentes suscetibilidades aos óleos testados, uma das explicações plausíveis assenta no facto de diferentes espécies de fungos produzirem diferentes enzimas que poderão conduzir à inativação do óleo, tornando-o inócuo para determinada espécie. Por outro lado, os OEs possuem diferentes capacidades de penetração nas paredes das hifas e, por isso, maior ou menor facilidade em exercer a sua ação (13).

A atividade antimicrobiana varia de OE (óleo essencial) para OE, de estirpe para estirpe, contudo esta atividade é sempre dependente da dose (11).

### **2.6.1. Óleo essencial de Esteva - *Cistus ladanifer***

*Cistus ladanifer* também chamado rosa de pedra, conhecido em Portugal como Esteva, é uma planta aromática pertencente à família *Cistaceae*.

Este arbusto com caule pegajoso e flores brancas é muito abundante na floresta e em áreas não cultivadas nas regiões de Portugal, Espanha, Sul de França e Norte de Marrocos está, portanto, amplamente distribuído em Portugal, sendo uma das espécies mais abundantes no sul do país (14,15).

Esta planta era muito usada na antiguidade pelas suas propriedades antidiarreicas, inunoestimulantes e anti-inflamatórias ajudando na dor e inflamação muscular. A Esteva também era e continua a ser muito usada em bronquites, rinites e constipações assim como no tratamento de várias doenças de pele (14,16).

O OE de Esteva, apesar da sua extração apresentar um baixo rendimento, possui um elevado potencial na indústria alimentar, cosmética e médica (15).

Os compostos monoterpénicos e sesquiterpénicos são os seus principais constituintes. Os monoterpenos  $\alpha$ -pineno, canfeno, pinocarveol e o sesquiterpeno viridiflorol são os compostos mais abundantes. Os diterpenos, devido à sua baixa volatilidade, raramente são descritos no óleo de Esteva. Relativamente aos compostos fenólicos, os elagitaninos parecem ser os compostos mais importantes encontrados nas folhas e caules de *Cistus ladanifer* (15).

### 2.6.2. Óleo essencial de Tomilho-limão - *Thymus citriodorus*

*Thymus citriodorus* é um arbusto perene pertencente à família *Labiatae*, é cultivado na região do Mediterrâneo, sendo nativo do sul da Europa (17).

As espécies *Thymus* apresentam propriedades espasmolíticas, expetorantes, antimicrobianas e também propriedades antioxidantes. O OE de Tomilho-limão é utilizado no tratamento da asma e de outros problemas respiratórios, especialmente em crianças (18). É utilizado para combater a fadiga, o stress e também pode ser aplicado para acalmar a pele após a picada de insetos (16).

A maioria dos estudos do perfil quimiotipo aponta o geraniol como o maior componente presente no OE de Tomilho-limão (17-20). No entanto, *Wu et al.* apontam como principal constituinte o borneol enquanto no estudo dirigido por *Toncer et al.* o principal composto encontrado neste OE foi o terpinoleno (21).

O óleo desta planta aromática possui propriedades antimicrobianas e essas propriedades são influenciadas pela composição do óleo (18,19). Num estudo dirigido por *Gianni Sacchetti et al.* testou-se a atividade de vários OEs contra *Candida albicans* e outras espécies de fungos e verificou-se que dentro dos óleos testados *Thymus citriodorus* foi um dos mais eficazes contra todas as estirpes testadas (20).

### 2.6.3. Óleo essencial do Cedro-do-Buçaco - *Cupressus lusitanica*

*Cupressus lusitanica*, também designado por Cipreste Português, Cedro-do-Buçaco, Cipreste Mexicano ou Cedro de Goa, pertence à família *Cupressaceae* e atinge 20 a 30 m de altura (22).

As folhas e o OE desta planta são usadas no tratamento da tosse, no alívio de sintomas da gripe, em problemas de pele causados por dermatófitos, na bronquite, no tratamento de hemorroidas assim como para melhorar a circulação sanguínea (16,23).

No estudo dirigido por *Philip K. Bett et al.* os principais constituintes encontrados foram umbellulone e o  $\alpha$ -pineno (23). Noutro estudo realizado por *Adams et al.* os principais compostos encontrados no óleo obtido em Portugal foram o abietadieno e o  $\alpha$ -pineno (24). O óleo das folhas de *Cupressus lusitanica* obtido de Monteverde, Costa Rica, continha  $\alpha$ -pineno e limoneno como constituintes maioritários (25). O OE cultivado nos Camarões mostrou ser rico em germacreno contendo também umbellulone (26).

## 3. Materiais e Métodos

### 3.1. Óleos essenciais

Os OEs utilizados neste trabalho foram adquiridos à empresa “Ervas Catitas” que se dedica à produção destas espécies de plantas em modo biológico e ao fabrico dos OEs. Os OEs foram obtidos por destilação (por arraste de vapor) (16).

Neste trabalho foi utilizado o OE de Cedro-do-Buçaco (*Cupressus lusitanica*) lote: 12CLU16; o OE de Esteva (*Cistus ladanifer*) lote: 6CL17; e o OE de Tomilho-limão (*Thymus citriodorus*) lote: 7TC16.

### 3.2. Microrganismos

As espécies utilizadas neste trabalho foram: *Candida albicans* (ATCC 10231), *Aspergillus flavus* (LF12), *Aspergillus fumigatus* (LF13), *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404) e *Trichophyton mentagraphytes* (LF137). Estes microrganismos são, de acordo com a prática clínica, agentes etiológicos de onicomicoses de difícil tratamento.

### 3.3. Meios e soluções

Todos os fungos foram repicados em meio *Potato Dextrose Agar Chemicals, Prolabo*<sup>®</sup> (PDA) exceto *Candida albicans* que foi repicada em meio *Saboraud-dextrose agar Chemicals, Prolabo*<sup>®</sup> (SBR).

O meio líquido utilizado foi o *Roswell Park Memorial Institute medium, Sigma-Aldrich*<sup>®</sup> (RPMI-1640) ao qual foi adicionado o tampão ácido morfolinopropanesulfónico, *Fisher BioReagents*<sup>™</sup> (MOPS). O pH deste meio foi acertado utilizando o medidor de pH Thermo Scientific<sup>®</sup> tendo-se adicionado uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) de forma a que o pH ficasse compreendido entre 7,1 e 7,4.

Foi preparada uma solução de RPMI e resazurina 0,03%. Este meio foi utilizado para a cultura dos microrganismos na presença dos extratos, de modo a permitir a verificação da atividade metabólica, conforme descrito abaixo em Método.

Uma solução estéril de cloreto de sódio (NaCl) a 0,85% foi utilizada para proceder à preparação dos inóculos e ao ajuste da densidade ótica (DO) das suspensões.

### 3.4. Métodos

O estudo da atividade antimicrobiana dos OEs foi realizado conforme os métodos descrito nas normas “M38-A- Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para a Determinação da Sensibilidade a Terapia Antifúngica dos Fungos Filamentosos” e “M27-A2— Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para a Determinação da Sensibilidade

de Leveduras à Terapia Antifúngica” publicadas pela *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS).

A determinação da capacidade antifúngica dos extratos de plantas foi efetuada utilizando o método da microdiluição em caldo, a utilização deste método, prendeu-se pelo facto de através dele, ser possível, de forma simples, a determinação da concentração mínima inibitória (CMI) e da concentração mínima letal (CML). A determinação do CMI e CML permitiu avaliar, respetivamente, o efeito fungistático e fungicida dos OEs testados.

Dada a natureza hidrofóbica dos OEs foi necessário garantir a sua emulsificação de forma a assegurar a total homogeneização no meio de cultura. Podem utilizar-se diferentes solventes orgânicos desde que seja garantido que a concentração de emulsionante utilizada não afeta o crescimento dos microrganismos testados. O *tween 20* e o *tween 80* são amplamente utilizados como agentes emulsionantes (11).

Para proceder à emulsificação dos extratos testados foi utilizado o agente tensioativo *tween 20*, a uma concentração máxima de 2% tendo sido testado, que nesta concentração, este agente emulsionante permite a formação de uma emulsão estável e não tem qualquer interferência no crescimento dos microrganismos testados.

A formação de uma emulsão opaca impossibilitou a observação da CMI visual, nas concentrações de OE mais elevadas, pelo que, foi necessário utilizar um indicador colorimétrico (resazurina) que possibilitasse a verificação da atividade metabólica dos microrganismos.

A determinação da CMI foi efetuada utilizando resazurina para as espécies *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus brasiliensis*.

Para a espécie *Trichophyton mentagraphytes* a determinação da CMI foi realizada visualmente. Para este microrganismo, além de não ter sido possível otimizar o método com resazurina, a CMI ocorreu a concentrações em que a emulsão formada já se encontrava suficientemente diluída para a observação do CMI visual, pelo que não foi necessário utilizar resazurina como indicador da atividade metabólica.

### **3.4.1. Validação do método**

Tal como mencionado anteriormente, houve necessidade de utilizar resazurina como indicador da atividade metabólica e *tween 20* como agente emulsionante. Dadas as propriedades oleosas dos extratos incluídos neste estudo, um controlo positivo (controlo de crescimento e de atividade metabólica) constituído por azeite Oliveira da Serra® em substituição dos OEs, foi adicionado ao estudo. A inclusão deste controlo serviu o propósito de verificar a inexistência de interferência da resazurina e do *tween 20* tendo este último sido incluído para emulsionar o composto controlo e a primeira para verificar a evidência de metabolização pelos microrganismos em teste.

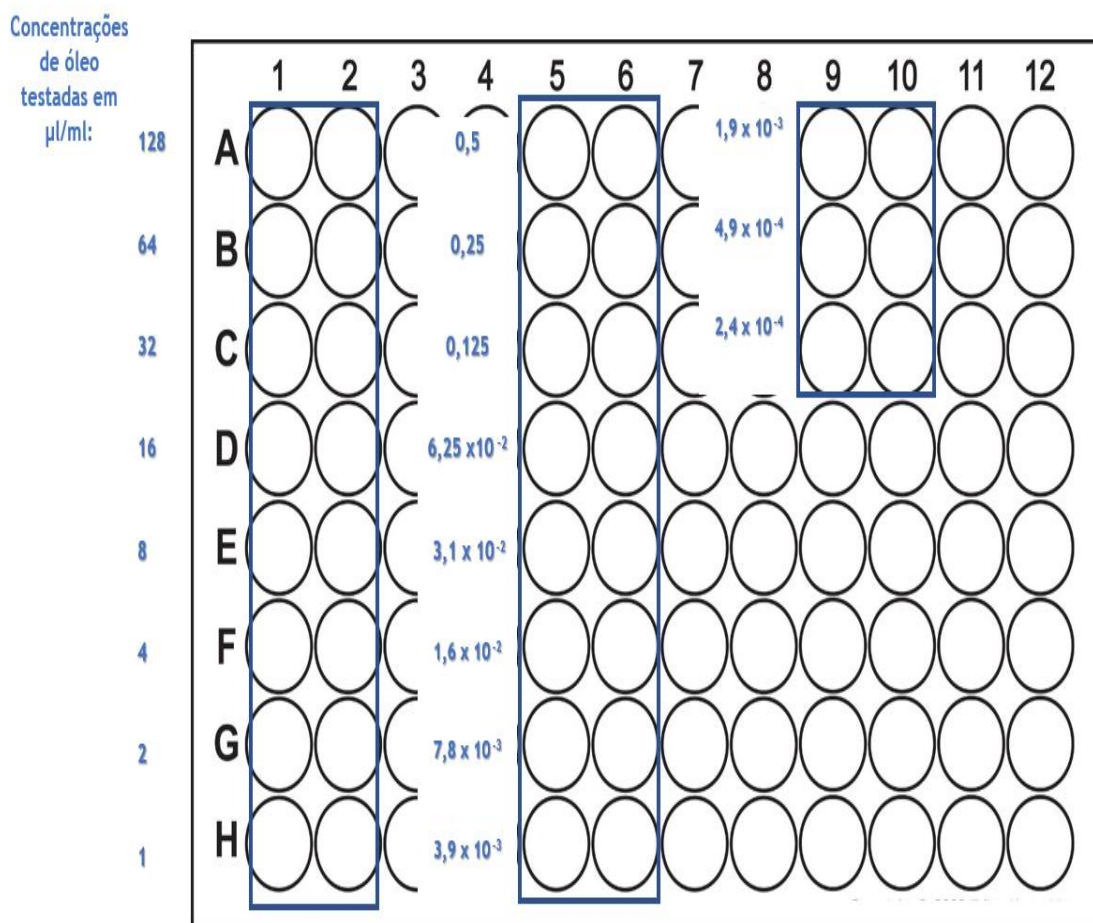
O teste de validação do método utilizando o azeite em substituição dos OEs foi realizado com todas as espécies de fungos testadas e o método utilizado foi o mesmo que está descrito para os OEs.

### 3.4.2. Preparação das placas com óleo essencial

Para a realização deste trabalho foram utilizadas placas de 96 poços Orange Scientific®. Cada combinação de microrganismo e extrato foi estudada em placa independente de modo a garantir a ausência de interferências de compostos voláteis dos extratos ou de esporos libertados pelos diferentes fungos.

A gama de concentrações de OE testadas foi  $2,4 \times 10^{-4} \mu\text{L}/\text{mL}$  a  $128 \mu\text{L}/\text{mL}$ . Todas as diluições foram feitas diretamente nos poços em meio RPMI-1640. Assim, a linha A da placa apresentava uma concentração final de OE de  $128 \mu\text{L}/\text{mL}$  e *tween 20* a 2%.

Figura 1: Esquema da placa de 96 poços com a gamas de concentrações de óleo utilizadas.



Aquando da preparação das placas foram incluídos controlos negativos de crescimento, isto é, controlos em que o microrganismo testado não foi adicionado, não sendo por isso expectável, a observação de crescimento nestes controlos. A inclusão destes controlos visa a deteção de uma possível contaminação. Foi efetuado o controlo negativo das diluições o qual permite despistar possíveis contaminações durante o processo de preparação das diluições do OE na placa. Para garantir a esterilidade dos meios/soluções utilizados incluiu-se o controlo negativo do RPMI e o controlo negativo do *tween 20* a 2%. O controlo negativo do *tween 20* a 2% com resazurina a 0,03% permitiu descartar a possibilidade de o agente tensoativo ter qualquer influência sobre o indicador colorimétrico o que poderia originar falsos positivos.

Vários controlos positivos de crescimento foram adicionados com o propósito de averiguar se as condições utilizadas no ensaio permitiam o crescimento dos microrganismos testados. É expectável que se observe crescimento em todos estes controlos uma vez que, em todos, foi adicionado inóculo. Para garantir que os microrganismos testados cresciam nos meios/soluções utilizadas foram incluídos o controlo positivo do RPMI e o controlo positivo do *tween 20* a 2%. Para suprimir a possibilidade do agente tensoativo utilizado ter alguma interferência sobre a resazurina, impedindo a modificação de cor, adicionou-se o controlo positivo do *tween 20* a 2% com resazurina a 0,03%.

Os controlos foram realizados para cada um dos ensaios efetuados.

### **3.4.3. Preparação do inóculo e condições de incubação**

Todos os inóculos foram preparados em câmara de fluxo laminar a fim de diminuir o risco de respingo ou aerossolização.

As espécies *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus brasiliensis* e *Trichophyton mentagrophytes* foram incubadas em PDA durante 7 dias a 35°C de forma a induzir a formação de conídios e esporangiosporos (27).

Foi preparada uma solução contendo 1 mL de NaCl a 0,85% e 10 ul de *tween 20* e as colónias foram suspensas na solução, delicadamente, com a ponta da pipeta. Posteriormente, esta mistura de conídios e fragmentos de hifas foi transferida para um tubo estéril contendo esferas de vidro de 5 mm e seguidamente vortexada. Após este procedimento, aguardava-se 3 a 5 minutos, de forma a que, as partículas mais pesadas se depositassem no fundo (27). A suspensão homogénea era transferida para outro tubo e a densidade das suspensões era lida e ajustada para uma DO que variava entre 0,09 a 0,11 para as espécies *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus brasiliensis* e 0,4 para *Trichophyton mentagrophytes*.

A DO foi medida a 530 nm no aparelho *Ultrospec®3000*. As suspensões com a DO ajustada foram diluídas na razão 1:50 em meio RPMI com resazurina de forma a obter as unidades formadoras de colónias (UFC) pretendidas. No caso de *Trichophyton mentagrophytes*, as suspensões com a DO ajustada foram diluídas na razão 1:50 em meio RPMI, uma vez que para este fungo não foi utilizada a resazurina.

*Candida albicans* foi incubada em meio SBR durante 24h a 35°C para a obtenção de colónias viáveis (28). Posteriormente, foi preparada uma suspensão em NaCl a 0,85% estéril de forma a obter uma DO equivalente a uma solução-padrão da escala de *McFarland* 0,5. A DO foi medida no densitómetro *Grant-bio*<sup>®</sup>. Foi feita uma diluição de 1:50 e depois de 1.20 em RPMI+ resazurina de forma a obter as UFC pretendidas (27).

As placas contendo fungos filamentosos foram incubadas durante 7 dias à temperatura de 35°C e as placas com *Candida albicans* foram incubadas a 35°C durante 3 dias à temperatura de 35°C.

A verificação da densidade celular do inóculo preparado foi avaliada por contagem de UFC/mL da suspensão realizada. Deste modo, preparam-se 8 diluições de 1:10 a partir da suspensão inicial de cada um dos microrganismos e procedeu-se ao plaqueamento por incorporação em meio PDA ou SBR e incubação a 35°C. As colónias foram contabilizadas e procedeu-se ao cálculo de UFC/mL para cada suspensão de trabalho.

#### **3.4.4. Leitura de resultados**

A resazurina é um indicador colorimétrico, que permite, de forma indireta, através da alteração de cor, uma avaliação da atividade metabólica dos microrganismos. Na norma, no procedimento descrito para a utilização da resazurina como indicador colorimétrico da atividade metabólica, são consideradas três cores diferentes (27). Todavia, nos ensaios realizados apenas foram distinguidas duas cores sendo o roxo indicativo da inibição parcial ou total do crescimento e o rosa indicativo do crescimento dos microrganismos.

A CMI é “A menor concentração de um agente antimicrobiano que impede crescimento visível de um microrganismo no teste de sensibilidade por diluição em ágar ou caldo” (27). A determinação da CMI, utilizando resazurina como indicador, foi efetuada observado a alteração de cor deste indicador (de roxo para rosa). A última concentração do óleo em que não se verifica mudança de cor é a CMI.

A CML corresponde à concentração mais baixa capaz de matar as células na totalidade. A CML foi determinada plaqueando 10 µL de inóculo dos poços em que não foi detetado, visualmente, crescimento dos microrganismos. As placas foram incubadas a 35°C, observando se ao fim de 48h para *Candida albicans*, 3 dias para *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus brasiliensis* e 4 dias para *Trichophyton mentagrophytes* havia inibição total do crescimento.



## 4. Resultados e discussão

### 4.1. Resultados da densidade celular da suspensão microbiana utilizada para os ensaios

A verificação da densidade celular da suspensão microbiana utilizada para os ensaios foi feita contabilizando as colónias e selecionando as placas que continham entre 15 a 150 UFC. Procedeu-se ao cálculo de UFC/mL para cada suspensão de trabalho cujos resultados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados da densidade celular da suspensão microbiana utilizada para os ensaios.

Microrganismos	UFC/mL
<i>Aspergillus brasiliensis</i> (ATCC 16404)	9,5 x 10 <sup>5</sup>
<i>Aspergillus flavus</i> (LF12)	10,5 x 10 <sup>5</sup>
<i>Aspergillus fumigatus</i> (LF13)	16,4 x 10 <sup>5</sup>
<i>Candida albicans</i> (ATCC 10231)	15,6 x 10 <sup>5</sup>
<i>Trichophyton mentagraphytes</i> (LF137)	16,5 x 10 <sup>5</sup>

### 4.2. Resultados dos testes de validação utilizando azeite

Na Tabela 2 encontram-se descritos os resultados obtidos nos ensaios utilizando o azeite em substituição dos OEs.

Tabela 2: Resultados obtidos com os testes de validação utilizando o azeite em substituição dos óleos essenciais.

	<b>Microrganismos</b>	<b>Resazurina</b>	<b>Tween 20 a 2%</b>
<b>Azeite Oliveira da Serra®</b>	<i>Aspergillus brasiliensis</i> (ATCC 16404)	Converteu (roxo para rosa)	Cresceu
	<i>Aspergillus flavus</i> (LF12)	Converteu (roxo para rosa)	Cresceu
	<i>Aspergillus fumigatus</i> (LF13)	Converteu (roxo para rosa)	Cresceu
	<i>Candida albicans</i> (ATCC 10231)	Converteu (roxo para rosa)	Cresceu
	<i>Trichophyton mentagraphytes</i> (LF137)	Não converteu (roxo para rosa)	Cresceu

Todos os fungos, à exceção de *Trichophyton mentagraphytes*, demonstraram ser capazes de converter o indicador colorimétrico (resazurina) quando expostos aos ensaios de validação com o azeite.

