



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# **Fármacos em Águas Residuais: Análise, Remoção e Biorecuperação**

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

**Andreia Patrícia Barbosa Leal**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Maria Eugénia Gallardo Alba  
Coorientador: Prof. Doutor André Ricardo Tomás dos Santos Araújo Pereira

**Covilhã, janeiro de 2020**



# Dedicatória

*Aos meus pais e irmão.*



# Agradecimentos

Não poderia terminar esta jornada sem um breve agradecimento a todos aqueles que caminharam comigo ao longo destes cinco anos.

À minha orientadora, Professora Eugenia Gallardo, e ao meu co-orientador, Professor André Pereira, quero agradecer por terem desde logo aceite orientar a minha dissertação. Agradeço todo o profissionalismo, apoio e disponibilidade ao longo de todos estes meses.

Ao Dr. Jorge Aperta e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospitalar Sousa Martins, por me terem integrado na equipa de trabalho e pelos ensinamentos e experiência proporcionada durante o estágio.

À Dra. Rita Oliveira e a todos os elementos da equipa da Farmácia Mutualista Covilhanense, um obrigado por toda a simpatia, compreensão, disponibilidade, ajuda prestada e todo o ensinamento demonstrado.

Aos meus pais, agradeço o esforço, compreensão e toda a confiança que depositaram em mim ao longo destes cinco anos. Sem o vosso apoio nada disto teria sido possível.

Aos meus amigos, que me acompanharam nesta caminhada e que a tornaram, sem dúvida, mais fácil e com um significado especial. À Carol, que esteve presente desde o início, nos momentos bons e menos bons, nos risos e nos choros. Sem ti não tinha sido a mesma coisa. Ao Nelson, Mimi, Tati, Cari e Mary, obrigado por estes cinco anos e por serem das melhores pessoas que a Covilhã me deu. À Carolina, Cátia e Chica, por terem sido as melhores colegas de casa (e amigas!) que podia ter escolhido. À Carolina e à Cátia, um beijinho especial por terem sido as minhas estrelas guias e por terem sempre uma palavra de força e incentivo.

Ao Luís Vítor, por teres estado sempre presente, por todas as palavras de força e incentivo que me transmitiste todos os dias. Obrigado pela paciência, pelo carinho e pelas parvoíces que me fizeram sorrir quando me apetecia chorar. Obrigado por fazeres parte desta caminhada comigo!

Foi com todos vocês que tive a sorte de poder partilhar os melhores anos da minha vida.

Obrigado, do fundo do coração!



# Resumo

A presente dissertação encontra-se dividida em três capítulos. O capítulo I refere a componente de investigação, e o capítulo II e III dizem respeito à experiência profissionalizante em Farmácia Hospitalar e Comunitária, respetivamente.

O capítulo I refere-se à componente de investigação. Consiste numa revisão da literatura que aborda a problemática da contaminação de águas residuais por fármacos. Apesar de as concentrações detetadas serem vestigiais, a contínua introdução destes compostos poderá, a longo prazo, constituir um potencial risco para os organismos aquáticos e eventualmente, para o Homem. Os fármacos não sendo completamente degradados pelo organismo humano, são excretados na urina e nas fezes, sob a forma inalterada ou sob a forma de metabolitos. Para além disto, muitos destes compostos não são sujeitos a tratamentos adequados por parte das Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETARs), sendo descarregados nas águas por via destas. Os efluentes industriais, os lixiviados de aterros sanitários, o uso de produtos de excreção animal como fertilizantes agrícolas e ainda o descarte inadequado de medicamentos são também possíveis fontes de entrada destes resíduos no ambiente, nomeadamente em águas residuais. As classes farmacológicas dos analgésicos, anti-inflamatórios, bloqueadores-beta e antibióticos são as mais detetadas, sendo esta última classe alvo de especial atenção devido ao facto de estar relacionada com o desenvolvimento de bactérias resistentes no meio ambiente. No entanto, são ainda escassos os estudos que abordam os efeitos da bioacumulação de fármacos, metabolitos ou produtos de degradação a longo prazo, bem como os possíveis efeitos sinérgicos na presença de outras substâncias. O desenvolvimento de metodologias analíticas permite aos investigadores identificar resíduos de uma determinada substância e, posteriormente, quantificar essa mesma substância. Podemos concluir que os processos de tratamento utilizados nas ETARs não se mostram suficientemente eficientes na eliminação dos resíduos farmacêuticos, demonstrando inclusive um aumento da concentração de alguns fármacos ao longo do sistema de tratamento. Vários são os fatores que podem estar relacionados nesta falta de eficiência, pelo que outros processos de tratamento são por vezes utilizados. Por exemplo, processos de filtração, ozonização, adsorção em carvão ativado, ou ainda processos de oxidação eletroquímica.