A resazurina é uma alternativa ao método tradicional descrito na norma M38-A para *Aspergillus spp.* e *Candida albicans* (29)(30)(31)(32).

Contudo, para o dermatófito *Trichophyton mentagraphytes* não se conseguiu otimizar o método utilizando resazurina pelo que, a CMI foi determinada visualmente sem a presença deste indicador. Estudos que comparam o método padrão descrito na norma com o método utilizando resazurina como indicador da atividade metabólica, revelam baixos níveis de concordância entre os resultados obtidos com estes dois métodos para dermatófitos, sugerindo que, este indicador colorimétrico poderá não ser a alternativa mais indicada para este tipo de fungos (33).

Após análise das placas, verificou-se que todas as espécies cresceram na presença do *tween 20* a uma concentração de 2% permitindo confirmar, que este agente tensoativo, não interferiu no crescimento dos microrganismos testados.

Os ensaios de validação permitiram, face aos resultados obtidos, prosseguir com os ensaios utilizando os OEs, uma vez que, foi conclusivo que a resazurina poderia ser utilizada como indicador da atividade metabólica (exceto para *Trichophyton mentagraphytes*) e que o *tween 20*, utilizado para emulsificação dos OEs, não interferia no crescimento de nenhum dos microrganismos.

### 4.3. Resultados do efeito antifúngico dos óleos essenciais

A seguir são apresentados os resultados do efeito antifúngico obtidos com os OEs.

#### 4.3.1. Óleo essencial de Esteva (*Cistus ladanifer*)

Tabela 3: CMI e CML em  $\mu\text{L/mL}$  obtidos para o OE *Cistus ladanifer* nos microorganismos testados.

	Microorganismos	CMI ( $\mu\text{L/mL}$ )	CML ( $\mu\text{L/mL}$ )
Óleo de Esteva ( <i>Cistus ladanifer</i> )	<i>Aspergillus brasiliensis</i> (ATCC 16404)	0,5	64
	<i>Aspergillus flavus</i> (LF12)	32	>128
	<i>Aspergillus fumigatus</i> (LF13)	4	>128
	<i>Candida albicans</i> (ATCC 10231)	4	32
	<i>Trichophyton mentagraphytes</i> (LF137)	1	2

O OE de Esteva mostrou possuir uma boa atividade contra as espécies testadas, inibindo o crescimento de *Aspergillus brasiliensis*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* e de *Trichophyton mentagraphytes* a uma concentração de 0,5  $\mu\text{L/mL}$ , 32  $\mu\text{L/mL}$ , 4  $\mu\text{L/mL}$ , 4  $\mu\text{L/mL}$ , 1  $\mu\text{L/mL}$ , respetivamente. Este OE exibiu melhor atividade fungistática contra *Aspergillus brasiliensis* revelando ser fungicida contra este mesmo microrganismo, *Candida albicans* e *Trichophyton mentagraphytes* a uma concentração de 64  $\mu\text{L/mL}$ , 32  $\mu\text{L/mL}$  e 2  $\mu\text{L/mL}$ , respetivamente.

Num estudo realizado por *Hassane Greche et al.* testou-se a atividade antimicrobiana de *Cistus ladanifer* contra *Aspergillus niger* (atual *Aspergillus brasiliensis*) e outras espécies tendo-se verificado que entre os extratos testados o OE foi o que apresentou maior atividade antifúngica (34).

Os resultados obtidos com este extrato revelam ótima capacidade fungistática para *Aspergillus brasiliensis* e fungicida para *Trichophyton mentagraphytes*.

### 4.3.2. Óleo essencial de Cedro-do-Buçaco (*Cupressus lusitanica*)

Tabela 4: CMI e CML em  $\mu\text{L}/\text{mL}$  obtidos para o OE *Cupressus lusitanica* nos microrganismos testados.

	Microrganismos	CMI ( $\mu\text{L}/\text{mL}$ )	CML ( $\mu\text{L}/\text{mL}$ )
Óleo Cedro-do-Buçaco ( <i>Cupressus lusitanica</i> )	<i>Aspergillus brasiliensis</i> (ATCC 16404)	8	>128
	<i>Aspergillus flavus</i> (LF12)	8	>128
	<i>Aspergillus fumigatus</i> (LF13)	4	>128
	<i>Candida albicans</i> (ATCC 10231)	8	>128
	<i>Trichophyton mentagraphytes</i> (LF137)	2	32

O OE Cedro-do-Buçaco inibiu o crescimento de *Aspergillus brasiliensis*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* e de *Trichophyton mentagraphytes* a uma concentração 8  $\mu\text{L}/\text{mL}$ , 8  $\mu\text{L}/\text{mL}$ , 4  $\mu\text{L}/\text{mL}$ , 8  $\mu\text{L}/\text{mL}$  e 2  $\mu\text{L}/\text{mL}$ , respetivamente. Este óleo apenas revelou ser fungicida para *Trichophyton mentagraphytes*, a uma concentração de 32  $\mu\text{L}/\text{mL}$ .

No estudo dirigido por Sara L. Hassanzadeh et al. este óleo mostrou ter atividade antifúngica apreciável contra *Aspergillus niger* (25).

A atividade antimicrobiana deste OE foi demonstrada num estudo realizado por Gerald Ngo Teke et al. onde este extrato foi testado contra seis espécies de *Candida*. A levedura *Candida albicans* revelou ser a espécie mais sensível entre os fungos testados (26).

De todos os fungos estudados, *Trichophyton mentagraphytes* revelou ser o fungo mais sensível a este OE. Comparativamente aos restantes óleos, este foi o extrato que exibiu menor capacidade antifúngica contra os fungos testados. Tal facto não sucedeu com *Aspergillus flavus*, que à exceção das restantes espécies, mostrou ser mais suscetível ao OE de Cedro-do-Buçaco do que ao OE de Esteva.

### 4.3.3. Óleo essencial de Tomilho-limão (*Thymus citriodorus*)

Tabela 5: CMI e CML em  $\mu\text{L}/\text{mL}$  obtidos para o OE *Thymus citriodorus* nos microrganismos testados.

	Microrganismos	CMI ( $\mu\text{L}/\text{mL}$ )	CML ( $\mu\text{L}/\text{mL}$ )
Óleo Tomilho-limão ( <i>Thymus citriodorus</i> )	<i>Aspergillus brasiliensis</i> (ATCC 16404)	$7,8 \times 10^{-3}$	2
	<i>Aspergillus flavus</i> (LF12)	1	1
	<i>Aspergillus fumigatus</i> (LF13)	0,25	1
	<i>Candida albicans</i> (ATCC 10231)	0,5	1
	<i>Trichophyton mentagraphytes</i> (LF137)	$3,9 \times 10^{-3}$	2

O OE *Thymus spp.* está descrito na bibliografia como sendo um potente antifúngico devido à riqueza em compostos fenólicos (10). De facto, este OE foi de todos os OEs testados o que demonstrou possuir uma melhor capacidade antifúngica contra todas as espécies testadas apresentando uma CMI de  $7,8 \times 10^{-3} \mu\text{L}/\text{mL}$ ,  $1 \mu\text{L}/\text{mL}$ ,  $0,25 \mu\text{L}/\text{mL}$ ,  $0,5 \mu\text{L}/\text{mL}$  e  $3,9 \times 10^{-3} \mu\text{L}/\text{mL}$  para as espécies *Aspergillus brasiliensis*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* e *Trichophyton mentagraphytes*, respetivamente. A CML obtida para este óleo foi de  $2 \mu\text{L}/\text{mL}$  para *Trichophyton mentagraphytes* e para *Aspergillus brasiliensis* e de  $1 \mu\text{L}/\text{mL}$  para as restantes espécies. Apesar deste extrato evidenciar uma excelente capacidade fungistática contra *Trichophyton mentagraphytes* este óleo só manifestou ser fungicida, para esta espécie, a uma concentração de  $2 \mu\text{L}/\text{mL}$ , concentração a que o OE de Esteva mostrou, igualmente, ser fungicida.

## 5. Conclusão

O tratamento das onicomicoses envolve terapias prolongadas, com fármacos que provocam diversos efeitos secundários e diversas interações medicamentosas. Para além dos fatores mencionados anteriormente, a resistência aos fármacos e a elevada taxa de reinfeção/recidiva tornam necessário a procura de outras alternativas mais eficazes e seguras.

Os OEs poderão constituir uma boa alternativa no tratamento das onicomicoses ou ser usados, complementarmente, com as terapias clássicas facilitando e aumentando o sucesso dos tratamentos.

Face aos resultados obtidos com os OEs testados, compreende-se o interesse que estes extratos poderão desempenhar no tratamento das onicomicoses. A excelente atividade antifúngica evidenciada, por estes extratos, contra alguns dos fungos de difícil tratamento, nomeadamente, contra dermatófito *Trichophyton mentagrophytes*, revela a importância que estes óleos poderão representar no controlo das onicomicoses.

Embora os OEs testados tenham evidenciado uma potente atividade antifúngica *in vitro*, é necessário analisar a atividade biológica destes óleos, aferir quais os compostos que são responsáveis por essa atividade e investigar os possíveis efeitos adversos decorrentes do seu uso “*in vivo*” pois, apesar de se tratarem de compostos naturais, poderão possuir algum tipo de toxicidade (13).

Dada a natureza tecidual das unhas, não é expectável que a aplicação direta dos OEs seja eficaz, visto que a estrutura ungueal funciona como uma barreira que impede a penetração destes extratos. Todavia, estes OEs poderão ser utilizados em formulações que contenham excipientes que promovam a penetração ungueal. Agentes queratinolíticos como a ureia, agentes oxidantes como o peróxido de hidrogénio e agentes redutores como o ácido tioglicólico podem ser utilizados, estes agentes ao destruírem as ligações dissulfeto da queratina aumentam a permeabilidade ungueal (35). Além da utilização destes excipientes nas formulações, a criação de poros ungueais através de microagulhas e o polimento ungueal poderão ser estratégias adotadas para aumentar a biodisponibilidade.

Tratando-se de formulações para uso tópico torna-se relevante investigar possíveis efeitos tóxicos que possam ocorrer a nível cutâneo como por exemplo eritema, prurido, dermatite de contacto e urticaria.

Pelas razões mencionadas acima torna-se preponderante o estudo mais aprofundado destes OEs para que num futuro estes possam constituir uma alternativa eficaz e segura no tratamento das onicomicoses.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Jean B; Julie S; Lorenzo C. Dermatology. 4th ed. 2018.
2. Antonella T; Richard V; Dirk SR.E. Onychomycosis. Medscape. 2018 [Acedido a 5 de agosto de 2018]. Disponível em : <https://emedicine.medscape.com/article/1105828-overview>
3. Antonella T; Vlahovic, Tracey C; Arenas R. Onychomycosis. 2017.
4. Dias N; Santos C; Portela M; Lima N. Toenail Onychomycosis in a Portuguese Geriatric Population. Mycopathologia. 2011;172(1):55-61.
5. Aaron DM. Dermatofitoses - Distúrbios dermatológicos - Manuais MSD edição para profissionais. [Acedido a 1 de agosto de 2018]. Disponível em :

<https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-dermatológicos/doenças-das-unhas/onicomicose>

6. Lecha M; Effendy I; Feuilhade de Chauvin M; Di Chiacchio N; Baran R. Treatment options - development of consensus guidelines. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2005;19(s1):25-33.
7. Brunton LL; Knollmann BC; Chabner BA. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman.* 12ª Edição. 2012.
8. INFARMED. Resumo das características do medicamento- Locetar® EF. 2005.
9. Gupta AK; Versteeg SG. Future Treatments for Onychomycosis. 2018;173-86.
10. Palmeira-de-Oliveira A; Salgueiro L; Palmeira-de-Oliveira R; Martinez-de-Oliveira J; Pina-Vaz C; Queiroz J; et al. Anti-Candida Activity of Essential Oils. *Mini-Reviews Med Chem.* 2009;9(11):1292-305.
11. Kalembe D; Kunicka A. Antibacterial and Antifungal Properties of Essential Oils. *Curr Med Chem.* 2003;10(10):813-29.
12. Tabassum N; Vidyasagar G M. Antifungal Investigations on Plant Essential Oils. A REVIEW. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2013;5.
13. Mehdizadeh L; Moghaddam M. Essential Oils: Biological Activity and Therapeutic Potential. *Ther Probiotic, Unconv Foods.* 2018;167-79.
14. Barros L; Dueñas M; Alves CT; Silva S; Henriques M; Santos-Buelga C; et al. Antifungal activity and detailed chemical characterization of *Cistus ladanifer* phenolic extracts. *Ind Crops Prod.* 2013;41:41-5.
15. Frazão DF; Raimundo JR; Domingues JL; Quintela-Sabarís C; Gonçalves JC; Delgado F. *Cistus ladanifer* (Cistaceae): a natural resource in Mediterranean-type ecosystems. *Planta.* 2017;1-12.
16. Ervas Catitas. Óleo Essencial. [Acedido a 9 de julho de 2018]. Disponível em : <http://ervascatitas.eu/index.php/produtos/oleo-essencial>
17. Duman E; Özcan MM. The Chemical Composition of *Achillea wilhelmsii*, *Leucanthemum vulgare* and *Thymus citriodorus* Essential Oils. *J Essent Oil Bear Plants.* 2017;20(5):1310-9.
18. Horváth G; Szabó LG; Héthelyi É; Lemberkovics É. Essential Oil Composition of Three Cultivated *Thymus* Chemotypes from Hungary. *J Essent Oil Res.* 2006;18(3):315-7.
19. Omidbaigi R; Sefidkon F; Hejazi M. Essential oil composition of *Thymus Citriodorus* L. cultivated in Iran. *Flavour Fragr J.* 2005;20(2):237-8.
20. Sacchetti G; Maietti S; Muzzoli M; Scaglianti M; Manfredini S; Radice M; et al. Comparative evaluation of 11 essential oils of different origin as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in foods. *Food Chemistry.* 2005;621-632.
21. Toncer O; Karaman S; Diraz E; Sogut T; Kizil S. Essential Oil Composition of *Thymus citriodorus* (Pers.) Schreb. at Different Harvest Stages. *Not Bot Horti Agrobot Cluj-Napoca.* 2017;45(1):185.
22. Kuate JR; Bessière JM; Vilarem G; Zollo PHA. Chemical composition and

- antidermatophytic properties of the essential oils from leaves, flowers and fruits of *Cupressus lusitanica* Mill. from Cameroon. *Flavour Fragr J.* 2006 J;21(4):693-7.
23. Bett PK; Deng AL; Ogendo JO; Kariuki ST; Kamatenesi-Mugisha M; Mihale JM; et al. Chemical composition of *Cupressus lusitanica* and *Eucalyptus saligna* leaf essential oils and bioactivity against major insect pests of stored food grains. *Ind Crops Prod.* 2016;82:51-62.
  24. Adams RP; Zanoni TA; Lara A; Barrero AF; Cool LG. Comparisons among *Cupressus arizonica* Greene, *C. benthamii* Endl., *C. lindleyi* Klotz, ex Endl. and *C. lusitanica* Mill, using Leaf Essential Oils and DNA Fingerprinting. *J Essent Oil Res.* 1997;9(3):303-9.
  25. Hassanzadeh SL; Tuten JÁ; Vogler B; Setzer WN. The chemical composition and antimicrobial activity of the leaf oil of *Cupressus lusitanica* from Monteverde, Costa Rica. *Pharmacognosy Res.* 2010;2(1):19-21.
  26. Teke GN; Elisée KN; Roger KJ; Chemical composition, antimicrobial properties and toxicity evaluation of the essential oil of *Cupressus lusitanica* Mill. leaves from Cameroon. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13(1):130.
  27. NCCLS. Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para a Determinação da Sensibilidade a Terapia Antifúngica dos Fungos Filamentosos: Norma Aprovada. Vol. 22, NCCLS document M38-A. 2002. 1-50 p.
  28. Pfaller MA; Chaturvedi V; Espinel-Ingroff A; Ghannoum MA; Gosey LL; Odds FC; et al. Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para Determinação da Sensibilidade de Leveduras à Terapia Antifúngica : Norma Aprovada - Segunda Edição. Vol. 22, NCCLS Documento M27-A2. 2012.
  29. Espinel-Ingroff A; Pfaller M; Messer SA; Knapp CC; Holliday N; Killian SB. Multicenter Comparison of the Sensititre YeastOne Colorimetric Antifungal Panel with the NCCLS M27-A2 Reference Method for Testing New Antifungal Agents against Clinical Isolates of *Candida* spp. *J Clin Microbiol.* 2004;42(2):718-21.
  30. Yamaguchi H; Uchida K; Nagino K; Matsunaga T. Usefulness of a colorimetric method for testing antifungal drug susceptibilities of *Aspergillus* species to voriconazole. *J Infect Chemother.* 2002;8(4):374-7.
  31. Linares MJ; Charriel G; Solis F; Rodriguez F; Ibarra A; Casal M. Susceptibility of Filamentous Fungi to Voriconazole Tested by Two Microdilution Methods. *J Clin Microbiol.* 2005;43(1):250-3.
  32. Carrillo-Muloz AJ; Quindós G; Del valle O; Hernández-molina JM; Santos P. Antifungal Activity of Amphotericin B and Itraconazole against Filamentous Fungi: Comparison of the Sensititre Yeast One and NCCLS M38-A Reference Methods. *J Chemother.* 2004;16(5):468-73.
  33. Castro C; Serrano MC; Valverde A; Pemán J; Almeida C; Martín-Mazuelos E. Comparison of the Sensititre YeastOne® Colorimetric Antifungal Panel with the Modified Clinical and Laboratory Standards Institute Broth Microdilution (M38-A) Method for Antifungal Susceptibility Testing of Dermatophytes. *Chemotherapy.* 2008



34. Greche H; Mrabet N; Zrira S; Ismaïli-Alaoui M; Benjilali B; Boukir A. The Volatiles of the Leaf Oil of *Cistus ladanifer* L. var. *albiflorus* and *Labdanum Extracts* of Moroccan Origin and their Antimicrobial Activities. *J Essent Oil Res.* 2009;1041-2905.
35. Aulton ME; Taylor KMG. *Aulton's Pharmaceutics- The Design and Manufacture of Medicines.* 2013.

# Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

As farmácias comunitárias são a face mais visível da nossa profissão e o primeiro local onde os utentes se deslocam quando têm um problema de saúde. O farmacêutico é o profissional que ouve, sabe fazer aconselhamento nas diversas áreas, esclarece as dúvidas, ajuda na prevenção de problemas de saúde e reencaminha para o médico quando necessário, sendo um elo essencial entre o cidadão e o SNS (1).

O presente relatório refere-se ao estágio curricular que realizei na Farmácia Moderna do Tortosendo entre os dias 19 de março e 1 de junho de 2018.

## 2. Caracterização da farmácia

### 2.1. Localização

A Farmácia Moderna localiza-se na Praça da Liberdade na vila do Tortosendo e foi fundada em 1936. Ao longo dos anos a farmácia tem vindo a sofrer várias alterações, sendo, atualmente, uma farmácia apta a responder às diferentes necessidades dos distintos utentes, acompanhando alguns destes utentes há várias gerações.

### 2.2. Instalações

#### 2.2.1. Espaço exterior

A Farmácia Moderna, possui uma boa acessibilidade, inclusive para pessoas com mobilidade condicionada, possuindo também um lugar de estacionamento reservado aos seus utentes. A farmácia está identificada com um letreiro com a inscrição “Farmácia Moderna”, com o símbolo “Cruz Verde” e com o símbolo das Farmácias Portuguesas (2).

Na porta da farmácia está afixado o período de funcionamento normal da farmácia, as escalas de turno das farmácias do município, o dístico de proibição fumar, o dístico da existência de um multibanco e o dístico da existência de câmaras de segurança.

### **2.2.2. Espaço interior**

A Farmácia Moderna possui uma sala de atendimento ao público, um laboratório, um escritório, instalações sanitárias, um armazém e um gabinete de atendimento personalizado.

A farmácia está equipada com sistemas automáticos de deteção de incêndios e alarme, com sistema de ventilação, extintores, com equipamento de primeiros socorros e possui as saídas de emergência identificadas.

#### **2.2.2.1. Sala de atendimento ao público**

A sala de atendimento ao público é a maior área da farmácia e é a zona mais visível para o utente. Esta zona está devidamente equipada para proporcionar um bom ambiente ao utente tendo as condições de luminosidade, temperatura e ventilação adequadas.