No capítulo II são descritas as atividades desenvolvidas durante o estágio nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins, na Guarda, sob a orientação do Dr. Jorge Aperta. Durante este período, foi possível acompanhar o trabalho dos farmacêuticos hospitalares em diversos setores, assim como contactar com a realidade farmacêutica em equipas multidisciplinares de saúde, nas visitas médicas realizadas semanalmente em cada serviço.

Por último, o capítulo III descreve a experiência no estágio realizado em Farmácia Comunitária, na Farmácia Mutualista Covilhanense, sob a orientação da Dra. Rita Oliveira.

Neste capítulo são referenciadas as diversas atividades e responsabilidades atribuídas ao farmacêutico comunitário, bem como o funcionamento de uma farmácia comunitária e as tarefas e responsabilidades inerentes.

## **Palavras-chave**

Fármacos, Águas Residuais, Análise de Águas Residuais, Métodos Analíticos, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar.

# Abstract

This dissertation is divided into three Chapters. Chapter I refers to the research component, while Chapter II and III report the professional experience in Hospital Pharmacy and Community Pharmacy, respectively.

Chapter I describes the research component that consists of a literature review, where the problem of wastewaters' drug contamination is discussed. Despite the vestigial drug concentration detected in water, the continuous introduction of these compounds in the environment may represent, in the long term, a potential risk for aquatic organisms and eventually, for humans. In addition, drugs are not totally degraded by the human body, being excreted in urine and feces, either under their unchanged form or as metabolites. Furthermore, many of these compounds are not adequately dealt with at wastewater treatment plants, being discharged in water. The industrial effluents, the sanitary landfills leachate, the use of animal excretion products as agricultural fertilizers, and the inappropriate disposal of medicines, represent possible sources of entry of these residues into the environment, namely in wastewaters. Analgesics, anti-inflammatory drugs, beta-blockers, and antibiotics are the most detected pharmacological classes; antibiotics require special attention, since they are related to the development of resistant bacteria in the environment. However, studies that address the long-term effects of bioaccumulation of drugs, metabolites or degradation products are still scarce, as well as studies of the possible synergic effects in the presence of other substances. In this way, the development of analytic methodologies allows researchers to identify and quantify substances in this type of matrix. Thus, it is possible to conclude that apparently the treatment processes used in wastewater treatment plants is not efficient enough in the elimination of pharmaceutical residues, demonstrating even an increase in the concentration of some drugs throughout the treatment system. Several factors may be related to this lack of efficiency, and as such other treatment processes are sometimes used, such as filtration, ozonation, activated carbon absorption, or even electrochemical oxidation.

In Chapter II the activities developed during the internship in the Pharmaceutical Services of *Hospital Sousa Martins*, in Guarda, under the supervision of Dr. Jorge Aperta are described. During this period, it was possible to follow the work of hospital pharmacists in several sectors, as well as contact with the pharmaceutical reality in multidisciplinary health teams, during the weekly medical visits in each service.

Finally, Chapter III describes the experience in the community pharmacy internship in *Mutualista Covilhanense* Pharmacy, under the guidance of Dra. Rita Oliveira. In this chapter, the several activities and responsibilities attributed to the community pharmacist are

referenced, as well as the operation of a community pharmacy and the inherent tasks and responsibilities.

## **Keywords**

Therapeutic drugs, Wastewaters, Wastewater Analysis, Analytical Methods, Community Pharmacy, Hospital Pharmacy

# Índice

Capítulo I: Fármacos em Águas Residuais: Análise, Remoção e Biorecuperação .....	1
1. Introdução .....	1
1.1. Justificação do Tema e Objetivos .....	3
1.2. Materiais e Métodos: Métodos de Pesquisa .....	3
2. Ocorrência de Resíduos de Fármacos em Águas Residuais .....	4
2.1. Fontes de Contaminação de Águas Residuais por Fármacos .....	4
2.2. Principais Classes de Fármacos Detetadas .....	7
2.3. Possíveis Efeitos na Saúde Humana e Animal.....	14
2.4. Legislação Relacionada com a Ocorrência de Fármacos em Meio Aquático.....	17
3. Etapas do Processo de Análise de Águas Residuais .....	18
4. Eliminação de Resíduos de Fármacos de Águas Residuais .....	22
5. Conclusões e Perspetivas Futuras .....	24
6. Referências Bibliográficas .....	26
Capítulo II: Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar .....	33
1. Introdução .....	33
2. Serviços Farmacêuticos Hospitalares da ULS da Guarda .....	33
2.1. Espaço Físico e Equipamentos.....	33
2.2. Recursos Humanos.....	34
3. Circuito do Medicamento e Produtos Farmacêuticos em Farmácia Hospitalar .....	35
3.1. Seleção e Aquisição de Medicamentos.....	35
3.2. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos .....	36
3.3. Armazenamento .....	37
3.3.1. Controlo de Stocks e Prazos de Validade.....	38
3.3.2. Rotulagem .....	38
3.4. Distribuição.....	39
3.4.1. Distribuição Tradicional/Clássica .....	39
3.4.2. Distribuição por Reposição de Stock Nivelado .....	40
3.4.3. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) .....	40
3.4.4. Distribuição a Doentes em Regime de Ambulatório .....	41
3.4.5. Distribuição e Controlo de Medicamentos sujeitos a Controlo Especial .....	43
3.4.5.1. Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas .....	43
4. Preparação e Controlo de Produtos Farmacêuticos .....	44
4.1. Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis .....	44
4.2. Preparação de Medicamentos Citoxicos .....	45
4.3. Nutrição Artificial .....	46
4.4. Reembalagem de Medicamentos em Dose Unitária .....	47
5. Participação do Farmacêutico no Acompanhamento Clínico .....	48
5.1. Integração da Visita Médica .....	48