Nesta sala existe um dispensador de senhas que permite agilizar o atendimento, um expositor com revistas e folhetos informativos dirigidos aos utentes e uma balança que pode ser utilizada pelos utentes. Na sala de atendimento existe também uma gôndola onde se expõem produtos, aos quais se quer dar algum destaque, por exemplo, no caso de campanhas promocionais. Nesta área estão expostos diversos produtos de dermocosmética, capilares, puericultura, podologia, sexualidade, os quais o utente pode escolher de forma autónoma. Todos os produtos que estão expostos encontram-se, obrigatoriamente, etiquetados com o preço de venda ao público (PVP) (3).

Na farmácia existem três balcões de atendimento, estando cada balcão equipado com um computador, uma impressora e um leitor ótico. Os pagamentos são realizados num equipamento denominado de CashGuard que realiza o cálculo automático do troco, servindo ao mesmo tempo de cofre.

Atrás dos postos de atendimento encontra-se uma diversidade de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de suplementos alimentares. Estes produtos encontram-se organizados de acordo com a sintomatologia/patologia a que se destinam.

Nesta sala encontra-se exposto, em local bem visível, um dístico de existência de livro de reclamações, uma placa com o nome da farmácia e o nome do diretor técnico sem abreviaturas, uma placa com os serviços farmacêuticos prestados pela farmácia e respetivos preços e uma licença emitida pela PassMúsica.

#### **2.2.2.2. Laboratório**

O laboratório da Farmácia Moderna está devidamente equipado para a preparação dos manipulados.

#### **2.2.2.3. Armazém**

É no armazém que estão guardados os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), estes medicamentos encontram-se armazenados em gavetas. É também no armazém que se procede à receção de encomendas e se efetuam devoluções.

#### **2.2.2.4. Gabinete de atendimento personalizado**

A Farmácia Moderna dispõe de um gabinete personalizado onde se procede à determinação de parâmetros bioquímicos, à determinação da pressão arterial, à administração de medicamentos injetáveis e vacinas, bem como à realização de rastreios, consultas de nutrição, podologia entre outras. É também neste gabinete que se encontra todo o material de primeiros socorros e material de apoio à administração de injetáveis.

### **2.3. Recursos Humanos**

Todas as farmácias devem dispor de um diretor técnico com o respetivo registo junto do Infarmed, é também obrigatório a existência de um farmacêutico substituto (2).

A Farmácia Moderna conta com sete colaboradores, todos os colaboradores têm um cartão de identificação onde consta o nome e o título profissional. Fazem parte da equipa:

- Diretora técnica (Dr.<sup>a</sup> Maria Octávia Vaz)
- Farmacêutico adjunto/ substituto (Dr. ° Fernando Campos)
- Farmacêutica substituta (Dr.<sup>a</sup> Andreia Abrantes)
- Farmacêutica substituta (Dr.<sup>a</sup> Vânia Neves)
- Responsável financeiro (Sr. José Campos)
- Técnico de farmácia (Sr. João Alves)
- Empregada de limpeza (D. Altina)

### **2.4. Sistema informático**

O sistema informático utilizado na Farmácia Moderna é o Sifarma 2000, todas as atividades realizadas na farmácia são auxiliadas por este programa. O Sifarma 2000 é um sistema único e inovador que associa a componente de gestão à componente profissional numa mesma plataforma, permitindo assim, otimizar tempo e recursos. O Sifarma disponibiliza informação permanentemente atualizada, fiável, de uma forma rápida e prática, sendo uma mais valia no dia a dia do farmacêutico, conferindo valor acrescentado à intervenção farmacêutica.

### **2.5. Controlo de temperatura**

A farmácia tem de assegurar que os produtos fornecidos aos utentes estão em bom estado de conservação, para isso, a farmácia dispõe de dispositivos de medição de temperatura e humidade (devidamente calibrados) em todas as áreas afetas à preparação ou armazenamento de medicamentos.

A leitura e o registo da temperatura e da humidade podem ser feitos de forma manual ou recorrendo a termohigómetros. Na Farmácia Moderna a leitura é feita através de termohigrómetros colocados, estrategicamente, medindo a temperatura de quatro em quatro horas, emitindo um alerta quando a temperatura sai dos parâmetros estabelecidos. Os gráficos dos registos são impressos semanalmente e, após a sua impressão, a diretora técnica

assinada, carimbada e datada. Estes gráficos são, posteriormente, arquivados e guardados por um prazo mínimo de 3 anos. Sempre que ocorram desvios às especificações/ picos de valores é necessário justificá-los devidamente. Os termohigrómetros devem ser calibrados periodicamente por uma entidade acreditada pelo Instituto Português de Acreditação (IPAC). Na Farmácia Moderna o frigorífico deve estar entre os 2 a 8 °C, o armazém, o laboratório e a zona de atendimento devem estar entre os 15 a 25 °C sendo que o laboratório deve preferencialmente estar entre os 21± 1 °C.

Relativamente à humidade relativa esta deve situar-se entre 55 ± 5%, mas como por vezes é difícil manter este valor é aceitável, no máximo, um valor de 70-75%.

## **3. Circuito do medicamento**

### **3.1. Realização de encomendas**

As farmácias podem adquirir medicamentos a distribuidores grossistas ou diretamente a laboratórios, desde que estas entidades se encontrem autorizadas pelo INFARMED. São diversas as razões que levam à escolha de um determinado fornecedor em detrimento de outro, entre elas a proximidade do armazém fornecedor com a farmácia, a frequência diária de entregas, descontos oferecidos, melhores condições de pagamento, condições de devolução, a capacidade de entrega de produtos rateados, entre outros.

A Farmácia Moderna dispõe de dois principais fornecedores: a Alliance Healthcare e a Plural. Existem vários tipos de encomendas: encomendas diárias, encomendas instantâneas, encomendas por Via Verde e encomendas manuais.

As encomendas diárias são realizadas com o intuito de reestabelecer os stocks dos medicamentos dispensados ao longo do dia. As encomendas instantâneas são aquelas que podem ser realizadas no balcão caso o stock de um determinado medicamento solicitado pelo utente se encontre a zero. As encomendas por via verde, só são passíveis de se realizarem para determinados produtos, a lista destes produtos é disponibilizada pelo Infarmed. Estas encomendas, por via verde, só se conseguem efetuar mediante uma receita médica. As encomendas manuais são aquelas que são realizadas através do telefone, no caso, de produtos que são menos frequentes e que não tenham um código ANF.

As encomendas são realizadas tendo em conta os stocks máximo e mínimo, a rotatividade do produto, o carácter sazonal, entre outros aspetos. Durante o meu período de estágio pude aperceber-me de que com a chegada da primavera o número de medicamentos para as alergias e para a insuficiência venosa crónica aumentou.

### **3.2. Receção de encomendas e armazenamento**

Os medicamentos chegam à farmácia em contentores apropriados, no horário estabelecido. Após a chegada da encomenda devemos verificar se esta vem acompanhada da

fatura original e do seu duplicado. Posteriormente, devemos verificar se na encomenda chegaram produtos refrigerados, uma vez que estes devem ser colocados o mais rapidamente possível no frigorífico, a fim de evitar qualquer alteração das suas propriedades.

Durante o estágio, tive oportunidade de rececionar vários tipos de encomendas que, tendo em conta a forma como foram elaboradas, podem ter processos de receção diferentes.

Por norma, as encomendas são feitas diretamente através do Sifarma e neste caso, é atribuído um número interno que é enviado ao fornecedor e que consta na fatura. No Sifarma, no separador receção de encomendas, selecionamos a encomenda associada à fatura, agrupando as encomendas, caso seja necessário, e de seguida introduzimos o número da fatura e passamos os produtos pelo leitor ótico. É sempre importante verificar se cada produto está em bom estado de conservação, verificar o prazo de validade e o preço impresso na cartonagem (PIC), procedendo à atualização destes quando necessário. Os produtos são ordenados por ordem alfabética procedendo-se à correção do preço de venda à farmácia (PVF) e o PVP tendo em conta as margens aplicadas aos produtos que não possuem PIC. No final, verifica-se se existe concordância entre o preço final apresentado na fatura e no computador, rubrica-se a fatura e transferem-se todos os produtos em falta para o outro armazenista.

No caso das encomendas que não são realizadas através do Sifarma, e que por isso, não possuem um número interno, é necessário aceder ao separador “gestão de encomendas” e criar uma encomenda manual. Nestes casos basta inserir o fornecedor, o código do produto e o número de unidades recebidas e reenviar a encomenda para o papel de forma a integrá-la no sistema. Após este procedimento efetua-se a receção da encomenda de forma semelhante às restantes.

Quanto à receção de matérias primas, estas têm de vir devidamente acompanhadas pelo boletim de análise, este boletim deve ser carimbado, datado e assinado pelo diretor técnico e posteriormente guardado, no mínimo, durante três anos.

Após a receção de uma encomenda procede-se ao seu armazenamento. Os medicamentos genéricos estão arrumados num módulo de gavetas e os medicamentos de marca estão arrumados, separadamente, noutra gavetas. Estes medicamentos estão organizados por ordem alfabética, por ordem crescente de dosagem e de modo a que o medicamento com validade mais curta seja o primeiro a ser dispensado. As soluções, suspensões, pós, ampolas, assim como as pomadas, cremes, e os medicamentos para a diabetes, encontram-se arrumados em gavetas específicas seguindo os mesmos critérios de armazenamento. Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) encontram-se armazenados juntamente com os medicamentos de marca com o intuito, de em caso de roubo, tentar dissimular a sua localização. Os medicamentos de uso veterinário (MUV) encontram-se também armazenados em gavetas separadamente dos produtos de uso humano.

### **3.3. Controlo de prazos de validade**

Para assegurar que nenhum medicamento com validade expirada é dispensado a um utente ou que a validade não termina durante o tratamento do utente, é crucial fazer um controlo dos prazos de validade. Para isso, na Farmácia Moderna é emitida mensalmente uma listagem dos MSRM e MNSRM, dos produtos de puericultura, dos produtos de dietética e dos produtos de veterinária, cujo prazo de validade vai terminar no próximo mês. Os prazos de validade que constam na listagem são verificados, individualmente, e os produtos que se encontram com o prazo de validade a terminar são retirados e colocados numa caixa das devoluções para, posteriormente, serem devolvidos ao fornecedor, com a respetiva nota de devolução.

### **3.4. Devoluções**

Por vezes, no dia a dia da farmácia é necessário efetuar devoluções de alguns dos produtos. São várias os motivos que podem levar à devolução de produtos, nomeadamente, caixas danificadas, erros nos pedidos, retirada do produto do mercado por ordem do INFARMED, produtos fora de validade, entre outros.

Para efetuar uma devolução recorreremos ao separador “gestão de devoluções” preenchemos todos os campos (fornecedor para o qual queremos devolver, produto devolvido, motivo da devolução, a origem), seguidamente imprime-se a guia de devolução em triplicado de forma a que o triplicado fique na farmácia e o original e o duplicado sejam entregues ao fornecedor. Estas guias de devolução devem estar carimbadas e assinadas.

Na regularização das devoluções podem ocorrer três situações: a devolução pode não ser aceite, o produto pode ser trocado por um igual ou pode ser emitida uma nota de crédito. Após a receção da devolução, esta deve ser regularizada recorrendo ao Sifarma no separador “regularização de devoluções”.

### **3.5. Retirada do medicamento do mercado**

Durante o meu estágio foi emitida, por ordem do INFARMED, uma Circular informativa nº 0413-2018, ordenando a recolha voluntária de todos os lotes de Metanor®100 mg cápsulas, cuja substância ativa é a flupirtina. Este medicamento estava indicado para o tratamento de dor aguda em adultos (4) e foi retirado do mercado por terem sido detetadas lesões hepáticas graves causadas pelo medicamento (5). No momento em que se recebem estas informações a farmácia deve retirar e devolver todos os medicamentos em stock e identificar os utentes que se encontrem a tomar o medicamento de forma a contactá-lo e a divulgar a informação.

### **3.6. ValorMed**

A ValorMed é uma sociedade, sem fins lucrativos, que recolhe, separa e classifica os resíduos, enviando os materiais para reciclagem e incineração segura (6). Nós enquanto

farmacêuticos temos o dever de sensibilizar os utentes para as boas práticas ambientais, incentivando-os a colocar no contentor da ValorMed os medicamentos fora de prazo, os medicamentos que já não usam, as embalagens dos medicamentos, blisters, ampolas e frascos. Devemos alertar e zelar para que não sejam colocados no contentor agulhas ou seringas, termómetros, material cirúrgico, aparelhos eletrónicos, radiografias e produtos químicos. A Farmácia Moderna disponibiliza contentores onde os utentes podem depositar os resíduos, estes contentores, quando cheios, são recolhidos por qualquer distribuidor farmacêutico que abasteça a farmácia. Posteriormente, os resíduos são sujeitos a um processo de triagem onde são separados e classificados sendo depois enviados a gestores de resíduos devidamente autorizados. O plástico, vidro e papel são reciclados e os restantes materiais são incinerados (6).

## 4. Dispensa de medicamentos

Os avanços da ciência e da tecnologia nos últimos tempos têm sido muito significativos. O medicamento continua a ocupar um lugar primordial e imprescindível para manter uma vida longa e com qualidade. O farmacêutico já não é um mero dispensador de medicamentos, assumindo um papel preponderante na deteção, resolução, e prevenção de problemas relacionados com os medicamentos. O farmacêutico tem competências na validação da prescrição, na monitorização farmacoterapêutica do doente, na revisão da medicação e na educação do doente. O farmacêutico é o último profissional com quem o doente contacta antes da toma da medicação, assumindo por isso, um papel crucial na educação e aconselhamento do doente.

Durante o atendimento é necessário ter em atenção alguns pontos:

- Devemos receber o utente com um sorriso, com o objetivo de criar empatia;
- Devemos identificar o utente e a partir desse momento devemos tratar o utente sempre pelo nome;
- Devemos adequar a nossa linguagem às diferentes realidades sociais e níveis de escolaridade;
- Devemos ouvir o doente, os seus sintomas e queixas;
- Devemos verificar se o utente compreendeu todas as informações que lhe foram prestadas.

O facto de termos em atenção estes aspetos ajuda a criar uma relação de confiança com o utente que, conseqüentemente, se sentirá mais à vontade para expor as todas as suas dúvidas e ficará também mais recetivo aos conselhos e sugestões do farmacêutico.



## 4.1. MSRM

Os medicamentos sujeitos a receita médica só podem ser dispensados, tal como o nome indica, mediante uma receita médica. Existem vários tipos de receitas: manual, eletrónica materializada e eletrónica desmaterializada.

Atualmente, a maioria das receitas dispensadas são receitas eletrónicas sem papel, sendo que as receitas manuais só são utilizadas, excecionalmente, quando há falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio, ou máximo de 40 receitas médicas por mês. Com a receita eletrónica, sem papel, o sistema faz a conferência automática, não sendo possível dispensar medicamentos que não sejam os prescritos. Nestas receitas podem prescrever-se até seis embalagens duma mesma substância ativa.

Pelo contrário, as receitas manuais têm um limite máximo de quatro medicamentos por receita. Quando recebemos uma receita manual devemos proceder à sua validação, verificação do prazo de validade (30 dias), identificação do médico prescriptor (através da vinheta), identificação do utente, incluindo o nome e o número de utente do SNS, rubrica do médico prescriptor, a exceção legal, identificação do medicamento prescrito, através da DCI, forma farmacêutica, dosagem, posologia, número de unidades por embalagem e número de embalagens. Quando o número de unidades, por embalagem, não está presente, é obrigatório dispensar sempre a embalagem mais pequena disponível. Nestas receitas, para além da conferência dos parâmetros acima referidos, é também necessário ter especial atenção ao plano de comparticipação, pois a introdução de um plano errado faz com que a receita seja rejeitada pelo centro de conferência de faturas (CCF) com possíveis encargos para a farmácia.

Existe um regime geral de comparticipação e existem também regimes especiais em função do beneficiário ou de patologias especiais. Por exemplo, pessoas com determinadas patologias, nomeadamente, com artrite reumatoide, lúpus, psoríase, hemofilia entre outras, beneficiam de um regime especial de comparticipação.

Na Farmácia Moderna a maioria das receitas manuais rececionadas são faturadas no SNS (organismo 01), aparecem algumas dos pensionistas (organismo 48), do organismo de comparticipação para diabéticos (DS) e da indústria dos lanifícios (LA).

Existem ainda subsistemas de saúde, por exemplo, o SAMS/SBSI, neste caso o Estado comparticipa uma percentagem e o respetivo subsistema comparticipa outra percentagem.

Há também alguns medicamentos nos quais a comparticipação é realizada pelo próprio laboratório são exemplos desses medicamentos o Betmiga<sup>®</sup>, Exelom<sup>®</sup> e o Entresto<sup>®</sup>.

Na dispensa de MSRM de uso veterinário tira-se uma fotocópia da receita do veterinário a qual se entrega à pessoa e a receita original fica arquivada na farmácia. Os MSRM de uso veterinário não estão abrangidos por nenhum tipo de comparticipação, tendo o utente que os pagar na totalidade.

Seguidamente, são descritos alguns casos com os quais me deparei durante o meu estágio no âmbito da dispensa de MSRM:

### **Caso 1:**

Uma utente dirige-se à farmácia e apresenta uma receita médica onde se encontra prescrito Brisomax Diskus® 50/250 (salmeterol e propionato de fluticasona).

Perguntei à utente se era a primeira vez que ia realizar este tratamento ao que me responde afirmativamente. Assim, expliquei-lhe como deveria proceder para administrar o medicamento elucidando-a passo a passo:

- Abrir o inalador deslizando a tampa;
- Carregar a dose deslizando a alavanca para baixo, neste momento deve ouvir-se um “clique” (existe um contador no Diskus® que informa quantas doses estão disponíveis);
- Fazer uma expiração completa de forma a esvaziar os pulmões, tendo o cuidado de não expirar para o inalador;
- Colocar o inalador na boca (ajustando os lábios) e inspirar profundamente;
- Suster a respiração durante 10 segundos e depois expirar lentamente;
- Fechar o Diskus® e guardar em local seco;
- Bochechar com água.

Expliquei-lhe a importância de suste a respiração durante 10 segundos dizendo-lhe que só assim é que o medicamento ficaria retido nos brônquios (7). Após ter explicado todos os procedimentos pedi-lhe que os reproduzisse, a fim de suprimir quaisquer erros. Informei que deveria fazer uma inalação duas vezes ao dia (um de manhã e outra à noite) tal como o médico lhe tinha recomendado.

### **Caso 2:**

Um utente dirige-se à farmácia com uma receita onde vem prescrito: Claritromicina 500 mg (duas vezes ao dia), Amoxicilina 1g (duas vezes ao dia), Omeprazol 20 mg (duas vezes ao dia). Foi dito ao utente que realizasse o tratamento durante 14 dias.

Ao analisar esta prescrição percebi que se tratava, provavelmente, de uma úlcera péptica provocada pela bactéria *Helicobacter pylori*, diagnóstico que me foi confirmado pelo utente. Recomendei ao utente que seguisse, criteriosamente, o tratamento e aconselhei-o a evitar bebidas e alimentos que causassem dispepsia e exacerbassem os sintomas da úlcera tais como o álcool, condimentos picantes e cafeína.

## **4.2. MNSRM**

No caso dos MNSRM o farmacêutico desempenha um papel muito mais ativo. Este deve efetuar um aconselhamento, baseando-se nos sintomas e queixas do utente, tendo especial atenção às patologias concomitantes e potenciais interações com medicamentos já prescritos ao utente.

Como suporte à intervenção farmacêutica estão disponíveis na farmácia protocolos/fluxogramas de indicação farmacêutica para as patologias mais comuns.

Seguidamente, são descritos alguns casos com os quais me deparei durante o meu estágio no âmbito da dispensa de MNSRM:

### **Caso 3:**

Uma utente dirige-se à farmácia dizendo que sentia as “pernas cansadas” e pesadas, referindo que com a chegada do calor se sentia pior.

Perguntei à utente se estava a ser tratada e acompanhada medicamente ao que me respondeu negativamente, referindo apenas que usava umas meias de compressão quando se sentia pior. Explicar-lhe que as meias de compressão ajudavam, mas que tinham apenas um efeito mecânico e que precisava de fazer um tratamento mais eficaz. Disse à utente em que consistia a doença venosa crónica (DVC) alertando-a para a necessidade do tratamento desde os primeiros sintomas (dor nas pernas, sensação de pernas cansadas, pesadas e inchadas). A DVC é evolutiva e o diagnóstico precoce permite tratar esta doença, atempadamente, evitando o aparecimento de complicações (8). Dei alguns conselhos não farmacológicos à utente:

- Usar uns sapatos apropriados idealmente com 3 a 4 cm de altura;
- Usar vestuário largo e confortável
- Evitar a exposição solar, banhos quentes, saunas;
- Praticar exercício físico como caminhadas, ciclismo, ginástica e natação.