5.2. Farmacovigilância .....	48
5.3. Monitorização Sérica de Fármacos .....	49
5.4. Comissões Técnicas Hospitalares .....	49
5.5. Informações Relativa aos Medicamentos .....	50
6. Conclusão.....	51
7. Referências Bibliográficas .....	52
Capítulo III: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	53
1. Introdução.....	53
2. Caracterização Geral e Organização da Farmácia Mutualista Covilhanense.....	53
2.1. Localização Geográfica, Contextualização da Farmácia e Perfil dos Utentes.....	53
2.2. Espaço Físico da Farmácia .....	54
2.2.1. Espaço Exterior .....	54
2.2.2. Espaço Interior .....	54
2.2.2.1. Área de Receção de Encomendas .....	55
2.2.2.2. Área de Armazenamento .....	55
2.2.2.3. Laboratório .....	56
2.2.2.4. Gabinete da Direção Técnica da Farmácia.....	56
2.3. Recursos Humanos .....	57
2.4. Suporte Informático e Equipamentos .....	57
2.5. Fontes de Informação e Documentação Científica .....	58
3. Aprovisionamento e Armazenamento.....	58
3.1. Gestão de Encomendas.....	59
3.1.1. Critérios de Seleção do Fornecedor .....	59
3.1.2. Realização de Encomendas .....	59
3.1.3. Receção e Verificação de Encomendas .....	60
3.2. Atribuição de Preços e Etiquetagem.....	61
3.3. Devoluções ao Fornecedor.....	61
3.4. Controlo de Prazos de Validade .....	62
3.5. Controlo de Temperatura e Humidade .....	62
4. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento .....	62
4.1. Farmacovigilância .....	63
4.2. Programa VALORMED .....	63
5. Dispensa de Medicamentos .....	63
5.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM).....	64
5.1.1. Regimes de Comparticipação.....	66
5.1.2. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Especial .....	67
5.1.3. Vendas Suspensas.....	67
5.2. Dispensa de Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).....	68
5.2.1. Automedicação e Aconselhamento Farmacêutico .....	68
5.3. Preparação e Dispensa de Medicação.....	69
6. Dispensa e Aconselhamento de Outros Produtos de Saúde .....	69
6.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene .....	69

6.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial.....	70
6.3. Produtos Dietéticos Infantis .....	70
6.4. Suplementos Alimentares .....	71
6.5. Medicamentos de Uso Veterinário.....	71
6.6. Dispositivos Médicos .....	72
7. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia .....	72
7.1. Unidade Móvel de Saúde (UMS) .....	73
8. Preparação de Medicamentos Manipulados.....	74
9. Contabilidade e Gestão .....	74
9.1. Verificação e Processamento de Receituário e Faturação .....	74
10. Conclusão .....	76
11. Referências Bibliográficas.....	77
Anexos .....	79



# Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - Origem e possíveis rotas de entrada de resíduos de fármacos no ambiente.....	5
<b>Figura 2</b> - Etapas do processo de SPE.....	19



# Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Concentrações (ng/L) dos principais fármacos detetados em afluentes e efluentes de ETARs, efluentes hospitalares e águas superficiais e respectivas taxas de remoção. ....	9
<b>Tabela 2</b> - Diferentes técnicas de extração e deteção de fármacos em amostras de águas residuais. ....	20



## Lista de Acrónimos

ACSS-CCF	Administração Central do Sistema de Saúde - Centro de Conferência de Faturas
AEM	Agência Europeia do Medicamento
AFP	Associação de Farmácias de Portugal
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AO	Assistente Operacional
AUE	Autorização de Utilização Excecional
CA	Conselho de Administração
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CFLH	Câmara de Fluxo Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CNPEM	Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DT	Diretor Técnico
ECF	Ecofarmacovigilância
ETA	Estação de Tratamento de Águas
ETAR	Estação de Tratamento de Águas Residuais
FC	Farmácia Comunitária
FEFO	<i>First Expired, First Out</i>
FH	Farmácia Hospitalar
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento
FMC	Farmácia Mutualista Covilhanense
GHAF	Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HSM	Hospital Sousa Martins
INCM	Imprensa Nacional Casa da Moeda
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LASA	<i>Look Alike, Sound Alike</i>
LC/MS	<i>Liquid Chromatography - Mass Spectrometry</i>
MARS	Medicamentos de Alerta Máximo
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MM	Medicamento Manipulado
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

<b>MNSRM-EF</b>	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia
<b>MSRM</b>	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PBT</b>	Persistência, Bioacumulação e Toxicidade
<b>PE</b>	Ponto de Encomenda
<b>PPCIRA</b>	Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e Resistências aos Antimicrobianos
<b>PVF</b>	Preço de Venda à Farmácia
<b>PVP</b>	Preço de Venda ao Público
<b>QR</b>	Quocientes de Risco
<b>RAM</b>	Reação Adversa Medicamentosa
<b>SCOPE</b>	<i>Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe</i>
<b>SF</b>	Serviços Farmacêuticos
<b>SFH</b>	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
<b>SNF</b>	Sistema Nacional de Farmacovigilância
<b>SNS</b>	Serviço Nacional de Saúde
<b>SPE</b>	<i>Solid Phase Extraction</i>
<b>SPMS</b>	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
<b>UCI</b>	Unidade de Cuidados Intensivos
<b>UCID</b>	Unidade de Internamento de Curta Duração
<b>UCIP</b>	Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes
<b>UE</b>	União Europeia
<b>ULS</b>	Unidade Local de Saúde
<b>UMS</b>	Unidade Móvel de Saúde
<b>UV</b>	Ultravioleta

# Capítulo I: Fármacos em Águas Residuais: Análise, Remoção e Biorecuperação

## 1. Introdução

Nos últimos anos, a presença dos denominados “poluentes emergentes” ou “contaminantes emergentes” em ambientes aquáticos, tem representado uma crescente preocupação para a comunidade científica, tendo-se tornado a questão central de numerosos estudos. Os poluentes emergentes referem-se a compostos químicos que não são convencionalmente monitorizados ou ainda não apresentam legislação quanto à sua presença no ambiente, mas que apresentam potencial de causar efeitos adversos, nomeadamente para os ecossistemas e para a saúde humana, mesmo em baixas concentrações [1, 2]. Dentro destes poluentes, os fármacos apresentam grande relevância, não só devido ao seu largo consumo a nível mundial, descarte e tratamento inadequado, bem como aos riscos inerentes à sua persistência no meio ambiente [3].

Desta forma, os resíduos farmacêuticos tornaram-se um assunto de crescente preocupação ambiental, tendo levado a investigações mais aprofundadas, com o intuito de detetar e monitorizar a presença destes poluentes em diversas matrizes, nomeadamente as águas residuais. No domínio da política da água da União Europeia (EU), a Diretiva 2013/39/UE refere pela primeira vez a contaminação das águas e dos solos por resíduos farmacêuticos como um problema ambiental. Esta diretiva identifica um conjunto de substâncias prioritárias, monitorizadas e controladas de modo a minimizar a contaminação ambiental aquática, onde estão incluídos fármacos, nomeadamente o diclofenac e as hormonas 17- $\beta$ -estradiol (E2) e 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2) [4, 5].

Uma vez administrados, os fármacos sofrem diversos processos no organismo humano, sendo metabolizados e excretados, sob a forma inalterada ou sob a forma de metabolitos, na urina e nas fezes [6]. Tanto a nível doméstico como hospitalar, após serem excretados, são conduzidos para os sistemas de esgoto e mais tarde tratados nas Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETARs). No entanto, vários estudos demonstram que estas estações de tratamento apresentam uma capacidade limitada na completa remoção destes resíduos, permitindo a entrada contínua de resíduos de fármacos e dos seus metabolitos no ambiente [7-9]. Uma vez que os fármacos são moléculas desenhadas para serem biologicamente ativas no corpo humano, ao serem conduzidas pelas águas, serão conseqüentemente acumuladas nos solos e em sedimentos. Desta forma, estas moléculas entrarão facilmente na cadeia alimentar e, mesmo em concentrações reduzidas, podem exercer efeitos agudos ou crónicos nos

organismos expostos [10]. Além disso, a possibilidade de ocorrerem efeitos sinérgicos ou aditivos, associado às possíveis interações bioquímicas destes compostos com outros fármacos, metabolitos ou produtos de degradação, aumenta ainda mais o risco ecológico para todos os organismos expostos, sendo por isso motivo de grande preocupação [3, 10].

Com efeito, as ETARs têm sido descritas como uma das principais vias de entrada de fármacos no meio aquático, facto este comprovado pela presença de vários resíduos farmacêuticos nos seus efluentes, em concentrações na faixa dos  $\mu\text{g/L}$  e  $\text{ng/L}$ . Contudo, existem outras possíveis fontes de contaminação por produtos farmacêuticos, nomeadamente, a descarga direta de águas residuais não tratadas no meio ambiente, lixiviação de aterros, o uso de estrume como fertilizante em campos agrícolas, efluentes hospitalares, ou ainda a eliminação inadequada de medicamentos não utilizados ou fora da validade [5, 6, 11-14].