Após me ter certificado que a utente não fazia terapia com anticoagulantes e que a sua tensão arterial estava controlada, recomendei-lhe que iniciasse a toma de um venoactivo oral sugerindo-lhe também a aplicação de um tópico. No aconselhamento referi que deveria massajar as pernas, aplicando o gel de baixo para cima (9).

### **Caso 4:**

Uma utente dirige-se à farmácia à procura de um produto para colocar no herpes labial.

Indiquei-lhe que colocasse Zovirduo® pois é um produto que para além de ajudar a parar replicação do vírus, possui hidrocortisona que ajuda na cicatrização da pele. Perguntei à utente se costumava andar muito exposta ao sol ou se andava stressada, explicando-lhe que esses são fatores que poderão desencadear o aparecimento de herpes. A utente referiu que nos últimos dias tinha apanhado bastante sol. Perante esta resposta aconselhei-lhe também um stick labial com proteção, alertando-a para colocar o produto com um dedo enquanto tivesse o herpes ativo e que lavasse bem as mãos após cada aplicação (10).

## **4.3. Farmacovigilância**

Os medicamentos podem provocar reações adversas raras ou de aparecimento tardio e que por essa razão não conseguem ser detetadas durante a fase experimental do medicamento. Assim, estas reações adversas só podem ser identificadas quando o medicamento começa a ser utilizado em larga escala. Caso o utente suspeite de uma reação adversa provocada pelo medicamento deve notificá-la, através do portal reação adversa ao medicamento (RAM), ou pedir ao médico, farmacêutico ou outro profissional de saúde que o faça. Mesmo que a reação adversa já esteja no folheto informativo do medicamento deve ser

também notificada. A notificação de reações adversas tem como objetivo diminuir o risco e aumentar a segurança e qualidade dos medicamentos.

## **4.4. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

### **4.4.1. Suplementos alimentares**

Atualmente, há um elevado número de pessoas que se dirige à farmácia procurando suplementos alimentares. Vários fatores contribuem para esta procura crescente, nomeadamente, o estilo de vida, o stress e os hábitos alimentares inadequados. Cabe ao farmacêutico apelar à população para o consumo racional destes suplementos, sendo necessário que o farmacêutico alerte e consciencialize os utentes de que os suplementos não são inócuos, podendo ocorrer interações medicamentosas com estes produtos (11).

#### **Caso 5:**

Uma utente dirige-se à farmácia queixando-se que, ultimamente, se tem sentido cansada, triste, apática referindo que “não tem vontade de fazer nada” e que “só lhe apetece chorar e isolar-se”. A utente explicou-me que não queria ir ao médico pois tinha receio que este lhe receitasse antidepressivos.

Perante estes sintomas aconselhei a utente a tomar Absorvit® SMART Neuro pois este suplemento contém *Rhodiola rosea*, *Bacopa monniera* e 5-hidroxitriptofano. A *Rhodiola rosea* tem a capacidade de normalizar as funções do organismo, protegê-lo contra fatores ambientais e condições emocionais. Esta planta é usada pela sua ação estimulante do sistema nervoso, alívio da depressão, melhoria do sono e redução da fadiga. O 5-hidroxitriptofano é uma substância sintetizada no nosso organismo a partir do triptofano que é, posteriormente, transformada em serotonina, um neurotransmissor responsável pela regulação do humor, sono, ansiedade, apetite e do nosso comportamento. A *Bacopa monniera* é conhecida pelas suas propriedades tranquilizantes. Indiquei que tomasse uma ampola por dia, de preferência após o pequeno almoço. Indiquei, ainda, que, caso não sentisse melhorias, deveria consultar um médico (12).

### **4.4.2. Produtos fitoterapêuticos**

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto consideram-se medicamentos à base de plantas “quaisquer medicamentos que tenham exclusivamente como substância ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” (13). No decorrer do estágio pude contactar e vender alguns destes produtos tais como Bekunis® e o Valdispert®. Muitos utentes têm a noção que

estes produtos, por se tratarem de produtos naturais, não fazem mal o que não é verdade. É importante alertar os utentes para o facto destes produtos terem riscos associados, nomeadamente, efeitos secundários que podem ocorrer e interações com outros medicamentos.

#### **4.4.3. Medicamentos de uso veterinário**

Os MUV são regulados pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), ao contrário dos medicamentos de uso humano, cuja entidade reguladora é o INFARMED. A Farmácia Moderna dispõe de vários medicamentos e produtos de uso veterinário sendo que os mais requisitados são os antiparasitários externos (coleiras e pipetas), antiparasitários internos e contraceptivos orais para espécies felinas e caninas.

##### **Caso 6:**

Um utente dirige-se à farmácia à procura de um contraceptivo para a sua gata. Dispensei o Pilusoft® 10 mg comprimidos, cuja substância ativa é o acetato de megestrol, informando o utente para administrar meio comprimido de 15 em 15 dias (14).

#### **4.4.4. Medicamentos homeopáticos**

A homeopatia é um método terapêutico que se baseia no princípio da similitude, totalidade e infinitesimalidade o qual afirma que “uma substância capaz de provocar determinados sintomas numa pessoa saudável pode, em quantidades infinitesimais, curar esses mesmos sintomas numa pessoa doente”. Na Farmácia Moderna existem alguns medicamentos homeopáticos tais como: o Oscilloccinum® usado no alívio dos estados gripais e sintomas como febre, dores de cabeça, arrepios, dores musculares; o Stodal® xarope indicado no tratamento da tosse; o Homeovox® indicado para a afonia, rouquidão, cansaço das cordas vocais e laringite, entre outros produtos.

#### **4.4.5. Dispositivos médicos (DM)**

Os dispositivos médicos (DM) são utilizados para fins comuns aos dos medicamentos, tais como prevenção, diagnóstico ou tratamento de uma doença. Contudo, ao contrário dos medicamentos, os DM atuam através de mecanismos que não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas. Os dispositivos médicos estão divididos em quatro classes, I, IIa, IIb, III, sendo classificados por risco crescente para o utente (15). Durante o meu estágio pude familiarizar-me com diversos dispositivos médicos tais como: xaropes para a tosse, cintas, lancetas, meias de compressão, testes de gravidez, aparelhos de medição da glicose, entre outros.

#### **Caso 7:**

Um utente dirige-se à farmácia solicitando um teste de gravidez para a sua esposa. Inicialmente, perguntei ao utente quantas dias/ semanas tinham passado após a data esperada para o início da menstruação, o utente respondeu que não sabia.

Expliquei-lhe que a realização precoce do teste poderia originar resultados falsos-negativos, dizendo-lhe que os resultados mais precisos são obtidos pelo menos uma semana após a data esperada para o início da menstruação. Informei o utente que o mais correto era que a sua esposa utilizasse a primeira urina da manhã uma vez que a concentração de hormona humana gonadotrofina coriónica (HCG) é mais elevada. Caso não fosse possível utilizar a urina da manhã, a sua esposa devia restringir a ingestão de líquidos 4-6h antes da realização do teste. Expliquei que não devia esperar mais do que o tempo recomendado para ler os resultados (1-5min) do teste pois esperar mais do que o tempo indicado, poderia alterar os resultados. Elucidei o utente como deveria ler os resultados: caso fosse positivo, iriam aparecer duas riscas e a sua esposa deveria assumir que se encontrava grávida e consultar um obstetra; caso fosse negativo, apenas iria aparecer o risco do controlo e nesse caso se o fluxo menstrual não recomeçasse a esposa deveria repetir o teste passado uma semana.

#### **4.4.6. Produtos dietéticos infantis e para alimentação especial**

A Farmácia Moderna dispõe de alguns produtos para alimentação especial destinados a pessoas que, por diversas razões, não conseguem fazer uma alimentação normal e que por isso necessitam destes produtos específicos para a obtenção de todos os nutrientes essenciais. Necessitam destes produtos dietéticos, por exemplo, indivíduos com disfagia, dificuldade de mastigação, desnutrição, anorexia, entre outros.

Os indivíduos com disfagia, não conseguem deglutir de forma segura, e naturalmente correm um elevado risco de sofrer uma pneumonia de aspiração. Assim, estes indivíduos, que necessitam de consumir alimentos e líquidos com a consistência adequada, podem utilizar o RESOURCE® Espessante. O RESOURCE® Espessante é um espessante instantâneo, insípido, que é colocado nos alimentos líquidos e semissólidos e que lhes aumenta a viscosidade, reduzindo o risco de o indivíduo sofrer uma pneumonia de aspiração (16).

Os doentes oncológicos são outro grupo que pode beneficiar com este tipo de produtos, pois tanto a quimioterapia como a radioterapia provocam náuseas e vômitos e os doentes muitas das vezes ficam desnutridos. Os suplementos nutricionais hipercalóricos e hiperproteicos são adequados a estes doentes uma vez que ajudam a corrigir as carências nutricionais existentes (17).

O leite materno é a nutrição ideal para o lactante pois só este é capaz de fornecer todos os nutrientes, proteção imunitária contra infeções e alergias e defesas que o bebé necessita. No entanto, na impossibilidade do aleitamento materno existem diversas alternativas. Existem diversos tipos de leites que tentam responder às diferentes

necessidades e problemas dos bebês: anti-regurgitação (AR), hipoalergénico (HA), cólicas e obstipação (Confort).

#### **4.4.7. Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene corporal**

Na Farmácia Moderna existem diversos produtos de dermocosmética e de higiene corporal e íntima. Estão disponíveis marcas como Avène®, klorane®, A-derma®, Lactacyd® entre muitas outras.

##### **Caso 8:**

Uma utente dirige-se à farmácia solicitando Lactacyd®Intimo. A utente referiu, em conversa, que tinha bastante cuidado com a sua higiene íntima pois costumava ter infeções urinárias com muita frequência. Perante esta afirmação, percebi que a utente poderia beneficiar do uso de Lactacyd® Antiséptico pois, este produto contém um antibacteriano natural que protege a mulher contra a proliferação de bactérias. Este gel é o mais indicado para mulheres que têm um risco acrescido de infeções urinárias (18). Aconselhei a utente a ingerir água com abundância, a não reter a urina na bexiga durante muito tempo e a utilizar roupa interior de algodão de forma a conseguir reduzir a ocorrência das infeções. Expliquei à utente que deveria urinar e lavar a zona íntima após as relações sexuais. A zona íntima deveria ser lavada da frente para trás de forma a evitar a contaminação com as bactérias intestinais (19).

## **5. Outros serviços prestados pela farmácia**

A Farmácia Moderna oferece outros serviços para além do aconselhamento farmacêutico e da dispensa de medicamentos, assim, nesta farmácia é possível fazer a medição de parâmetros antropométricos, medição da pressão arterial, medição de parâmetros bioquímicos, gestão da terapêutica, administração de injetáveis e vacinas, oferecendo também aos seus utentes a possibilidade de frequentarem consultas de nutrição e podologia entre outros serviços. Cada um destes serviços é prestado no gabinete onde o utente dispõe da privacidade adequada.

### **5.1. Determinação de parâmetros antropométricos**

A Farmácia Moderna dispõe, na zona de atendimento, de um aparelho de medição do peso, altura e pressão arterial - Affinity Group®. Este aparelho faz o cálculo automático do índice de massa corporal (IMC), permitindo ao farmacêutico prestar aconselhamento no que toca aos estilos de vida caso os valores deste índice se encontrem acima ( $\geq 25$ ) ou abaixo ( $< 18.5$ ) do recomendado. Este aparelho, por se tratar de um equipamento de medida, deve ser controlado e verificado periodicamente, isto é, tem de ser calibrado a fim de assegurar a

exatidão das medições para o qual é utilizado. No entanto, este aparelho não necessita de verificação/controlo metrológico legal.

## **5.2. Determinação da pressão arterial**

Na Farmácia Moderna para além do equipamento Affinity Group®, onde é possível medir a pressão arterial, esta pode ser, igualmente, medida no gabinete quando solicitado pelo utente. No gabinete estão disponíveis dois aparelhos, um medidor de pulso e um medidor de braço. Inicialmente, pedia ao utente que se sentasse com as costas apoiadas na cadeira e perguntava-lhe se tinha fumado, tomado café ou comido na última meia hora, despistando assim a possibilidade de obter um resultado menos correto. Aguardava cinco minutos para que o utente pudesse relaxar e questionava-o sobre o motivo de estar a realizar esta determinação, os problemas de saúde que tinha e a medicação que fazia. Após os cinco minutos colocava a braçadeira de forma adequada, pedia ao utente que não falasse durante a medição e ativava o aparelho. No final da medição registava os valores num cartão e caso a pressão arterial se encontrasse ligeiramente elevada incentivava o doente a adotar estilos de vida mais saudáveis, a aderir à terapêutica (caso tomasse medicação) e a controlar, regularmente, a pressão arterial, no caso de se encontrar bastante elevada encaminhava os utentes para o médico.

## **5.3. Determinação dos parâmetros bioquímicos**

Na Farmácia Moderna é possível determinar diversos parâmetros bioquímicos como a glicémia, o colesterol total e os triglicéridos.

Determinação da glicémia:

Na determinação da glicémia dizia, inicialmente, ao utente para efetuar a higiene das mãos uma vez que a utilização de álcool etílico não é aconselhada por poder interferir com os reagentes da tira e assim adulterar os resultados. Após isto colocava as luvas, realizava a punção capilar e colocava a gota de sangue na tira. No final, se o resultado se encontrasse ligeiramente acima dos valores de referência, recomendava alterações do estilo de vida e alertava o utente sobre a importância do cumprimento da terapêutica (se aplicável); caso os valores estivessem muito acima ou muito abaixo do recomendável encaminhava o utente ao médico.

Determinação do colesterol total e triglicéridos:

A Farmácia Moderna dispõe de um equipamento preciso e eficaz, Reflotron Plus®, onde se realiza a medição do colesterol e dos triglicéridos. Aquando da medição dos triglicéridos é necessário garantir que o utente se encontra em jejum pois, só assim os



resultados são fiáveis. Na determinação do colesterol total e dos triglicéridos preparava o material que ia utilizar, colocava as luvas e desinfetava o dedo do utente deixando o álcool evaporar. Seguidamente, efetuava a perfuração com a lanceta e enchia o capilar com sangue até ao traço limite. Colocava a amostra de sangue na tira do colesterol total ou dos triglicéridos e colocava a tira no aparelho. No final, se o resultado se encontrasse ligeiramente acima dos valores de referência recomendava alterações do estilo de vida e alertava o utente sobre a importância do cumprimento da terapêutica (se aplicável); caso os valores estivessem muito acima encaminhava o utente para o médico.

No final de qualquer determinação depositava o material utilizado nos contentores apropriados para o efeito e efetuava a higienização das mãos.

#### **5.4. Gestão da terapêutica**

Na Farmácia Moderna faz-se a preparação individualizada da medicação. Apesar de não ser um serviço muito requisitado, provavelmente, por ter um custo associado, tive oportunidade de o realizar várias vezes durante o estágio. Neste serviço o farmacêutico prepara a medicação para os diferentes períodos do dia e para os diferentes dias da semana. Após a preparação da medicação esta é validada por outro farmacêutico a fim de minimizar a ocorrência de erros. Este é um serviço, particularmente, importante para a população idosa e polimedicada pois, o surgimento de confusões e esquecimentos é muito frequente.

#### **5.5. Administração de medicamentos injetáveis e vacinas**

Na Farmácia Moderna é possível fazer-se a administração de injetáveis e vacinas, no entanto, para proceder à administração destes fármacos é necessário um curso específico lecionado pela Ordem dos Farmacêuticos, por essa razão, durante o meu estágio, apenas observei a técnica de administração e ouvi alguns esclarecimentos acerca da administração.

#### **5.6. Consultas de podologia e nutrição**

A Farmácia Moderna além de todos os serviços já, anteriormente mencionados, disponibiliza um serviço de nutrição e de podologia. Com a oferta deste tipo de serviços a farmácia torna-se cada vez mais um espaço de saúde, indo de encontro de todas as necessidades dos seus clientes.

### **6. Preparação de medicamentos manipulados**

Atualmente já são muito poucos os manipulados que se preparam na farmácia pois a indústria farmacêutica consegue dar resposta à maior parte dos utentes, assim, só se preparam medicamentos manipulados quando a associação de substâncias, a dosagem ou forma farmacêutica não se encontram comercializadas ou quando existe uma intolerância a algum dos componentes.

Segundo Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril o medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico; um preparado magistral é preparado na farmácia segundo uma receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina; um preparado oficial é preparado segundo as indicações de uma farmacopeia ou de um formulário destinado a ser dispensado diretamente aos doentes (20). A preparação de manipulados efetua-se no laboratório da Farmácia Moderna que está devidamente equipado com o material mínimo obrigatório (21):

- Sistema de exaustão para eliminação de fumos e gases
- Lavatório com água corrente para lavagem do material
- Balança de precisão sensível ao mg devidamente calibrada
- Almofariz de vidro e de porcelana
- Banho de água termostaticado
- Alcoómetro
- Cápsulas de porcelana
- Pipetas graduadas
- Copos de várias capacidades
- Tamises FP VIII com 180 µm e 355µm (com fundo e tampa)
- Espátulas metálicas e não metálicas
- Funis de vidro
- Papel de filtro
- Papel indicador de pH universal
- Matrizes de várias capacidades
- Pedra para preparação de pomadas
- Provetas graduadas de várias capacidades
- Termómetro
- Vidros de relógio

Para além do material mínimo obrigatório a farmácia tem, obrigatoriamente, de possuir a Farmacopeia Portuguesa, o Prontuário Terapêutico e as fichas de preparação dos manipulados.

No laboratório da Farmácia Moderna estão arquivadas as fichas de preparação dos medicamentos manipulados (guardadas durante três anos), o Formulário Galénico Português, a Farmacopeia Portuguesa, os registos dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida e os boletins de análise de todas as matérias primas.

A balança de precisão e o termómetro, por se tratarem de equipamentos de medida, necessitam de uma calibração anual. A balança necessita ainda de ser sujeita a verificação metrológica legal que é efetuada anualmente. O banho termostaticado não é sujeito nem a calibração nem a verificação metrológica legal.

As matérias primas que existem no laboratório estão, devidamente, acondicionadas e identificadas com o prazo de validade e a data de abertura. As matérias primas quando

rececionadas, devem vir, devidamente, acompanhadas com o boletim de análise que deve ser datado, carimbado, assinado e posteriormente arquivado durante 3 anos.

Durante o meu estágio pude realizar a preparação extemporânea de antibióticos e efetuar a preparação de uma pomada de Ácido salicílico + Betametasona, Dipropionato + Vaselina simples.

Aquando da preparação extemporânea de antibiótico é necessário soltar o pó seco das paredes do frasco antes da adição da água purificada, posteriormente deve aferir-se até ao traço tendo cuidado para não ultrapassar o traço pois isso irá alterar a concentração. É muito importante agitar vigorosamente o frasco para garantir a ressupinação do pó.

Antes de se iniciar a preparação de um medicamento manipulado devemos garantir o estado de limpeza do laboratório, a presença de todas as matérias primas, documentos e recipientes para o acondicionamento do manipulado. Durante a preparação do manipulado deve sempre ser preenchida a ficha de preparação, onde se coloca os dados do doente e do prescriptor, o número do lote atribuído pela farmácia, a data de preparação, a informação relativa às matérias primas utilizadas, o modo como a preparação foi realizada, os aparelhos utilizados, a embalagem utilizada, as condições de conservação, o prazo de utilização, o controlo de qualidade de acordo com a Farmacopeia Portuguesa e o rótulo. Após a preparação do manipulado procede-se à determinação da massa/volume final, ao seu devido acondicionamento e rotulagem. No cálculo do preço de venda ao público dos manipulados é preciso ter em atenção:

- O valor dos honorários da preparação que tem por base um fator F que é atualizado anualmente;
- O valor das matérias primas multiplicado por um fator que varia de acordo com as unidades dispensadas;
- O valor das embalagens utilizadas.

Os medicamentos manipulados que se encontram na lista anexa ao Despacho nº 18694/2010 apresentam um regime de comparticipação de 30%. No rótulo destes medicamentos deve estar a identificação da farmácia e do diretor técnico, o nome do doente e do médico, a composição quantitativa e qualitativa do medicamento, o número do lote atribuído pela farmácia, o prazo de validade, instruções para a correta utilização, as condições de conservação, a via de administração, preço e posologia.

## **7. Contabilidade e faturação**

### **7.1. Fim do dia**

No final do dia procede-se à impressão de um documento, com o auxílio do Sifarma 2000, com os valores diários das vendas. Esse documento é posteriormente comparado com os talões de multibanco desse dia e com a contabilidade das vendas do dia que o CashGuard

apresenta. Caso não haja concordância entre os documentos é emitida uma listagem detalhada das vendas para que se possa descobrir a origem das diferenças. Logo após a conferência os talões de multibanco e o dinheiro eram colocados num envelope e guardados no cofre.

## **7.2. Conferência de receituário**

Atualmente, e depois da introdução da receita inteiramente eletrónica, a conferência de receituário ficou bastante reduzida. Na Farmácia Moderna tanto as receitas eletrónicas (em papel) como as receitas manuais são conferidas pela diretora técnica com o auxílio do Sifarma.

Aquando da conferência das receitas é necessário verificar:

- Se a receita contém os dados do utente;
- Se está assinada pelo médico prescriptor;
- Se se encontra dentro do período de validade;
- Se está assinalada a exceção legal.

É também necessário confirmar no verso da receita:

- Se os medicamentos que foram prescritos foram os que foram dispensados (DCI, dosagem, quantidade e forma farmacêutica);
- Identificação correta dos organismos e portarias;
- Se está assinada pelo utente;
- Se possui o carimbo da farmácia, a assinatura do dispensador e a data da dispensa.

Para além dos aspetos mencionados acima é também necessário verificar se a receita não apresenta rasuras e caligrafias diferentes pois esses aspetos são considerados não conformidades. É fundamental a conferência destes pontos, uma vez que durante o atendimento, muitos destes pormenores passam despercebidos, e caso um destes pontos não esteja conforme a receita é devolvida e o Estado não paga o valor da comparticipação à farmácia.

É também essencial fazer a conferência do receituário para garantir a segurança do utente, pois caso se verifique que o medicamento, forma farmacêutica ou dosagem prescrita não corresponde à dispensada é necessário contactar de imediato o utente e atuar de forma a garantir a sua segurança.

Após a conferência do receituário as receitas são separadas e armazenadas pelos organismos e respetivos lotes. Cada lote completo é constituído por trinta receitas, cada receita está numerada de um a trinta e esta numeração é atribuída automaticamente pelo Sifarma consoante o organismo selecionado. Quando o lote se encontra completo procede-se à impressão do verbete. No verbete está o número da receita, o valor pago pelo utente e o valor da comparticipação. O preço total de cada receita impressa no verbete é comparado com o da receita do lote e se tudo estiver conforme o verbete é carimbado e anexado às receitas do lote.

As receitas eletrónicas sem papel não necessitam de ser conferidas, o processamento das mesmas é feito de forma automática, facilitando muito o trabalho do farmacêutico.

### **7.3. Receituário devolvido**

No início de cada mês é enviado à farmácia um resumo com os valores das irregularidades e respetivas justificações, assim como, os documentos com a possibilidade de correção. Seguidamente, são realizadas as correções necessárias para que estas receitas possam integrar a faturação do mês seguinte.

### **7.4. Processamento dos documentos relativos a psicotrópicos e estupefacientes**

Estes tipos de substâncias estão sujeitas a um regime especial, estando submetidas a um maior controlo legal por parte do Infarmed. Mensalmente é emitida ao Infarmed uma listagem com o registo das saídas de medicamentos, contendo substâncias estupefacientes ou psicotrópicas e também uma cópia das receitas manuais contendo este tipo de substâncias.

No final de cada mês a Alliance e a Plural, enviam em duplicado as requisições mensais dos MEP e benzodiazepinas que, posteriormente, a diretora técnica compara com a listagem de saída destes medicamentos.

Os registos de entradas e saídas dos MEP e benzodiazepinas têm de ser também arquivados pelo menos durante três anos. Anualmente, tem de ser enviado, ao Infarmed, o balanço MEP e benzodiazepinas.

Aquando da dispensa deste tipo de medicamentos, o sistema informático obriga ao preenchimento de um conjunto de dados, no qual consta o nome, data de nascimento, número e data de validade do cartão de cidadão, tanto do doente como do adquirente do medicamento (caso não seja a mesma pessoa). Após a dispensa é emitido comprovativo de dispensa destes medicamentos que é arquivado durante pelo menos três anos (22).

## **8. Formações e outras atividades**

Durante o meu estágio na Farmácia Comunitária tive oportunidade de assistir a uma formação sobre protetores solares de diferentes marcas como Avène®, A-DERMA® e DUCRAY®. Nesta formação pude contactar com as diferentes marcas e opções que existem no mercado e experimentar as diferentes texturas dos mais variados protetores solares.

Na parte final do estágio pude participar ativamente na realização de um rastreio cardiovascular que foi realizado em 135 Farmácias do Grupo maisfarmácia. O rastreio de avaliação do risco cardiovascular consistiu na realização de um inquérito, medição da pressão arterial, da glicémia, do colesterol total seguido do cálculo do risco cardiovascular com base na tabela SCORE. Após a avaliação desse risco foi feito um aconselhamento ao utente para

que adotasse estilos de vida mais saudáveis e que contribuíssem para a redução do risco cardiovascular tais como:

- A prática regular de exercício físico;
- Fazer uma alimentação mais à base de legumes e menos de carnes e alimentos processados;
- Redução do IMC e do perímetro abdominal;
- Manter o colesterol e glicemia controlados.

## 9. Conclusão

O estágio é uma componente essencial na formação de um futuro farmacêutico, pois é durante o estágio que contactamos com a realidade do dia a dia de uma Farmácia Comunitária. Durante o meu estágio pude constatar que o farmacêutico é um profissional em quem o doente confia plenamente e com quem mantém uma relação de proximidade. Senti que este estágio me enriqueceu não só enquanto futura farmacêutica, mas também enquanto pessoa.

## 10. Referências Bibliográficas

1. Farmacêutico News. A farmácia e a comunidade. Mar/Abr 2018.
2. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Altera o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, que estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina. Diário da República, 1ª série.
3. Lei n.º 25/2011, de 16 de junho que estabelece a obrigatoriedade da indicação do preço de venda ao público (PVP) na rotulagem dos medicamentos. Diário da República, 1ª série.
4. INFARMED I.P. Resumo das Características do Medicamento - Metanor®. 2013
5. Circular informativa n.º 0413-2018. Recolha voluntária do medicamento Metanor®, cápsula. 2018.
6. ValorMed. ValorMed, Sociedade Gestora de Resíduos e de Embalagens e Medicamentos, Lda. Disponível em: [www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5](http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5). Acedido a 28-05-2018
7. INFARMED I.P. Resumo das Características do Medicamento - Brisomax Diskus®. 2017
8. Farmacêutico News. Guia para o farmacêutico Doença Venosa Crónica. Mar/Abr 2018.
9. Maisfarmácia. Fluxograma pernas cansadas. 2017
10. Maisfarmácia. Fluxograma pernas cansadas. 2018
11. Farmácia Distribuição. Suplementos vitamínicos. Outubro 2017
12. Manual de Absorvit®. Absorvit® Smart Neuro. 2017

13. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento. Diário da República1.
14. DGV. Resumo das características do medicamento Pilusoft ®. 2010
15. INFARMED I.P. Dispositivos Médicos - Classificação e Fontes. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivosmedicos/classificacao-e-fronteiras>. Acedido a 01-06-2018.
16. Nestlé Health Science. Folheto RESOURCE® Alimentação básica adaptada, dificuldade em engolir.
17. Nestlé Health Science. Folheto RESOURCE® Alimentação básica adaptada, Oncologia.
18. Lactacyd®. Lactacyd® Antiséptico. Acedido a 14 de Maio de 2018. Disponível em: <http://www.lactacyd.pt/lactacyd/portfolio/lactacyd-pharma-antiseptico/>
19. Maisfarmácia. Fluxograma infeções urinárias. 2018
20. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril que regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados Diário da República, 1ª série.
21. Deliberação n.o 1500/2004, 7 de dezembro. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
22. INFARMED I.P. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2015

# Capítulo 3 - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

## 1. Introdução

O farmacêutico hospitalar desempenha um papel crucial na farmácia hospital integrando uma equipa multidisciplinar de saúde. O farmacêutico, está envolvido na aquisição, gestão, preparação e distribuição do medicamento, assim como em outras atividades. O presente relatório descreve aquela que foi a minha experiência nos serviços farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB), onde realizei o meu estágio. O estágio no CHCB foi realizado entre o dia 22 de janeiro e o dia 16 de março de 2018.

## 2. Setor de Aquisição e Logística

### 2.1. Seleção e Aquisição de Medicamentos

A seleção de medicamentos é da responsabilidade da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). No CHCB existe um guia farmacoterapêutico que contempla todos os medicamentos que estão prontamente disponíveis. A seleção dos medicamentos é efetuada por esta comissão tendo em conta as patologias a tratar, o custo-efetividade dos medicamentos e o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e este guia é atualizado anualmente.

A maioria das aquisições de medicamentos é feita através do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde, disponibilizado pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). Neste catálogo tem-se acesso a medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos. A aquisição de medicamentos no CHCB é realizada pelos SF juntamente com o SLH (serviço de logística hospitalar).

Os medicamentos são classificados em ABC, de acordo com o seu consumo e capital investido, sendo que a categoria A inclui um pequeno número de produtos, mas que é responsável por uma grande percentagem do valor total movimentado e a classe C é constituída por um elevado número de produtos, mas que representa apenas uma pequena percentagem do valor total movimentado. São estabelecidos pontos de encomenda mínimos e máximos para os medicamentos e a atualização destes pontos de encomenda faz-se mensalmente para a classe A e B e cerca de duas vezes por ano para a os da classe C.



Diariamente são elaborados os pedidos de compra ao SLH, estes pedidos são realizados para os medicamentos que se encontrem abaixo do ponto de encomenda. Posteriormente o SLH analisa o pedido, emite uma nota de encomenda e envia essa nota de encomenda para o fornecedor (1).

## **2.2. Receção e conferência de encomendas**

A conferência de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, previamente rececionados informaticamente pelo SLH, é feito num local independente e equipado com um balcão (onde se efetua a conferência dos produtos), prateleiras destinadas, exclusivamente, aos citotóxicos e um frigorífico. Este local é separado do armazém central e tem acesso direto ao exterior, facilitando assim as cargas e descargas. A conferência das encomendas é efetuada por um Técnico de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), afeto ao armazém e realiza-se, por norma, uma vez por dia, normalmente, à tarde. Todos os medicamentos termolábeis são armazenados no frigorífico da área de receção até à sua conferência. O funcionário do SLH dirige-se aos SF acompanhado das encomendas e das respetivas guias de receção. O TDT é responsável pela avaliação qualitativa e quantitativa dos produtos a rececionar, verificando lote, validade, DCI, dosagem, forma farmacêutica e integridade das embalagens. Caso esteja tudo conforme o TDT data, assina e carimba as guias de receção, sendo que uma das cópias fica arquivada nos SF e a outra volta para o SLH. Os hemoderivados, interferões e matérias primas têm de vir acompanhados pelo respetivo boletim de análise, caso isto não aconteça não poderão ser rececionados. Os medicamentos citotóxicos são rececionados de forma independente dos restantes e é necessário ter especial atenção à integridade das embalagens de forma a garantir que não ocorreram derrames. Este processo é feito com luvas e, caso ocorra um derrame, deve utilizar-se o kit de derrames de citotóxicos, que se encontra na sala de conferência de encomendas. Os medicamentos psicotrópicos são rececionados com a supervisão farmacêutica e para além dos guias de receção, devem ser acompanhados também do Anexo VII. Os medicamentos com prazo de validade inferior a 6 meses só podem ser rececionados com autorização do farmacêutico responsável pelo setor ou da Direção do Serviço, depois de estudada a viabilidade de consumo destes medicamentos. Durante o meu estágio tive oportunidade de auxiliar no processo da conferência das encomendas. O número de não conformidades durante a receção de encomendas constitui um indicador de qualidade deste setor (2).

## **2.3. Armazenamento**

Após a receção de medicamentos deve proceder-se ao seu armazenamento, de acordo com as boas práticas de Farmácia Hospitalar. Os medicamentos destinados ao sistema de distribuição individual que não venham devidamente identificados, devem ser rotulados nos SF. São elaborados rótulos e em cada um destes rótulos deve constar DCI, dose, forma farmacêutica, lote e prazo de validade. O armazém central do CHCB dispõe de um módulo de

armários rolantes que contêm os medicamentos ordenados por ordem alfabética do princípio ativo, por prazo de validade (princípio FEFO: *first expire-first out*) e por ordem crescente de dosagem. Os anestésicos, antibióticos, colírios, material de penso, tuberculostáticos, produtos para estomatologia, contraceptivos, leites pediátricos e hemoderivados, possuem um local próprio no armário encontrando-se separados dos restantes. Os medicamentos termolábeis, os injetáveis de grande volume, desinfetantes, matérias primas e os inflamáveis encontram-se em salas apropriadas, e no caso dos inflamáveis estas salas têm sistemas de segurança antifogo. Os citotóxicos estão arrumados em prateleiras invertidas para que, em caso de derrame, haja contenção dos citotóxicos. Existe também um armário destinado ao armazenamento de nutrição parentérica e entérica. Tanto os MEP como os medicamentos em ensaios clínicos encontram-se em cofres fechados à chave estando estes medicamentos submetidos a um controlo rigoroso (3).

### **2.3.1. Controlo de temperatura e humidade**

Durante o armazenamento são garantidas as condições de humidade e temperatura necessárias ao correto acondicionamento dos medicamentos.

No armazém central, a temperatura tem de ser inferior a 25°C e a humidade tem de estar abaixo dos 60%, devendo também existir proteção contra a luz solar direta. Para controlar estes parâmetros existem sensores em todas as salas e câmaras frigoríficas dos SF.

Semanalmente é registado, num documento próprio, o estado de conformidade da temperatura e humidade.

### **2.3.2. Controlo de stock**

A contagem física de stocks é feita diariamente para os medicamentos que estejam na classificação ABC, selecionados aleatoriamente pelo sistema informático, de forma a comparar o stock real com o stock informático. Estas contagens regulares visam a correção imediata de erros, e quaisquer não conformidades existentes são, posteriormente registadas num documento próprio para o efeito. Um dos indicadores de qualidade são as regularizações destas contagens. Às segundas-feiras é feita a contagem de stocks de nutrição entérica, insulinas, multidoses e medicamentos termolábeis, tanto do armazém 10 como do armazém 12. Às sextas-feiras só se efetuam contagens no armazém 10, dada a impossibilidade de as realizar no armazém 12. Durante o meu estágio colaborei nas contagens efetuadas neste setor.

### **2.3.3. Controlo de prazos de validade**

Mensalmente é feito o controlo dos prazos de validade dos medicamentos e produtos farmacêuticos do armazém 10. É impressa uma lista que contém todos os produtos cuja validade termina nos próximos 4 meses. Os medicamentos cujo prazo de validade termina nos quatro meses seguintes são identificados com uma etiqueta “validade reduzida”, devendo

estes ser os primeiros a ser utilizados. Todos os medicamentos cuja validade já expirou são transferidos para o armazém de quarentena (que corresponde a um armário localizado no armazém 10), enquanto aguardam por uma instrução quanto à sua devolução ou abate. É averiguada a possibilidade de trocar os medicamentos por outros com validades mais longas com outros hospitais ou com o próprio fornecedor. Os medicamentos ou produtos que foram aceites para crédito ou troca pelos fornecedores são transferidos para o armazém informático 202 e enviados para o SLH.

## **3. Distribuição dos medicamentos e Reposição de Stocks**

### **3.1. Distribuição Tradicional**

A distribuição tradicional de medicamentos é feita para os serviços requisitantes tendo em conta os níveis de medicamentos que foram anteriormente estabelecidos pelo farmacêutico responsável pela logística, pelo diretor do serviço clínico e pelo enfermeiro chefe do respetivo serviço. Estes pedidos são realizados, informaticamente, pelo enfermeiro-chefe. No CHCB, as requisições são efetuadas de acordo com o(s) dia(s) da semana que tenham sido atribuídos a cada um dos serviços, de qualquer forma, os serviços poderão fazer os pedidos noutro dia que não o calendarizado, no entanto, neste último caso, é o AO do respetivo serviço que se desloca à farmácia para levantamento do pedido. Os pedidos feitos até às 14h, são entregues no próprio dia, mas após essa hora, a entrega é feita no dia seguinte. Durante o meu estágio tive oportunidade de participar na preparação dos medicamentos e produtos requisitados por cada serviço, estes pedidos, depois de preparados, são conferidos por um TDT. O número de reclamações feitos pelos serviços derivados de qualquer tipo de erros nos pedidos constitui um indicador de qualidade deste setor (3).

### **3.2. Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados**

Em certas circunstâncias, a acessibilidade imediata ao medicamento necessita de ser garantida e este tipo de distribuição por níveis permite que cada serviço tenha acesso direto aos medicamentos de uso mais frequente sem que tenham de recorrer a pedidos informáticos, que naturalmente demorariam algum tempo para serem satisfeitos. Este sistema de distribuição tem um stock de medicamentos e produtos farmacêuticos predefinidos por níveis, estabelecido com base nas necessidades do serviço e no número de doentes. A reposição por níveis é realizada através da utilização de carros de armazenamento de medicamentos e de acordo com dias pré-estabelecidos. Estes carros possuem diversas gavetas identificadas com etiquetas com o nome do medicamento, com a dosagem, a forma farmacêutica e a quantidade definida. Para os serviços unidade de cuidados intensivos (UCI), Unidade de

Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC) e Urgência Pediátrica (UP) existem dois carros de reposição no serviço, assim, enquanto um carro está a ser repostado no armazém, o outro está a ser utilizado no serviço. Para os serviços de Neonatologia, Unidade de Cirurgia em Ambulatório (UCA) e Urgência Obstétrica (UO), existe apenas um carro de reposição que é preparado nos SF e retorna ao respetivo serviço no próprio dia. No decorrer do meu estágio participei na reposição de stocks destes carros assim como na verificação dos prazos de validade. Os produtos em falta eram registados através da leitura ótica do código de barras presente nas etiquetas e era gerado, automaticamente, um Guia de Consumo. Uma das vantagens desta distribuição relativamente à tradicional é que o stock é controlado exclusivamente pelo pessoal dos SF (3).

### **3.3. Sistemas de Distribuição Semiautomática: Pyxis™**

O Pyxis™ é um sistema de reposição semiautomático que, no CHCB, está presente nos serviços de Urgência Geral (UG), Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD), UP e no Bloco Operatório (BO). O stock existente em cada uma das Pyxis™ é previamente estabelecido pelo farmacêutico responsável pela logística, pelo enfermeiro chefe e pelo diretor do serviço de cada unidade. Deve assim existir um stock máximo, um stock mínimo e uma periodicidade de reposição deste sistema que deve ter em conta o perfil de consumo de cada unidade. Existe, no armazém central (armazém 10) um computador central que controla informaticamente todas as Pyxis™. Sempre que uma medicação é retirada deste sistema semiautomático é gerado um consumo e este consumo fica registado no sistema, assim, quando for atingido o stock mínimo de um determinado medicamento este passa a figurar na listagem de mínimos. A reposição para níveis máximos é realizada às segundas, quartas e sextas, na UCAD, na UG e na UP e às segundas e quintas no BO. A listagem dos produtos em falta é retirada do sistema informático e posteriormente os medicamentos são preparados. Durante o estágio tive oportunidade de preparar toda a medicação para a reposição destes sistemas que era posteriormente verificada por um TDT a fim de evitar a existência de erros. Aquando da reposição de stock no Pyxis™ de cada serviço, é efetuada a contagem física do stock e é também confirmado a validade com a apresentada no sistema. Periodicamente, e sempre que se justifique, deve ser emitida e analisada uma lista de discrepâncias para que possam ser justificadas. Mensalmente é emitida uma lista dos medicamentos existentes na Pyxis™ e cuja validade está a expirar. O TDT verifica se o(s) medicamento(s) em causa podem ser redirecionados para outro serviço, e só nesse caso, é efetuada a troca. Com a adoção desta medida evitam-se alguns desperdícios. No final de cada mês, os medicamentos cujo prazo de validade já expirou são retirados das estações e é efetuada uma transferência informática para o armazém 10. Após esta transferência procede-se ao registo de consumo do serviço da estação Pyxis™. Uma das grandes vantagens deste sistema de distribuição é que permite um controlo mais rigoroso do stock e das validades dos produtos e aqui ficam registadas todas as intervenções que são efetuadas (4).