Os estudos realizados até à data têm identificado, em diferentes matrizes, nomeadamente águas residuais, subterrâneas e destinadas ao consumo humano, vários fármacos de diferentes classes farmacoterapêuticas, incluindo, maioritariamente, analgésicos e anti-inflamatórios [2, 5, 7], antibióticos [15-17], bloqueadores beta [15, 18], psicofármacos [2, 5, 10, 19], reguladores lipídicos [16, 20], antiepiléticos e anticonvulsivantes [6, 8] e hormonas sexuais [8, 20, 21].

A exposição crónica a certas classes de fármacos presentes nestas águas, mesmo em baixas concentrações, pode desencadear efeitos adversos na saúde humana e animal. A maioria dos estudos publicados foram realizados na Europa e América do Norte [9, 22], existindo também estudos na Ásia e um na Antártida [23]. As matrizes monitorizadas são principalmente afluentes e efluentes de ETARs, sendo encontrados em menor número dados sobre a contaminação de águas subterrâneas e águas para consumo humano. Klancar *et al.* [3] relatam que as evidências de efeitos adversos diretos sobre a saúde humana são escassas e inconclusivas. Por outro lado, a evidência de efeitos adversos no ecossistema aquático é muito mais convincente, relatando efeitos na função renal e branquial numa grande variedade de espécies de peixes, atraso no seu crescimento e ainda a possibilidade de interferir com o sistema endócrino e afetar funções vitais. Outros estudos fazem ainda referência ao desenvolvimento de bactérias resistentes no meio ambiente pelo consumo elevado e descontrolado de antibióticos ou alterações mutagénicas e carcinogénicas derivadas da exposição a fármacos anticancerígenos, maioritariamente libertados por efluentes hospitalares [17, 24-26].

Assim, vários estudos centraram-se no desenvolvimento de estratégias e métodos analíticos que permitissem a pesquisa de diferentes resíduos de fármacos. Desta forma, foi possível a caracterização de águas e avaliação de compostos que poderão passar a barreira das estações de tratamento de água, avaliando assim o potencial risco de exposição para os diversos organismos expostos.

Perante esta problemática, a presente dissertação tem como objetivos principais a síntese da literatura científica sobre a presença de resíduos de medicamentos em águas residuais. Identificar-se-ão os efeitos adversos que estes possam desencadear no meio ambiente e na saúde humana e animal, assim como serão discutidas as figuras de mérito dos métodos analíticos desenvolvidos para a sua deteção, quantificação e eliminação.

## **1.1. Justificação do Tema e Objetivos**

A problemática do ambiente e, mais concretamente, da água, continua a ser um tema atual a nível mundial. Os meios hídricos são um dos principais veículos de dispersão de poluentes emergentes, nomeadamente de fármacos, pelo que tem sido alvo de inúmeros estudos que comprovam a sua presença no ambiente. Os compostos farmacêuticos são concebidos e administrados com o propósito de tratar e melhorar a qualidade de vida, tanto de humanos como de animais, sendo, em contrapartida, considerados uma classe de contaminantes ambientais de elevada preocupação devido ao seu potencial efeito tóxico em organismos não-alvo, mesmo em baixas concentrações ( $\mu\text{g/L}$  e  $\text{ng/L}$ ). A presença destes fármacos resulta principalmente de uma baixa eficiência dos sistemas de tratamento das ETARs, sendo esta considerada a principal via de entrada destes compostos no ambiente. A contínua introdução destes compostos no meio ambiente em níveis vestigiais, podem causar diversos efeitos adversos, nomeadamente resistência a antibióticos e, conseqüentemente, tornar ineficazes alguns tratamentos de doenças.

Tendo em conta os factos acima mencionados, é importante que existam métodos analíticos que sejam rápidos, precisos e eficazes, de modo a agilizarem todo o processo de deteção e quantificação de fármacos em amostras de águas residuais. Sendo assim, o objetivo principal do presente trabalho é contribuir para a discussão sobre a presença de resíduos de fármacos no meio ambiente aquático, mais concretamente em águas residuais. Tendo como base estudos já realizados, serão abordados trabalhos que englobam aspetos de monitorização, deteção, tratamento e potencial ecotoxicológico destes resíduos em águas residuais.

## **1.2. Materiais e Métodos: Métodos de Pesquisa**

O objetivo deste trabalho foi revisar na literatura estudos que quantifiquem poluentes emergentes de origem farmacêutica em águas residuais. Uma revisão bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed, Web of Science e Scopus, entre os períodos de 2014 a 2018. Esta revisão bibliográfica foi efetuada utilizando os termos “therapeutic drugs” e “wastewaters”, combinados entre si com operadores booleanos.

Da pesquisa nas bases de dados, resultaram 98 artigos, dos quais foram excluídos os que se encontravam em duplicado e os que não se encontravam redigidos em inglês. Foram ainda excluídos aqueles que, após leitura do *abstract*, não se enquadravam no tema, e adicionados outros de modo a complementar e auxiliar na execução do trabalho, tendo resultado num

total de 57 artigos. Desta forma, foram incluídos para este estudo artigos que abordassem a presença de fármacos em águas e os seus consequentes efeitos adversos, tanto para humanos como para animais. Adicionalmente foram incluídos os artigos que abordassem os métodos de análise, remoção e recuperação de resíduos de fármacos, e foram excluídos todos os artigos em que apenas a contaminação de águas por drogas de abuso fosse mencionada.

## **2. Ocorrência de Resíduos de Fármacos em Águas Residuais**

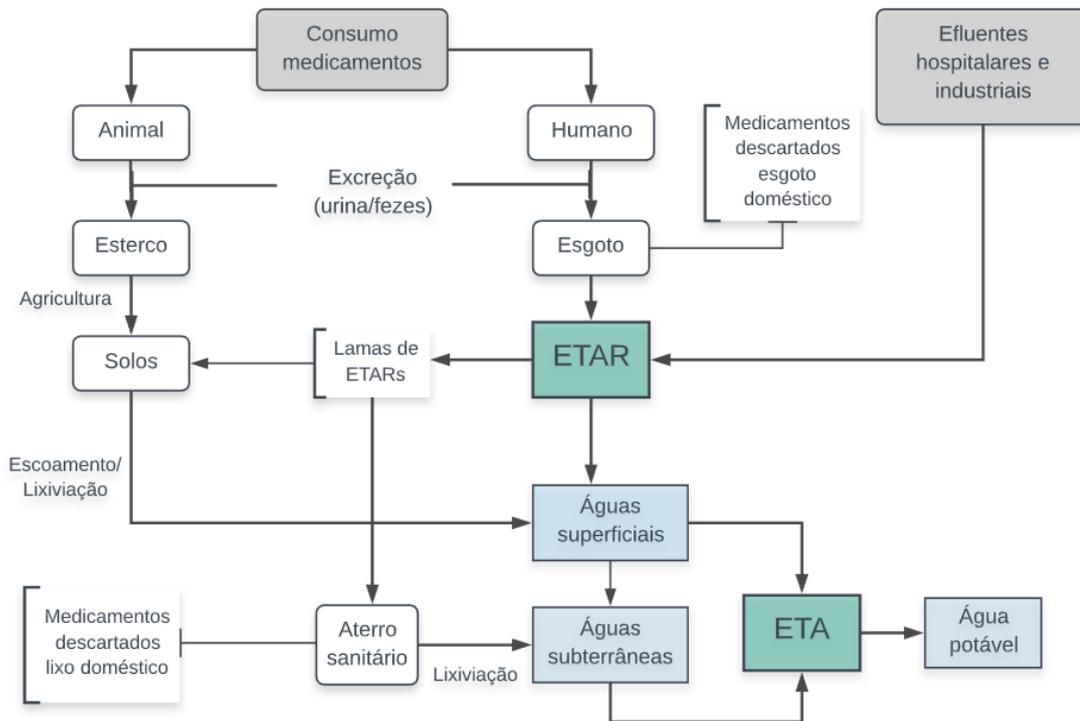
### **2.1. Fontes de Contaminação de Águas Residuais por Fármacos**

A contaminação dos ecossistemas aquáticos por resíduos farmacêuticos intensificou-se nos últimos anos, devido ao aumento da produção e ao consumo massivo de medicamentos pela população a nível mundial [13]. Aliado às diferentes propriedades físico-químicas que cada fármaco apresenta, estes compostos tornaram-se numa das classes de poluentes emergentes mais preocupante a nível ambiental. Nos últimos anos tem sido frequentemente detetados resíduos de fármacos, bem como dos seus metabolitos e produtos de transformação, em águas superficiais, subterrâneas, águas residuais, efluentes tratados e lamas de ETARs, e até mesmo em águas destinadas ao consumo humano [5, 27, 28].

Os fármacos, após a sua administração, quer em humanos ou animais, podem ser eliminados para o ambiente através de diversas vias. Estas substâncias quando administradas são apenas parcialmente absorvidas pelo organismo, uma vez que parte delas são metabolizadas e excretadas na urina e nas fezes, o que resulta na libertação contínua de uma ampla variedade de resíduos de fármacos para os sistemas de saneamento. Assim, efluentes domésticos, hospitalares e consequentemente os efluentes das ETARs, são uma das principais fontes destes resíduos. Não menos importantes, outras possíveis fontes são descritas em diversos estudos, como é o caso dos efluentes de algumas indústrias, os lixiviados de aterros sanitários e a utilização dos produtos de excreção de animais como fertilizantes agrícolas [7, 11, 12]. Na figura 1 são apresentadas possíveis vias de entrada de resíduos de fármacos no ambiente.