### **3.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária**

O sistema de distribuição individual diária em dose unitária é um sistema que traz grandes vantagens permitindo conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes internados, racionalizar melhor a terapêutica, aumentar a segurança no circuito do medicamento, minimizar o tempo gasto pelos enfermeiros durante a preparação e administração da medicação, assim como permite diminuir o risco de interações medicamentosas. Nos SF do CHCB é preparada toda a medicação para os doentes que estão internados no Hospital Pêro da Covilhã, mas também para os doentes do Hospital do Fundão. A distribuição em dose unitária individual é cedida, recorrendo a módulos de gavetas e a caixas, para um período de 24 horas. Os serviços do CHCB são: Cirurgia I, Cirurgia II, Psiquiatria, UCI, UAVC, UCAD, Medicina I, Medicina II, Pneumologia, Especialidades Cirúrgicas, Pediatria, Gastrenterologia, Especialidades Médicas, Ortopedia, Ginecologia e Obstetrícia, Unidade Infeciologia, Medicina Paliativa, Medicina Interna/ Alcoologia (5).

#### **3.4.1. Validação da prescrição**

O circuito do medicamento começa com a prescrição médica eletrónica, efetuada pelo médico informaticamente. Esta prescrição pode também ser entregue em papel nos SF, ficando o farmacêutico responsável pela transcrição desta para o sistema informático, estas prescrições em papel aumentam, naturalmente, a probabilidade de ocorrência de erros e ocupam mais tempo aos farmacêuticos. Durante o estágio, pude observar a validação de prescrições efetuada por o farmacêutico, e onde se confirma se o medicamento, dose, posologia e via de administração estão corretas. A validação pelo farmacêutico permite detetar doses, vias de administração e posologias incorretas, possíveis duplicações, interações e/ou alergias que possam estar a ocorrer. O farmacêutico efetua também a validação da justificação das prescrições de antibióticos de uso restrito. Qualquer erro ou dúvida detetado na prescrição é esclarecido com o médico prescriptor e qualquer intervenção farmacêutica efetuada neste sentido é, posteriormente, registada numa base de dados própria para o efeito. Durante o meu estágio aprendi a calcular a quantidade de ampolas de medicamentos para perfusão que são necessárias enviar para um determinado serviço, tendo em conta a dose prescrita pelo médico, a dosagem de cada ampola disponível e o ritmo de perfusão. Confirmei, igualmente, se o medicamento necessitava de reconstituição e/ou diluição, verificando em que soluções podia ser diluído e por quanto tempo essa solução ficava estável (5).

#### **3.4.2. Preparação da medicação**

Após a validação da prescrição é gerado o perfil farmacoterapêutico de cada doente para cada um dos serviços de internamento. A distribuição individual diária por dose unitária é realizada por um TDT, que distribui a medicação pelas gavetas de cada doente para um período de 24h, esta distribuição é auxiliada por dois sistemas semiautomáticos o *Fast*

*Dispensing System* (FDS) e Kardex®. O mapa de distribuição é enviado tanto para a FDS como para o Kardex®. O Kardex® é um sistema de distribuição semiautomático onde se encontram os medicamentos com maior rotatividade e que é usado no auxílio da preparação da medicação, permitindo reduzir os erros e o tempo, melhorar a qualidade do trabalho e racionalizar os stocks. No Kardex® a preparação da medicação efetua-se por medicamento, e não por doente. Aquando do envio dos mapas de distribuição, o Kardex® emite um documento com os medicamentos que não constam do seu stock para que estes possam ser distribuídos, manualmente, pelas respetivas gavetas e caixas. O recarregamento deste equipamento é feito no final de cada dia. Outro sistema de distribuição usado para complementar toda a terapêutica do doente é a FDS. Na FDS são reembalados medicamentos orais sólidos que não sejam comercializados pela indústria nas dosagens prescritas (ou seja que requerem fracionamento prévio) e aqueles que são comercializados em embalagens múltiplas, sendo necessário reembalá-los individualmente. Não podem ser reembalados por este sistema medicamentos que sejam termolábeis ou fotossensíveis. Cada cassete da FDS encontra-se identificada com um código de barras relativo a um determinado medicamento, incluindo dosagem e laboratório. No momento em que se enviam os mapas de distribuição para a FDS os medicamentos necessários para cada serviço são reembalados e rotulados individualmente, por doente. Estes sistemas semiautomáticos são uma mais valia, pois para além de permitirem minimizar a probabilidade de ocorrência de erros permitem também minimizar o tempo gasto pelos profissionais. Nas cassetes preparadas pelos TDT, deve sempre constar o nome do doente, o número do processo, o nome do serviço, o número da cama e também a data de nascimento do doente. Estas gavetas têm várias divisórias: manhã, tarde, jantar e SOS sendo a medicação separada, respetivamente, por cada divisória. Os medicamentos de maior volume que não cabem nas gavetas, são enviados numa caixa à parte. As cassetes são preparadas para 24h, no entanto à sexta-feira prepara-se também a medicação para sábado e domingo (período de 72h), o mesmo acontece nos feriados em que a medicação é preparada no dia anterior (5).

### **3.4.3. Conferência da preparação**

Após a preparação da medicação na sala da dose unitária por um TDT, com o auxílio do AO, levam-se as cassetes para a sala de validação onde são conferidas pelos farmacêuticos. Esta é a última vez que a medicação vai ser revista antes de chegar ao doente sendo essencial a conferência pelo farmacêutico para detetar possíveis erros que ocorreram na etapa de preparação. Durante o meu estágio no CHCB, tive oportunidade de efetuar a conferência tanto das caixas como das cassetes, conferia as gavetas com a medicação de cada doente recorrendo ao perfil farmacoterapêutico anteriormente gerado. Depois da conferência, registava os erros num documento próprio para o registo das não-conformidades. A quantidade total de erros relativamente ao número total de gavetas conferidas por mês constitui um indicador de qualidade do CHCB, cujo objetivo é atingir mensalmente uma percentagem de erros inferior a 0,4%. No caso de o doente tomar certos medicamentos, como

por exemplo antineoplásicos, imunomoduladores os lotes têm de ser, obrigatoriamente, registados para se conseguir uma maior rastreabilidade destes medicamentos. Até se proceder ao envio das cassetes e das respetivas caixas para os serviços clínicos, qualquer alteração da medicação é efetuada pelo farmacêutico, garantindo assim que aquando do envio da medicação, esta se encontre o mais atualizada possível. No CHCB, após o envio das cassetes para os serviços, qualquer alteração da medicação que o médico faça, é assegurada a entrega nos serviços até às 19h. Durante o meu estágio colaborei na preparação destas alterações de medicação para, posteriormente, serem enviadas para os serviços (5).

#### **3.4.4. Entrega da medicação aos serviços**

A entrega da medicação aos serviços é efetuada por um AO segundo um horário pré-definido para cada serviço. No CHCB a monitorização do cumprimento do horário de entrega da medicação aos serviços constitui um indicador de qualidade deste setor. Os medicamentos termolábeis, devidamente identificados com os dados dos doentes a que se destinam, são retirados do frigorífico imediatamente antes da entrega e são transportados com um termoacumulador de modo a garantir boas condições de conservação (5).

#### **3.4.5. Pedidos urgentes**

Os pedidos urgentes são realizados pelo enfermeiro e só podem ser dispensados por um farmacêutico ou por um TDT, estes devem ser fornecidos de modo a assegurar a terapêutica até ao próximo envio da medicação. Existem horários estabelecidos para a entrega destes pedidos por um AO dos serviços farmacêuticos quatro vezes por dia: 9h30, 12h30, 16h e 17h30. Se os serviços necessitarem de medicação urgente fora desse horário podem enviar um AO do próprio serviço aos SFH para levantar a medicação. Os pedidos urgentes que são efetuados em horário noturno são satisfeitos de manhã e entregues às 9.30h. No caso destes pedidos noturnos serem de extrema urgência e que não possam esperar pelo dia seguinte para serem satisfeitos, o farmacêutico que se encontra de prevenção desloca-se à farmácia para os satisfazer. Todos os pedidos urgentes que são enviados ficam registados num documento que é assinado por quem cede a medicação e por quem recebe. Enquanto estagiária tive oportunidade de satisfazer pedidos diariamente sempre que havia uma requisição interna (5).

#### **3.4.6. Controlo de stock e validade no Setor de Dose Unitária**

O armazém afeto ao setor da dose unitária é o armazém 12, o stock de medicamentos deste armazém é constituído por toda a medicação existente na sala da dose unitária, no Kardex® e na FDS. A contagem física de stocks neste armazém é feita todas as manhãs juntamente com o armazém central. Os prazos de validade são revistos periodicamente sublinhando-se com um marcador fluorescente os medicamentos cuja validade é inferior a dois meses para que estes sejam utilizados prioritariamente. A monitorização do número de

regularizações efetuadas no armazém 12 e a monitorização do número de não conformidades no mesmo armazém (por exemplo: medicamentos arrumados na gaveta errada) constituem indicadores de qualidade do setor de dose unitária. A medicação que foi enviada para os serviços e que não chegou a ser administrada aos doentes é devolvida no dia seguinte ao armazém 12. As revertências são realizadas por um TDT no armazém 12 e é impresso um documento onde vêm registadas todas as revertências feitas por dia, documento esse que serve de apoio ao AO no momento da arrumação da medicação (5).

## **4. Farmácia clínica**

### **4.1. Acompanhamento da visita clínica**

O farmacêutico, que possui conhecimento especializado na área do medicamento, colabora com os médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde no tratamento dos doentes internados, sendo uma mais valia a sua integração nas equipas multidisciplinares. Um dos papéis do farmacêutico são as visitas clínicas que se realizam semanalmente aos serviços de Cirurgia I e II, Medicina I e II, UCI, Gastrenterologia, Pneumologia e UAVC. Nestas visitas os diversos profissionais de saúde que integram a equipa multidisciplinar reúnem-se para discutir o historial clínico do doente, rever o perfil farmacoterapêutico e elaborar planos de ação. Durante o meu estágio tive oportunidade de acompanhar as visitas clínicas dos serviços de Medicina II, Gastrenterologia, UAVC e UCI (5).

### **4.2. Farmacovigilância**

A farmacovigilância consiste num conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação de RAM com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade dessas reações com os medicamentos. Pretende-se assim com a farmacovigilância melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos. No CHCB existe um sistema de farmacovigilância ativa que tem como objetivo monitorizar os novos fármacos que foram introduzidos no guia farmacoterapêutico do hospital, assim como aqueles que por apresentarem um perfil de efeitos adversos e potencial de toxicidade, necessitam de monitorização adicional. Existe um impresso de farmacovigilância ativa, este impresso contém um campo referente aos dados do doente e campos relativos à informação do medicamento, nomeadamente o princípio ativo, nome comercial, posologia, dosagem e uma listagem de todas as reações adversas mencionadas no resumo das características do medicamento (RCM) do medicamento. Através deste impresso são recolhidas todas as informações nos respetivos serviços acerca de eventuais RAM que decorram da terapêutica (6).



### **4.3. Farmacocinética clínica**

A farmacocinética clínica permite estudar a evolução temporal das concentrações do fármaco no organismo podendo ser utilizada para atingir a concentração adequada no local de ação. O objetivo é a individualização posológica/ otimização dos tratamentos farmacológicos de modo a obter eficácia terapêutica máxima com a incidência mínima de efeitos secundários. No CHCB realiza-se a monitorização das concentrações séricas de três antibióticos: a gentamicina, a amicacina e a vancomicina apenas em administrações intravenosas. Para efetuar o estudo farmacocinético, o médico prescriptor contacta o farmacêutico e cede os dados necessários para a realização da monitorização. O farmacêutico recorre posteriormente a um programa informático *Pharmacokinetic System* (PKS) onde introduz os dados do doente, nomeadamente, peso, idade, altura, sexo, valor de creatinina, história de administração do fármaco e concentração sérica do fármaco. Este programa permite a determinação dos parâmetros farmacocinéticos individuais para que seja possível ajustar o regime posológico. Após estas determinações, o farmacêutico efetua uma proposta de posologia ao médico, tendo em conta as concentrações séricas no estado estacionário calculadas pelo programa. A monitorização da percentagem de propostas aceites pelos médicos constitui um indicador de qualidade desta área. Durante o estágio tive oportunidade de observar a realização da monitorização farmacocinética da amicacina. Após a monitorização o farmacêutico preenche um impresso onde coloca diversos dados obtidos do estudo farmacocinético (por exemplo, volume de distribuição, clearance e tempo de meia vida) e posologia proposta (6).

## **5. Setor Ambulatório**

### **5.1. Distribuição no ambulatório**

A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório traz inúmeras vantagens, pois além de permitir ao doente continuar o tratamento em ambiente familiar, permite também uma redução dos custos e riscos relacionados com o internamento hospitalar. A dispensa efetuada em regime ambulatório possibilita uma maior vigilância e controlo de determinados tratamentos, em que é fundamental assegurar a adesão à terapêutica ou em que os efeitos secundários são graves, para além disso, as participações de determinados medicamentos só são 100% se forem dispensados pelos SF hospitalares. Os SF devem estar localizados numa zona de fácil acesso ao exterior para fazer a receção e dispensa dos medicamentos. É fundamental existir uma área específica para o atendimento a fim de ser garantida a iluminação, temperatura, humidade e privacidade adequadas à conservação do medicamento, proporcionando o bem-estar do funcionário e do utente. A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório efetua-se a doentes provenientes do hospital de dia, das consultas

externas e do internamento no momento da alta e também a doentes atendidos no serviço de urgência do CHCB (7, 8).

No setor ambulatorio, efetua-se a dispensa gratuita de medicamentos que têm enquadramento legal e que são financiados pelo SNS para determinado tipo de doenças, como a insuficiência renal, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Esclerose Múltipla, Artrite Reumatoide, espondilite anquilosante, entre outras. Neste setor são também cedidos medicamentos que não têm enquadramento legal, mas que são autorizados pelo Conselho de Administração (CA) como acontece, por exemplo, com os medicamentos oncológicos, mas neste caso os custos são suportados pelo hospital (8).

Os SF também dispensam medicamentos em caso de rutura de stock nas farmácias comunitárias da região (neste caso o doente tem de apresentar um comprovativo carimbado por pelo menos 3 farmácias comunitárias locais), e no CHCB é ainda permitida a dispensa de medicamentos a doentes com carência económica (9).

## **5.2. Dispensa no setor ambulatorio**

No primeiro ato de dispensa deve ser sempre o doente a dirigir-se à farmácia para o podermos aconselhar devidamente e garantir que a informação sobre o tratamento é transmitida à pessoa à qual foi prescrito, no entanto, nas dispensas seguintes poderá ser o próprio doente ou o seu cuidador a levantar a medicação. No caso de ser o cuidador a levantar a medicação, este deve fazer-se acompanhar não só da sua própria identificação, mas também da do doente. Em qualquer das circunstâncias, fica sempre registado no campo das observações quem levantou a medicação. Na primeira dispensa, o doente, tem de assinar o termo de responsabilidade onde se compromete a acondicionar e administrar corretamente a medicação, este termo de responsabilidade fica arquivado nos SF durante 3 anos. Nesta primeira dispensa, e para terapêuticas de valor económico elevado, é também cedido ao doente o custo da medicação, esta informação tem como principal objetivo consciencializar o doente de que se trata de terapias muito dispendiosas pelo que deverá armazenar, corretamente, o medicamento e aderir à terapêutica (8).

Para que o farmacêutico proceda à dispensa do medicamento primeiro é necessário que este valide a prescrição médica eletrónica. As prescrições chegam ao setor ambulatorio sob a forma informatizada o que diminui a ocorrência de erros. O farmacêutico após a validação da prescrição confirma o enquadramento legal em que está inserida a medicação (se for o caso), procede ao cálculo do número de unidades a dispensar e efetua a dispensa do medicamento por lote. A dispensa por lote permite não só a diminuição de erros associados à dispensa, assim como uma melhor rastreabilidade, no caso de ocorrer alguma reação adversa ou outro problema relacionado com o medicamento, em que seja necessária, por exemplo, a recolha de um lote. No CHCB existe um dispensador automático (Consis®) que permite não só reduzir os erros associados à dispensa, mas também o tempo de dispensa. Toda a informação importante acerca dos medicamentos é transmitida verbalmente sendo, posteriormente, reforçada sob a forma de folhetos informativos (dados apenas na primeira dispensa).

Habitualmente, são colocados no saco da medicação pictogramas para ajudar o doente não só a tomar a sua medicação corretamente e no momento certo, mas também a conservá-la adequadamente. Geralmente, no setor ambulatório e de acordo com a Circular Normativa do INFARMED efetuam-se dispensas parcelares, ou seja, dispensas para apenas 1 mês, estas dispensas permitem por um lado reduzir o desperdício (caso o doente altere a terapia) e por outro permitem ao farmacêutico perceber se o doente está a aderir à terapêutica, e caso não esteja, sinalizar essa situação ao médico. Caso a data da próxima consulta seja num período inferior a 1 mês a medicação deverá ser cedida apenas até à data da consulta. Em alguns casos, é permitida a dispensa para um período superior a 1 mês é o caso dos anticoncecionais (cedidos para 3 meses) e dos antirretrovíricos. A dispensa de antirretrovíricos para 2 meses é efetuada de acordo com o Despacho n.º 13447/B/2015, que determina a dispensa até um período máximo de 3 meses, esta dispensa para 2 ou 3 meses só pode ser efetuada após indicação médica e aprovação do CA (8). Dada a impossibilidade de a medicação ser enviada por correio (por não poderem ser garantidas as corretas condições de armazenamento), os doentes que residem a mais de 25 km do hospital e tenham recebido uma carta registada por parte do INFARMED, poderão receber medicação no máximo para 3 meses. No entanto, não se enquadram neste aspeto as terapêuticas de valor económico mais elevado, neste caso a cedência é sempre para 1 mês.

No CHCB existe um Protocolo de Dispensa em Proximidade com o Hospital do Porto para cedência de Tafamidis, este medicamento é guardado no armário dos MEP do armazém 20 e não está incluído no stock hospitalar. Este protocolo que se estabeleceu evita que o doente se desloque ao Porto apenas para levantar esta medicação. O Tafamidis é utilizado no tratamento da paramiloidose conhecida como “doença do pezinho”.

### **5.3. Controlo de stock no setor ambulatório**

A monitorização do número de regularizações efetuadas no armazém 20 constitui, no CHCB, um objetivo de qualidade, e estas regularizações não devem ultrapassar os 3% mensalmente, assim, a contagem de stock do armazém 20 é feita no final de todas as semanas. Muitas vezes as irregularidades são devidas a erros de transferências ou de stock informático da Consis® que são verificadas através da contagem física da Consis® e do armazém 20. Qualquer discrepância ao stock, após deteção do erro, é corrigida assim que possível, informaticamente.

O controlo de prazos de validade dos medicamentos é efetuado mensalmente no setor ambulatório tendo como objetivo identificar os medicamentos cujo prazo de validade irá terminar nos 4 meses seguintes e identificar esses medicamentos com uma etiqueta de “Validade Reduzida” para que possam ser cedidos em primeiro lugar e assim diminuir o desperdício.

## **5.4. Seguimento dos doentes no setor ambulatório**

No CHCB efetua-se seguimento farmacoterapêutico para alguns doentes, este seguimento consiste no preenchimento diário de um documento Excel onde são registadas as datas de cedência de determinada medicação para cada doente. Este seguimento farmacoterapêutico faz-se sobretudo para medicamentos dispendiosos e para tratamentos em que a adesão tenha de ser rigorosa tendo como principal finalidade facilitar a avaliação da compliance dos doentes, permitindo também uma melhor gestão de stock. No decorrer do estágio tive oportunidade de atualizar, diariamente, este documento.

No CHCB realiza-se também farmacovigilância ativa que se faz para medicamentos que estão sujeitos a monitorização adicional, mas também para outras terapias como é o caso da talidomida. Durante o meu estágio tive oportunidade de colaborar na dispensa de talidomida onde efetuamos farmacovigilância ativa, questionando o doente sobre a existência de algum efeito secundário, dos que estão descritos no RCM deste medicamento, e sobre medicação concomitantemente para posterior investigação de interações.

## **5.5. Medicamentos Biológicos**

A dispensa de medicamentos biológicos encontra-se ao abrigo da Portaria 48/2016, 22 de março, onde é referido que os doentes podem levantar a medicação nos hospitais do SNS desde que o centro prescritor esteja registado no site da Direção Geral de Saúde (DGS) e a dispensa do medicamento seja registada num local específico para o efeito (10). O farmacêutico valida a receita que terá que ter sempre citada a Portaria 48/2016, 22 de março e regista a medicação cedida, lote, data de cedência, o número do episódio, quem levantou e a respetiva assinatura e a receita fica arquivada nos SF ou no caso de serem receitas externas são enviadas para o serviço financeiro para faturação. Caso o doente não possa levantar toda a medicação prescrita, a prescrição fica arquivada nos SF hospitalares até que seja dispensada. No CHCB a monitorização do envio mensal do mapa de registo de medicamentos biológicos ao Infarmed constitui um indicador de qualidade. No decorrer do estágio tive oportunidade de validar os dados relativos à dispensa de medicamentos biológicos efetuadas, que foram, posteriormente, enviadas ao Infarmed.