De facto, vários estudos têm demonstrado que as ETARs são das principais responsáveis pela presença de fármacos no ambiente, uma vez que se verifica que nestes locais os fármacos são apenas parcialmente removidos pelos processos convencionais de tratamento de águas residuais utilizados nestas estações de tratamento de águas [5, 11, 29]. Além disso, a degradação parcial de resíduos de fármacos, ou dos seus metabolitos, durante os processos de tratamento pode levar à formação de produtos de transformação, podendo estes conjugados serem hidrolisados e convertidos no fármaco de partida e, consequentemente, tornarem-se mais persistentes e tóxicos que estes [29, 30]. Klancar *et al.* [3] relatam no seu estudo maiores concentrações de diclofenac no efluente (ou seja, após o tratamento) em

comparação com o afluente em estudo. Mencionam ainda que este acontecimento poderá estar relacionado com os metabolitos deste fármaco, que poderão ser clivados por enzimas durante o tratamento de águas residuais e convertidos no seu composto original. Embora a quantidade de resíduos de fármacos encontrada em amostras ambientais seja reduzida, na ordem dos  $\mu\text{g/L}$  e  $\text{ng/L}$ , há ainda a possibilidade de estes poderem exercer efeitos sinérgicos na presença de outros fármacos, podendo desencadear efeitos inesperados [10, 31].



**Figura 1** - Origem e possíveis rotas de entrada de resíduos de fármacos no ambiente (adaptado de Yang *et al.* [13])

Contrariamente ao que seria expectável, não são apenas os países com elevada densidade populacional que sofrem deste problema ambiental. Nem mesmo a Antártida é exceção à contaminação por este tipo de resíduos. Apesar das limitações existentes relativamente às atividades permitidas neste continente, estas não impediram a influência dos seres humanos e dos seus produtos de excreção. A acumulação e as descargas diretas no mar provocadas por problemas operacionais ou pelo funcionamento pouco eficiente das ETARs resultaram na produção de resíduos de natureza industrial e urbana, uma tendência que tem vindo a aumentar ao longo dos anos [23].

Relativamente aos solos, as lamas provenientes de ETARs geradas durante o tratamento de águas residuais, ou até mesmo os produtos da excreção animal (sem qualquer tipo de tratamento prévio) são utilizados como fertilizantes e aplicados em solos agrícolas. Esta

contaminação das camadas superiores dos solos pode levar à acumulação de resíduos de diferentes fármacos ou até ao seu transporte para águas superficiais e subterrâneas por escoamento ou lixiviação [5, 33, 34]. Um estudo realizado em Espanha, com o objetivo de avaliar a ocorrência e distribuição de fármacos em solos agrícolas, detetou que, dos 45 compostos analisados, quatro estavam presentes em todas as amostras, tendo sido a estação de tratamento de esgotos da cidade vizinha apontada como a principal fonte de contaminação [34]. Também a drenagem de águas residuais das quintas de gado diretamente para rios, lagos e terras agrícolas, ou a reutilização de águas residuais domésticas tratadas para irrigação, são apontadas como possíveis causas de poluição do ambiente aquático, facto esse comprovado pela contaminação de águas superficiais e subterrâneas por antibióticos de uso veterinário [13]. Num estudo realizado em Portugal observou-se a presença de sulfametazina, um antibiótico de uso veterinário, num curso de água, embora este não tenha sido detetado no afluente e efluente da ETAR em estudo. Deste modo, os autores apontam que a sua entrada no curso de água pode ser devida ao uso na produção animal e, consequentemente, à aplicação de esterco em campos agrícolas, atingindo o rio em estudo por lixiviação [10].

No que diz respeito ao descarte de medicamentos não utilizados ou expirados juntamente com o lixo doméstico, estes chegam aos aterros sanitários onde, por lixiviação, podem levar à contaminação de solos e águas subterrâneas. Também aqueles indevidamente eliminados através das canalizações das habitações, chegam a ETARs onde, mais uma vez, não são sujeitos a um tratamento de eliminação eficiente [6, 11].

Também os efluentes hospitalares são um dos principais pontos de emissão de resíduos farmacêuticos. Estudos demonstram que os efluentes hospitalares não são sujeitos a qualquer tipo de tratamento antes de serem lançados nas ETARs, razão pela qual resíduos deste tipo de fármacos sejam comumente encontrados em águas superficiais [2, 24, 26, 35]. Negreira *et al.* [26] mencionam que os principais resíduos de fármacos encontrados são destinados a tratamentos oncológicos, acabando por ser também detetados em esgotos municipais quando estes pacientes retornam a casa. A excreção de metabolitos citostáticos é outra das preocupações levantada por estes autores, visto que estas substâncias ao atingirem o ambiente aquático podem exercer efeitos ainda mais tóxicos do que os compostos originais. Da mesma forma, Mendoza *et al.* [2] refere que os efluentes hospitalares são cerca de 5 a 15 vezes mais tóxicos que os efluentes urbanos, permitindo assim a entrada de substâncias tóxicas no ambiente, com consequentes efeitos adversos para os ecossistemas aquáticos, como por exemplo o desenvolvimento e disseminação de microrganismos patogénicos multirresistentes a antibióticos [3, 35].