## **5.6. Medicamentos sujeitos a circuito especial**

### **5.6.1. Medicamentos hemoderivados**

Os medicamentos hemoderivados são medicamentos derivados do plasma humano que se encontram sujeitos a um circuito especial. É necessário identificar e registar estes medicamentos para que seja mais facilmente detetável uma eventual relação de causalidade entre a administração destes medicamentos e o aparecimento de uma doença infecciosa transmissível pelo sangue.

Estes medicamentos encontram-se ao abrigo do Despacho n.º 10286/2017 que já foi aprovado, mas que ainda não se encontra em vigor no CHCB, pois ainda não houve as adaptações necessárias do sistema informático, no entanto, este despacho só se tornou obrigatório a partir de 1 de julho de 2018 (11). Assim, o registo do circuito de requisição e distribuição de medicamentos derivados do plasma rege-se ainda pelo Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro.

Para registo de requisição e dispensa de medicamentos hemoderivados existe um impresso específico para o efeito (Modelo n.º 1804, exclusivo da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S. A.). Este impresso é constituído por duas vias, a “Via Farmácia” (que é autocopiativa) e a “Via Serviço”. O impresso “Via Farmácia” é constituído por 3 quadros (A, B, C) enquanto a “Via serviço” é constituído por 4 quadros (A, B, C, D). O circuito do medicamento começa com uma prescrição médica efetuada através do correto preenchimento do impresso. No quadro A é colocada a identificação do médico e uma etiqueta com a identificação do doente e no quadro B é colocado o nome do hemoderivado requisitado e a justificação clínica. O farmacêutico após validar a informação do quadro A e B calcula o número de embalagens que vão ser necessárias, com base na dose prescrita e na duração do tratamento, e procede ao preenchimento do quadro C. Neste quadro C é colocado o número sequencial de distribuição dos hemoderivados, o(s) medicamento(s) a dispensar, a quantidade, o(s) lotes, o laboratório fornecedor, e o número de certificado do INFARMED associado ao respetivo lote. Antes da dispensa, o farmacêutico coloca as etiquetas com a identificação do doente nas embalagens de cada um do(s) medicamento(s) para garantir que o medicamento é administrado ao doente correto. Após a dispensa, procede-se à imputação informática do medicamento hemoderivado e coloca-se esse código de imputação na “Via farmácia”, esta dispensa será depois conferida no dia seguinte. Durante o meu estágio efetuei a dispensa de hemoderivados para os serviços, imputação destes no sistema informático, assim como conferi as dispensas efetuadas no dia anterior. No caso do medicamento hemoderivado ser dispensado a um doente em regime de ambulatório tanto a “Via farmácia” como a “Via serviço” ficam arquivadas na farmácia, no caso de a dispensa ser para um serviço clínico a “Via da farmácia” fica arquivada nos SF e a “Via serviço” segue conjuntamente com o medicamento hemoderivado onde, posteriormente, o enfermeiro procede ao preenchimento do quadro D onde regista todas as administrações feitas. Os medicamentos que não são usados têm de ser, obrigatoriamente, devolvidos à farmácia no prazo de 24h e no quadro D da “via do serviço” deve constar o registo da devolução referindo as quantidades devolvidas. O farmacêutico dá início ao registo da devolução anotando na “via farmácia” o número de unidades devolvidas e o número de registo da devolução (12).

O fecho do circuito dos hemoderivados é também um papel do farmacêutico e este procedimento tem como objetivo confirmar se o medicamento foi administrado ao doente correto e se a administração ficou devidamente registada no impresso próprio. Assim, durante este procedimento o farmacêutico seleciona, aleatoriamente, determinados serviços mais críticos e vai verificar o correto preenchimento do Quadro D da “Via Serviço”. No CHCB o

fecho de 30 ciclos, trimestralmente, constitui um objetivo de qualidade. Durante o meu estágio colaborei no encerramento deste circuito.

### **5.6.2. Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes**

Os MEP são medicamentos que estão sujeitos a um circuito especial e a sua regulação e utilização encontra-se ao abrigo do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Por se tratarem de substâncias com um elevado potencial de abuso é necessário garantir a rastreabilidade do circuito deste tipo de medicamentos a fim de evitar o seu uso ilícito. No CHCB este tipo de medicamentos encontra-se armazenado em cofres com dupla fechadura no armazém central e no armazém 20 da farmácia, mas também nos serviços clínicos. Nos serviços clínicos existe um stock de MEP, previamente acordado entre os SF e o enfermeiro chefe do serviço clínico, e definido consoante o perfil de consumo e o número de camas desses serviços. Este stock é passível de ser alterado, conforme as necessidades do serviço. Os serviços clínicos poderão necessitar, pontualmente, de um medicamento que não foi previamente acordado com SF por não ser habitualmente necessário nesse serviço, neste caso faz-se uma constituição temporária de stock. Na UCAD, na UG, no BO, e na UP, os MEP não estão armazenados em cofres, mas sim nas estações Pyxis™ que constituem armazéns avançados. Estes armazéns avançados apresentam uma grande vantagem em relação aos tradicionais cofres pois aqui ficam todos os registos do medicamento retirado, do nome do doente a quem foi administrado, a quantidade retirada e quem retirou, facilitando o processo de rastreabilidade para estes medicamentos. A requisição e dispensa dos MEP entre os serviços clínicos e os SF são registadas num livro próprio denominado “Anexo X” que é autocopiativo. Os serviços clínicos têm o seu próprio livro para o registo do circuito dos MEP e cada serviço clínico recorre ao seu stock para efetuar a administração do medicamento ao doente.

A reposição do medicamento é efetuada através do correto preenchimento do “Anexo X” e a dispensa só é efetuada se este “Anexo X” estiver devidamente preenchido. Cada requisição só pode conter uma substância ativa sendo que poderão ser registados os vários doentes a quem foi administrado o medicamento. Após a validação da requisição, esta tem de ser assinada tanto pelo farmacêutico como por quem recebe o MEP. O(s) lote(s) do(s) medicamento(s) são registados no impresso original e é este impresso que é arquivado nos SF, o duplicado permanece no livro de requisições que acompanha o AO para o serviço clínico. Após o processo de dispensa efetua-se a imputação informática do MEP que é conferida no dia seguinte à dispensa. O secretariado dos SF regista todos os movimentos dos MEP efetuados e envia esse documento trimestralmente para o Infarmed. Nos serviços clínicos em que há Pyxis™, o “Anexo 10” é substituído por listagens impressas do sistema informático.

Semanalmente, é feita a conferência dos stocks de MEP existentes no armazém 10 e 20 essa contagem é efetuada por um farmacêutico e por um assistente técnico.

Mensalmente, os farmacêuticos da área do ambulatório deslocam-se aos SC para procederem à contagem dos MEP e à verificação de prazos de validade, assim, os MEP que

possuem prazos de validade mais curto são redirecionados para serviços de maior rotatividade para se conseguir diminuir o desperdício (13).

No CHCB a monitorização do controlo mensal de estupefacientes nos serviços clínicos e a monitorização do número de não conformidades na contagem de estupefacientes constituem indicadores de qualidade deste setor. Durante o meu estágio tive oportunidade de colaborar na reposição de MEP nas Pyxis™ dos serviços assim como na contagem semanal destes.

## **6. Setor da farmacotecnia**

A farmacotecnia é o setor da Farmácia Hospitalar responsável pela preparação de ciclos de quimioterapia, nutrição parentérica e medicamentos manipulados (fórmulas magistrais e oficinais). No CHCB o setor da farmacotecnia está dividido em cinco áreas, distribuídas por três espaços físicos distintos, a este setor estão afetos dois farmacêuticos e um TDT que é responsável pela preparação de manipulados e pela área da reembalagem.

### **6.1. Preparação de Medicamentos Citotóxicos e Biológicos**

A preparação de citotóxicos é feita num sistema modular de preparação de citotóxicos (SMPC) que é destinado, exclusivamente, para o efeito. Este sistema está equipado com uma câmara de fluxo de ar laminar vertical classe II tipo B, que garante a proteção do preparador e do medicamento. Nesta câmara o ar é expulso para o exterior do edifício, não havendo recirculação do fluxo de ar interno. A câmara tem dois filtros HEPA, um que filtra o ar que entra na zona de trabalho, e outro que filtra o ar que é expulso para o exterior. Durante o meu estágio tive oportunidade de observar a substituição destes filtros, sendo que esta substituição é feita em função da contaminação e frequência de trabalho. Este sistema modular tem uma sala limpa de preparação, onde se efetua a preparação dos citotóxicos, e uma pré-sala, onde o manipulador se desinfeta e equipa devidamente com touca, bata, máscara bico de pato P2 ou P3, luvas e proteção para os pés. Antes da utilização da câmara deve proceder-se, diariamente, à verificação da temperatura e pressão registando-se sempre os valores. Neste sistema o valor de temperatura deve ser  $<25^{\circ}\text{C}$  e pressão na pré-sala/sala de preparação de citotóxicos deve ser  $>1\text{ mmH}_2\text{O}/ <0\text{ mmH}_2\text{O}$ . Esta diferença de pressões entre a pré-sala e a sala limpa é fundamental para impedir a saída de partículas nocivas da sala de preparação de citotóxicos para a pré-sala e para o exterior. Durante o meu estágio, colaborei no registo diário das pressões e da temperatura. Este sistema é ligado 30 minutos antes da sua utilização, para estabilizar os valores de pressão e temperatura, e são desligados 15 a 20 minutos após a conclusão da sua utilização, para garantir que todas as partículas do ar foram filtradas.

O circuito de preparação de citotóxicos tem início com a prescrição médica eletrónica de um protocolo de quimioterapia que é enviado para os SF. O doente é encaminhado para a enfermaria, onde lhe irá ser administrada a quimioterapia. O farmacêutico valida a prescrição

após lhe ser dada a informação, por parte do enfermeiro, que a medicação já pode ser preparada. A validação é feita tendo em conta a altura do doente, o peso, a área de superfície corporal, e outros parâmetros como o sexo, a idade, e valor de creatinina sérica. No caso da Carboplatina, por ser um fármaco cujos efeitos adversos dependem consideravelmente da taxa de filtração glomerular de cada indivíduo o cálculo da dose é feito através da área sob a curva (AUC). A validação da fórmula de cálculo das doses é feita todas as semanas por um farmacêutico.

O farmacêutico valida o protocolo dos doentes e confirma todas as dosagens. Os protocolos de quimioterapia, além do regime terapêutico dos fármacos citotóxicos, incluem ainda toda a pré-medicação inerente ao respetivo protocolo. Esta pré-medicação contém geralmente medicamentos antieméticos, antidiarreicos, anti-histamínicos e corticosteroides, e é preparada e enviada juntamente com os citotóxicos. Durante o meu estágio tive oportunidade de preparar, diariamente, a pré-medicação inerente a cada protocolo de quimioterapia.

Depois da validação da prescrição médica, o farmacêutico imprime esta prescrição em duplicado, de forma a que a enfermaria fique também com uma cópia. O farmacêutico procede ao registo de todos os lotes dos medicamentos e dispositivos médicos que irá utilizar para a preparação do citotóxico. Os rótulos referentes a cada medicamento antineoplásico são também impressos de forma a que cada medicamento vá devidamente identificado nomeadamente com nome, idade/data de nascimento e/ou número do processo clínico do doente, constituição do medicamento, dose e volume, via de administração, duração do tratamento, velocidade de perfusão, hora da preparação e identificação “citotóxico” sublinhada a amarelo especificidades de conservação, estes rótulos são validados e assinados pelo farmacêutico. Seguidamente, todo o material necessário à preparação do citotóxico é colocado no *transfer* da sala de preparação, este *transfer* é um compartimento que permite a transferência de material entre a sala de preparação e a sala principal de modo a evitar perturbações no fluxo de ar da sala de preparação.

Durante o meu estágio tive oportunidade de preparar o citotóxico mitomicina em circuito fechado, sob supervisão do farmacêutico.

Após a preparação de citotóxicos e antes de os enviar para o hospital de dia procede-se à colocação do rotulo conforme se trate de um citotóxico vesicante, irritante, citotóxico neutro/não agressivo. A colocação desta sinalética visa reduzir os erros associados ao extravasamento deste tipo de medicamentos injetáveis.

Os citotóxicos são enviados em sacos individualizados para cada doente e com um exemplar da prescrição no interior de maneira a identificar a quem se destina. Este primeiro saco é colocado num segundo saco que é utilizado para indicar o transporte de medicamentos citotóxicos. O transporte destes medicamentos é feito por um AO dentro de um termo com termorregulador e é acompanhado de uma folha onde se regista a hora de confirmação da prescrição de cada doente e a hora de receção da mesma no Hospital de Dia. O tempo de entrega das preparações constitui um objetivo de qualidade deste setor não devendo este ser



superior a duas horas. Estes valores são registados num documento próprio para o efeito e no final do mês a percentagem de preparações com tempo de entrega superior a duas horas não deve exceder os 3% relativamente ao número de preparações totais de um determinado dia.

Ao final do dia são imputados todos os medicamentos e produtos farmacêuticos utilizados na preparação da medicação. As imputações são efetuadas, individualmente, para cada doente e confirmadas, comparando o número de saídas de cada medicamento e o número de embalagens que foram abertas. Esta confirmação é muito importante, pois nem sempre se gasta uma ampola de um citotóxico com um doente, e esta pode ser reaproveitada para preparar a medicação de outro doente conseguindo-se assim reduzir, significativamente, o desperdício e poupar recursos. Neste caso, em que há um reaproveitamento de citotóxicos é preenchido um documento onde ficam registadas as porções de medicamento que ainda restam e que se mantêm estáveis durante 24 horas, e que por isso podem ser reaproveitadas no dia seguinte. Caso haja reaproveitamento, imputa-se uma ampola parcialmente para cada doente de forma a corresponder ao que realmente foi feito e mantendo o stock no armazém 13 correto. No final do dia é assinado o Registo de Preparação de Citotóxicos pelos farmacêuticos afetos à área da farmacotecnia. Este registo, onde constam todos os antineoplásicos preparados nos SF nesse dia, é validado pelo farmacêutico e arquivado nos SF.

Nesta área é importante que exista uma certa rotatividade entre os farmacêuticos para que não estejam, permanentemente, expostos a estes compostos. No caso de eventual derrame de um citotóxico todo o material utilizado no processo de limpeza está organizado e guardado num *kit* próprio. Existem vários *kits* espalhados pela farmácia de modo que, em caso de acidente, se possa atuar de imediato. O *kit* é composto por uma bata impermeável, um par de luvas, uma touca, uma máscara de proteção do tipo P3, uns óculos de plástico rígidos protetores, um par de protetores de sapatos, um contentor amarelo destinado a resíduos cortantes, um rolo de fita adesiva, um saco do lixo vermelho, compressas e resguardos absorventes descartáveis, uma pinça e uma pá, detergente alcalino e solução de irrigação de cloreto de sódio a 0,9% (14).

## **6.2. Preparação de Nutrição Parentérica**

A nutrição parentérica é essencial nos doentes que são incapazes de satisfazerem as suas necessidades nutricionais por via digestiva uma vez que garante o aporte total ou parcial de macro e micronutrientes por via intravenosa. No CHCB a preparação destas bolsas é realizada nos SF.

A preparação destas bolsas é feita num sistema modular de salas limpas semelhante à sala onde são preparados os citotóxicos, no entanto, tem algumas diferenças a nível da pressão na antecâmara e na câmara de fluxo laminar. Esta sala de preparação encontra-se equipada com uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal, que permite apenas a proteção microbiológica do produto. A temperatura ideal desta sala deve ser de  $21^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$  e tanto a pré-sala como a sala limpa possuem pressão positiva com valores compreendidos entre 1 e 2 mmH<sub>2</sub>O e entre 3 e 4 mmH<sub>2</sub>O, respetivamente. Estas diferenças de pressões impedem a

entrada de partículas e/ou microrganismos para o interior das câmaras, impedindo a contaminação das bolsas.

A prescrição de nutrição parentérica é feita informaticamente pelo médico. O farmacêutico valida a prescrição e após a validação este procede à transcrição da prescrição. Aquando da validação da prescrição, o farmacêutico regista a altura e o peso do doente, se se trata de um doente pediátrico ou adulto e a via de administração. Seguidamente procede-se à preparação da bolsa de nutrição parentérica. Cada bolsa tem um tipo de preparação diferente e deve seguir-se as recomendações dos fabricantes. A câmara de fluxo laminar é ligada 30 minutos antes do início de qualquer preparação. Os lotes de cada bolsa são registados informaticamente para no caso de ocorrer um problema seja mais fácil rastrear. São também impressos rótulos onde consta a composição da bolsa, identificação do doente, tempo de preparação, data e hora de preparação e assinatura do farmacêutico. Após a preparação da bolsa avalia-se o aspeto da bolsa, ou seja, verifica-se a ausência de partículas, a ausência de precipitação, de separação de fases e a integridade física da embalagem. Depois desta avaliação a preparação é considerada conforme ou não conforme. Durante o meu estágio tive oportunidade de preparar várias bolsas de nutrição parentérica (15).

### **6.3. Controlo Microbiológico**

Os controlos microbiológicos são realizados tanto na sala de preparação de citotóxicos como na sala de preparação de nutrição parentérica. Existem vários tipos de controlo microbiológico: controlo do ar ativo, controlo de superfícies, controlo das dedadas das luvas e controlo do produto. Estes controlos são realizados semanalmente para a deteção de precoce de possíveis contaminações.

Para o controlo do ar ativo são colocadas placas de cultura abertas na câmara de fluxo laminar e na sala limpa que são deixadas abertas, sendo também feitos controlos negativos para estas placas, estas placas são, posteriormente, enviadas para análise. Durante o meu estágio tive oportunidade de observar a realização deste tipo de controlo microbiológico.

Quanto ao controlo de superfícies das câmaras de fluxo horizontal e vertical este efetua-se passando a zaragatoas (embebidas em meio de cultura) na área de trabalho.

São também efetuados os controlos das dedadas das luvas, estes controlos consistem em pressionar os dedos da mão numa placa de gelose de sangue e averiguar se ocorre crescimento de microrganismos. Tive também oportunidade, durante o meu estágio, de observar a realização destes controlos.

Para além destes, os controlos dos produtos também são efetuados. Para o controlo dos citotóxicos, semanalmente, são feitas as análises em 2,5mL de soro fisiológico e 2,5mL de água própria para injetáveis. No caso das bolsas parentéricas, semanalmente, são retiradas duas amostras de 5 mL de uma das bolsas preparadas. Estas amostras são, posteriormente, enviadas para análise para verificar a presença de fungos e/ou de bactérias. Durante o meu estágio, realizei o controlo numa bolsa de nutrição parentérica que preparei.

## **6.4. Preparação de manipulados**

Nos SF do CHCB existe um espaço designado Laboratório de Farmacotecnia, onde se efetua a preparação de manipulados. Estes manipulados podem ser feitos pelo farmacêutico ou por um TDT com formação e experiência adequada segundo as Boas Práticas definidas pela Portaria nº594/2004. Para evitar potenciais efeitos adversos e para garantir a segurança da saúde do doente os materiais de uso interno e os materiais de uso externo estão separados e nunca são misturados isto porque os agentes de uso externo têm, em geral, uma maior toxicidade do que os de uso interno.

Os medicamentos manipulados poderão ser solicitados pelo médico, mediante uma prescrição médica, pedidos por um serviço clínico ou feitos através de uma requisição de outro setor dos SF. Antes da preparação, deve ser verificado se as condições da área de trabalho são adequadas, se as matérias primas estão todas disponíveis e em boas condições de utilização e se a documentação necessária à preparação está disponível.

As fichas de preparação têm de ser preenchidas com todos os dados necessários para garantir a rastreabilidade dos constituintes do manipulado. Todo o processo é descrito na ficha de preparação e as características do manipulado (por exemplo: cor, cheiro, aspeto, pH) são avaliadas para garantir que este se encontra conforme. Durante o meu estágio colaborei na preparação de dois manipulados para o serviço de ginecologia: Solução aquosa de Iodo a 5% (Solução de lugol) e Solução aquosa de ácido acético a 3%. Posteriormente, à preparação procede-se à rotulagem do manipulado, uma das cópias do rotulo é colocada na embalagem do manipulado enquanto a outra cópia é anexada à ficha de preparação, que fica arquivada nos SF. Os manipulados são identificados com pictogramas representativos do grau de toxicidade respetivo. Segundo o ponto 1.1 do Anexo II da Portaria nº 594/2004 de 2 de julho, todos os passos de preparação dos manipulados são validados por um farmacêutico confirmando se estes se encontram ou não conforme. Em caso de não conformidade, essa informação é registada e a razão para tal ter acontecido também. O número de não conformidades por mês em comparação com o total de preparações efetuadas constitui indicador de qualidade deste setor (16).

## **6.5. Produção de Água Purificada**

A água purificada é sujeita a processos de purificação para que se possa utilizar em produtos de aplicação farmacêutica. Nos SF do CHCB existe um purificador de água, esta água é controlada microbiologicamente de seis em seis meses. Antes de retirar água deste purificador deve verificar-se sempre a bateria do purificador e a condutividade da água. É registado num documento próprio o volume que foi preparado, a assinatura de quem preparou e a data e hora de preparação, este impresso é seguidamente arquivado nos SF. No decorrer do meu estágio tive oportunidade, durante a preparação de um manipulado, de retirar água deste aparelho (16).

## **6.6. Reembalagem e Fast Dispensing System (FDS)**

A área de farmacotecnia é responsável pela reembalagem de comprimidos e cápsulas que posteriormente irão ser distribuídos em dose unitária individual e em regime ambulatorio aos doentes. Estes medicamentos têm de ser corretamente embalados e rotulados para assim assegurar a correta conservação e identificação destes. O embalamento deve garantir estanquicidade, proteção mecânica, proteção da luz e do ar.

Os medicamentos que não são comercializados pela indústria farmacêutica em determinadas doses necessitam de ser fracionados em  $\frac{1}{4}$  ou  $\frac{1}{2}$  e, posteriormente, reembalados para garantir que chega a dose certa ao doente. No CHCB é utilizado um sistema automático, a FDS. Este sistema apenas permite o reembalamento de formas farmacêuticas orais solidas (comprimidos e cápsulas) sendo que os medicamentos fotossensíveis não poderão ser reembalados por este sistema. Os medicamentos fotossensíveis e citotóxicos são reembalados numa máquina semiautomática de reembalagem por motivos de higiene e segurança. Existe uma área de desblisteramento e fracionamento, uma área de reembalados não conferidos e uma de reembalados conferidos. Os medicamentos repostos na FDS têm cassetes próprias calibradas especificamente para a sua dosagem e laboratório. Todas as informações como DCI, dosagem, laboratório, número de lote, validade da embalagem e validade após inserção na FDS são registadas informaticamente, impressas e validadas por um farmacêutico. O farmacêutico certifica-se que os medicamentos nas mangas se encontram em boas condições, sem defeito de fabrico, sem deterioração pela humidade, luz ou choque mecânico. Durante o meu estágio tive oportunidade de fazer a conferência diária dos medicamentos que eram reembalados pela FDS. As não conformidades que são detetadas são, posteriormente, registadas num documento e o número de não conformidades detetadas relativamente ao total de medicamentos carregados ou reembalados no respetivo dia constituem um indicador de qualidade deste setor (17).

## **6.7. Controlo de stock e validade no Setor de Farmacotecnia**

Todos os medicamentos citotóxicos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos que são utilizados tanto na manipulação de citotóxicos como em outras formulações estéreis estão armazenados tanto no armazém 10 (armazém central), como no armazém 13 (armazém de farmacotecnia). As matérias primas utilizadas na preparação de manipulados não estéreis encontram-se armazenadas no laboratório de farmacotecnia, mas pertencem ao armazém central. O stock físico dos citotóxicos é verificado semanalmente fazendo-se a contagem tanto no armazém 13 como no 10 e compara-se com o stock informático. Diariamente, verifica-se se os fármacos que existem em stock são suficientes até à chegada da próxima encomenda e caso isso não aconteça é necessário efetuar pedidos urgentes.

Durante o meu estágio tive oportunidade de realizar, semanalmente, a contagem de stocks de citotóxicos injetáveis, bolsas de nutrição parentérica e soluções de diluição. Esta contagem semanal permite ter um maior controlo sobre os stocks, possibilitando a deteção de erros associados ou às imputações incorretas ou à transferência entre armazéns. Depois da contagem de stocks, o farmacêutico contabiliza e regista o número de não conformidades face ao número total de contagens. Este constitui um indicador de qualidade do setor de farmacotecnia.

## 7. Ensaio clínico

Um ensaio clínico (EC) é “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos ou farmacocinéticos, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais” (18).

O farmacêutico tem em papel fundamental no EC, este é responsável pela gestão da medicação (receção e armazenamento dos medicamentos), pela dispensa e pela receção da medicação devolvida pelo doente.

Os medicamentos rececionados vêm acompanhados de dispositivos de registo de temperatura que mostram as variações de temperatura ao longo do transporte e o farmacêutico analisa os registos de temperatura, verificando se não existem desvios de temperatura. Caso estes desvios existam, os medicamentos são postos de quarentena.

Aquando da chegada destes medicamentos, insere-se, numa plataforma específica, o número de identificação do documento que acompanha a medicação para confirmar a sua receção. Após a receção, os medicamentos são armazenados e a temperatura é controlada e registada diariamente pelo farmacêutico.

Cada medicamento está identificado com um código único, este código é utilizado nas prescrições o que permite realizar estudos cegos e duplamente cegos.

O farmacêutico, quando efetua a dispensa, presta informação verbal e escrita sobre a posologia entregando um folheto informativo onde constam os efeitos secundários, o modo de administração as indicações de armazenamento (19).

## 8. Referências Bibliográficas

1. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.27 - Aquisição de Medicamentos e Outros Produtos de Saúde. 1ª edição. Aprovado a 9-11-2016.
2. Centro Hospitalar Cova da Beira, “Procedimento Interno: Conferência de medicamentos outros produtos farmacêuticos entrados Serviços Farmacêuticos,” pp. 1-5, 2014.


3. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.08 - Armazenamento e Distribuição - Atividades Desenvolvidas. 4ª edição. Aprovado a 15-12-2014
4. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.28 - Distribuição Semi-Automática (Pyxis™). 1ª edição. Aprovado a 01-10-2014.
5. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.08 - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária de Medicamentos. 4ª edição. Aprovado a 09-01-2015.
6. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.31 - Farmacovigilância e Farmácia Clínica. 2ª edição. Aprovado a 09-12-2016
7. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, “Manual da Farmácia Hospitalar”, Ministério da saúde, 2005. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
8. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.04 - Dispensa de Medicamentos em Ambulatório. 5ª edição. Aprovado a 24-02-2017.
9. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.CHCB.79 - Dispensa de Medicação ou Produtos Farmacêuticos a Doentes em Situação de Carência Económica. 1ª edição. Aprovado a 11-03-2016.
10. Despacho n.º 10286/2017, de 27 de novembro de 2017 Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/114251216>
11. Infarmed, “Despacho conjunto no 1051/2000, de 14 de setembro. - Registo de medicamentos derivados de plasma,” Legislação Farmacêutica Compilada, 2000. Disponível em: <https://www.ofnorte.pt/upload/documentos/738105-Libertacao-de-lotes-de-med.-derivados-do-plasma-humano.pdf>
12. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.05 - Circuito de Medicamentos Hemoderivados. 1ª edição. Aprovado a 28-09-2016.
13. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.26 - Circuito de Estupefacientes E Psicotrópicos. 3ª edição. Aprovado a 06-05-2014.
14. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.02 - Normas para a Preparação de Medicamentos Citotóxicos nos Serviços Farmacêuticos. 7ª edição. Aprovado a 11-08-2014.
15. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E. Procedimento Interno - Normas para a Preparação e Controlo de Qualidade de Fórmulas Farmacêuticas Estéreis e Nutrição Parentérica. 6ª edição. Aprovado em 2015.

16. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.12 - Normas para a Preparação e Controlo de Qualidade de Fórmulas Farmacêuticas Não Estéreis. 5ª edição. Aprovado a 05-06-2015
17. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.01 - Normas para a Reembalagem de Medicamentos Orais Sólidos. 6ª edição. Aprovado a 19-01-2017
18. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Aprova a lei da investigação clínica. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
19. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.33 - Processo de Ensaio Clínicos. 3ª edição. Aprovado a 24-02-2017.

# Anexos



## Anexo I - Inquérito para avaliação do Risco Cardiovascular



FACULDADE FARMÁCIA  
Universidade de Lisboa  
maisfarmácia

*Questionário Rastreio Cardiovascular maisfarmácia*

Código do questionário (Código ANF – N° sequencial de 0 a x): \_\_\_\_\_

1. Idade: \_\_\_\_\_ anos

2. Sexo:  Feminino  Masculino

3. Estado civil:  Solteiro  Casado/Unido de facto  Separado/Divorciado  Viúvo

4. Código Postal (Obrigatórios os primeiros 4 dígitos): \_\_\_\_\_

5. Ciclo de Escolaridade que completou:  Não completou o ensino Básico  Ensino Básico  Secundário  Superior

5.1 Se não completou o ensino básico, sabe ler e escrever?  Sim  Não

6. Estatuto perante o trabalho:  
 Empregado  Desempregado  Estudante  
 Incapacidade temporária perante o trabalho  Reformado  Doméstica (ocupa-se das tarefas do lar)

7. Tem médico de família?  Sim  Não

8. Em relação às consultas médicas, onde é seguido habitualmente?  
 Centro de Saúde  Hospital Público  Hospital Privado  Consultório Particular/Clinica

9. Como classifica actualmente o seu estado de saúde? (Assinale com um X)

Muito bom	Bom	Médio	Mau	Muito mau
1	2	3	4	5

10. Alguma vez lhe foi dito pelo seu médico que tem **tensão alta**?  Sim  Não  Não sabe

10.1 Se SIM, faz medicação para a tensão  Sim  Não

11. Alguma vez lhe foi dito pelo seu médico que tem **colesterol elevado**?  Sim  Não  Não sabe

11.1. Se SIM, faz medicação para o colesterol?  Sim  Não

12. Alguma vez lhe foi dito pelo seu médico que tem **diabetes**?  Sim  Não  Não sabe

12.1. Se SIM, faz medicação para a diabetes (comprimidos, ou insulina)?  Sim  Não

13. Já teve algum evento cardiovascular, diagnosticado por um médico?  Sim  Não  Não sabe

13.1. Se SIM, por favor indique qual? \_\_\_\_\_

14. Algum parente seu, em 1º grau (pais ou irmãos), teve Enfarte Agudo do Miocárdio, ou morte súbita devido a problemas cardiovasculares?  Sim  Não  Não sabe

14.1. Se SIM:

Era do sexo masculino e tinha menos de 55 anos?  Sim  Não

Era do sexo feminino e tinha menos de 65 anos?  Sim  Não

15. Em relação ao TABACO, como se classifica?

Nunca fumei

Fumador N° cigarros por dia: \_\_\_\_\_

Ex-fumador Há quanto tempo deixou de fumar? \_\_\_\_\_ anos

16. Peso \_\_\_\_\_ kg

17. Altura \_\_\_\_\_ m

18. Perímetro da cintura: \_\_\_\_\_ cm

19. Valor de colesterol total \_\_\_\_\_ mg/dl

*Rastreio Cardiovascular Grupo maisfarmácia – Maio de 2018  
Em colaboração com Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL)*

Figura 2: Inquérito para avaliação do risco cardiovascular realizado no âmbito do grupo maisfarmácia.



20. Valor de glicémia capilar \_\_\_ mg/dl

21.1 No momento da determinação da glicémia, encontra-se em jejum?  Sim  Não

21.2 Se não se encontra em jejum, quanto tempo decorreu desde a última vez que comeu? 9.30 horas

21. Tensão arterial

1ª determinação TAS \_\_\_ TAD \_\_\_ mm Hg (obrigatória)

2ª determinação TAS \_\_\_ TAD \_\_\_ mm Hg (obrigatória)

3ª determinação TAS \_\_\_ TAD \_\_\_ mm Hg

22. Pratica Exercício físico? (assinale sim, se faz mais de 30 minutos de exercício, pelo menos 2 x por semana)  Sim  Não

**Conhecimentos e Auto-percepção de risco CV**

23. Quais considera serem os principais fatores de risco de enfarte e de trombose (de doenças cardiovasculares)? (Faça a pergunta aberta e assinale nas opções abaixo, consoante a resposta do utente. Tente obter pelo menos 5 respostas. Pergunte: "Lembra-se de mais algum?")

- Stress  Hereditariedade, fatores familiares
- Colesterol, gordura no sangue  Comer demasiado, comer mal, não ter cuidado com a alimentação
- Tensão arterial alta, Hipertensão  Fumar
- Falta de exercício físico  Ser obeso, ser gordo, ter excesso de peso
- Comer muita carne  Comer muita gordura, ingerir comida muito gorda
- Consumir muito sal  Ingestão insuficiente de fibras/vegetais
- outro

24. Como considera o seu risco de vir a ter uma doença cardiovascular (enfarte, trombose, acidente vascular cerebral)

Muito baixo	Baixo	Moderado	Alto	Muito alto
			<input checked="" type="checkbox"/>	

25. Em relação às seguintes afirmações, por favor diga se são Verdadeiras ou Falsas

	Verdadeiro	Falso	Não Sei
Uma pessoa sabe sempre quando tem doenças do coração, DCV			<input checked="" type="checkbox"/>
Uma pessoa que fuma tem mais risco de ter DCV	<input checked="" type="checkbox"/>		
Ter a tensão arterial normal reduz o risco de ter uma DCV	<input checked="" type="checkbox"/>		
Uma pessoa com o colesterol alto tem mais risco de ter DCV	<input checked="" type="checkbox"/>		
Ter o colesterol "bom" (HDL) alto/elevado, aumenta o risco de ter DCV			<input checked="" type="checkbox"/>
Só o exercício feito no ginásio e que pode reduzir o risco de DCV		<input checked="" type="checkbox"/>	
Ingerir comida gorda (muita gordura) não influencia o risco de ter DCV		<input checked="" type="checkbox"/>	
Uma pessoa com diabetes tem mais risco de ter DCV	<input checked="" type="checkbox"/>		

DCV: doença cardiovascular

**Caracterização da Intervenção da Farmácia**

26. Em relação a ESTE utente, por favor assinale o que efectuou, no âmbito do aconselhamento decorrente deste rastreio:

- Referenciação à urgência
- Referenciação ao médico de família
- Referenciação à consulta de nutrição
- Referenciação à consulta de cessação tabágica / aconselhamento sobre cessação tabágica
- Aconselhamento sobre os benefícios da prática de exercício físico
- Agendamento de uma nova visita à farmácia
- Venda/aconselhamento de produtos para o colesterol

**Risco Cardiovascular** (Foi avaliado através do SCORE, de acordo com a Norma da DGS 2013.)

27. Assinale com um X o valor correspondente ao Risco Cardiovascular calculado através da tabela SCORE

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Se >10 indique o valor

Rastreio Cardiovascular Grupo maisfarmácia - Maio de 2018  
Em colaboração com Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL)

Figura 3: Inquérito para avaliação do risco cardiovascular realizado no âmbito do grupo maisfarmácia

## Anexo II- Registo dos protocolos preparados no setor de Farmacotecnia dos Serviços Farmacêuticos do CHCB.

Tabela 6: Registo dos protocolos preparados no setor da Farmacotecnia dos Serviços Farmacêuticos do CHCB.

Serviço	Patologia	Protocolo	Periodicidade	Pré-medicação	Fármacos
B.O. - Oftalmologia	Edema Macular	Bevacizumab			Bevacizumab 2,0 mg em 0,08mL
Reumatologia	Artrite Reumatóide	Metotrexato	7 dias		Metotrexato 20mg- SC
Hematologia	Doença de Hodgkin	ABVD	28 dias	Ondansetrom 8 mg Paracetamol 1000 mg Dexametasona 5 mg	Doxorrubicina 43 mg Bleomicina 17 mg Vinblastina 10 mg Dacarbazina 645mg
	Mieloma múltiplo, sem menção de remissão	CYBORD	28 dias	Dexametasona 40 mg	Ciclofosfamida 300 mg/m <sup>2</sup> Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup>

	Mieloma múltiplo, sem menção de remissão	Veldex	35 dias	Dexametasona 25 mg	Bortezomib 1,3 mg/, sem menção de remissão
Quimioterapia	Leucemia Mieloide Aguda, sem menção de remissão.	Azacitidina 75 mg/m2	28 dias	Ondansetrom 8mg	Azacitidina 75 mg/m2
	Neoplasia	Paclitaxel (MAMA)		Lorazepam 1mg Clemastina 2mg Dexametasona 8 mg Ranitidina 50 mg	Paclitaxel 80 mg/ m2
	Neoplasia	Reto - QRT		Dexametasona 5mg Ondansetrom 8 mg	Fluorouracilo 2866.5 mg
	Neoplasia	Gemcitabina	28 dias	Dexametasona 5mg Ondansetrom 8 mg	Gemcitabina 828 mg
	Neoplasia	Pertuzumab + Trastuzumab IV + Paclitaxel (MAMA)		Lorazepam 1 mg Paracetamol 1000 mg Dexametasona 5 mg Ranitidina 50 mg Clemastina 2mg	Pertuzumab 420 mg Trastuzumab 480 mg Paclitaxel 114,7 mg
	Neoplasia	FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg Atropina 0,3 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetrom 8mg	5-FU 2400 mg/ m2 5-FU 400 mg/m2 Levofolinato dissódico 200 mg/m2 Irinotecano 180 mg/m2

	Neoplasia	Bevacizumab + FOLFIRI	14 dias	Dexametasona 8 mg Ondansetrom 8 mg	5-FU 2400 mg/ m2 5-FU 400 mg/m2 Levofolinato dissódico 200 mg/m2 Irinotecano 180 mg/m2 Bevacizumab 5 mg/kg
	Neoplasia	Cetuximab+ FOLFORI	14 dias	Lorazepam 1 mg Dexametasona 8 mg Ondansetrom 8 mg Ranitidina 50 mg Clemastina 2mg Atropina 0,3 mg	Cetuximab 500 mg/ m2 5-FU 2400 mg/ m2 5-FU 400 mg/m2 Levofolinato dissódico 200 mg/m2 Irinotecano 180 mg/m2
	Neoplasia/ neoplasia maligna do esófago	FOLFOX 6	14 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetrom 8mg	Levofolinato dissódico 200 mg/m2 Oxaliplatina 85 mg/m2 5-FU 2400 mg/ m2 5-FU 400 mg/m2
	Neoplasia maligna do corpo do estômago	Cisplatina(60 mg/m2) + 5-FU (200 mg/ m2)	21 dias		
	Neoplasia	XELOX		21 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetrom 8 mg
Cetuximab+ FOLFOX			14 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 m g Ondansetrom 8mg Clemastina 2 mg	Cetuximab 500 mg/ m2 Levofolinato dissódico 200 mg/m2 Oxaliplatina 85 mg/m2 5-FU 2400 mg/ m2 5-FU 400 mg/m2

	Neoplasia Maligna da Bexiga	Gencitabina/Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg	Gemcitabina 1250 mg/ m2 Carboplatina 339.8 mg
	Adenocarcinoma Primitivo do Pulmão/ Adenocarcinoma do Pulmão - Estadio IV	Pemetrexedo/ Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg	Pemetrexedo 500 mg/m2 Carboplatina 5 AUC
	Carcinoma pulmonar de pequenas células	Carboplatina/ Etoposido	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg Ranitidina 50 mg Hidroxizina 25 mg	Carboplatina 589.57 mg Etoposido 100 mg/ m2
	Neoplasia da próstata metastizada	Docetaxel- Monoterapia	21 dias	Dexametasona 8 mg Ondansetrom 8 mg	Docetaxel 75mg/ m2
	Adenocarcinoma mama	AC	21 dias	Lorazepam 1mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 20 mg Ondansetrom 8 mg	Doxorrubicina (60 mg/ m2) Ciclofosfamida (600 mg/ m2)
	Historia familiar de neoplasia maligna da mama	NAB-Paclitaxel (MAMA)		Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg	Paclitaxel 100 mg/ m2
	Carcinoma do cólon metastizada	GRAMONT	14 dias	Lorazepam 1mg	5-FU 2400 mg/ m2 5-FU 400 mg/m2 Levofolinato dissódico 200 mg/m2
	Neoplasia maligna da bexiga	Mitomicina C	7 dias		Mitomicina 40 mg/L (dose constante)
Penumologia- quimioterapia	Adenocarcinoma Primitivo do Pulmão	Vinorelbina oral	21 dias		Vinorelbina 60 mg/m2

	Carcinoma pulmonar de pequenas células	Topotecano		Ondansetrom 8 mg Ranitidina 50 mg Hidroxizina 50 mg Dexametasona 10 mg	Topotecano 4 mg/ m2
	Adenocarcinoma do Pulmão - Estadio IV / Adenocarcinoma Primitivo do Pulmão	Pembrolizumab	21 dias		Pembrolizumab 200 mg
	Adenocarcinoma do Pulmão - Estadio IV	Nivolumab			Nivolumab 203.7 mg
Neurologia	Alglucosidade alfa	Doença de Pompe	14 dias		Alglucosidade alfa 20 mg/ m2