De facto, os processos usados tipicamente nas ETARs, mostram-se pouco eficazes para a remoção de resíduos farmacêuticos. A eficiência de remoção destes resíduos está dependente de vários fatores, nomeadamente das propriedades físico-químicas dos compostos, condições climáticas (como temperatura e intensidade da luz solar), bem como o tipo e condições

operacionais do processo de tratamento usado na ETAR [2, 29]. Também as fontes de contaminação podem ser influenciadas por diferentes padrões geográficos de consumo de medicamentos, podendo também ocorrer importantes flutuações devido a variações sazonais [5].

## 2.2. Principais Classes de Fármacos Detetadas

A presença de fármacos no ambiente, em especial nas águas, tem sido objeto de trabalho de diversos autores nos últimos anos. Uma vez libertados no ambiente, os fármacos são sujeitos a uma série de processos de transporte e transformação nos vários compartimentos ambientais, podendo estar sujeitos a fenómenos de bio e fotodegradação, adsorção e/ou absorção, hidrólise, diluição, desconjugação de metabolitos ou acumulação a sedimentos das estações de tratamento [7, 10, 14, 29].

A tabela 1 apresenta as concentrações dos principais resíduos de fármacos comumente detetados em amostras de água, nomeadamente afluentes e efluentes de ETARs, efluentes hospitalares e águas superficiais de vários países. A maioria destes compostos pertencem à classe dos analgésicos, anti-inflamatórios [2, 5, 7], antibióticos [15-17], bloqueadores beta [15, 18], psicofármacos, nomeadamente das classes dos antidepressivos e dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos [2, 5, 10, 36], reguladores lipídicos [16, 20], hormonas sexuais [8, 20, 21], anti-epiléticos e anticonvulsivantes [6, 8], em concentrações na faixa dos  $\mu\text{g/L}$  e  $\text{ng/L}$ .

O padrão de ocorrência de resíduos farmacêuticos nas ETARs está muitas das vezes relacionado ao consumo local e taxas de excreção dos fármacos [5]. Um estudo realizado em Portugal relacionou o número de embalagens vendidas e a taxa de excreção de alguns fármacos, com as concentrações medidas em afluentes e efluentes de ETARs. Nesse estudo, Pereira *et al.* [5] mencionam que a classe dos anti-inflamatórios não esteróides, com taxas de excreção que variam entre 5% a 39%, apresentavam no ano de 2011, o maior número de embalagens vendidas, sendo também a classe mais frequentemente detetada nos efluentes neste estudo. Em concordância com estes resultados estão inúmeros estudos que apontam as classes dos analgésicos e anti-inflamatórios como as mais prevalentes em amostras ambientais [7, 10, 23, 37]. O paracetamol e o ibuprofeno são típicos representantes destas duas classes de fármacos, e dos mais citados na literatura devido às altas concentrações detetadas [2, 8, 23]. Apesar destas classes demonstrarem uma eficiência de remoção significativa pelos processos convencionais das ETARs, esta remoção continua a ser incompleta, razão pela qual resíduos destes fármacos continuam a ser detetados em ambientes aquáticos [3, 10]. Exemplo disso é o paracetamol, que apesar de apresentar uma taxa de remoção de 99,9%, continua a ser detetado em efluentes de ETARs [5, 35]. Também na Antártida este fármaco é detetado em altas concentrações, atingindo um máximo de 48744  $\text{ng/L}$ , valor esse semelhante aos detetados em estudos realizados em Portugal e Espanha, por exemplo. Diversos estudos relatam inclusive o aumento da concentração de alguns fármacos ao longo do sistema de

tratamento. Um exemplo são as concentrações de diclofenac detetadas no efluente de uma ETAR na Eslovénia [3]. Também o antiepilético carbamazepina apresenta maiores concentrações em efluentes comparativamente aos afluentes de ETARs em certos estudos [3, 6, 7, 10].

A baixa eficiência de remoção destes fármacos é explicada principalmente pela sua resistência à degradação ou à formação de conjugados, que podem ser clivados por enzimas durante o processo de tratamento das águas residuais, convertendo-os novamente no composto original [3, 16, 30, 35, 40]. Esta conversão dos metabolitos conjugados nos seus compostos originais é igualmente relatada para outros fármacos, nomeadamente para a azitromicina e para o sotalol [17, 29].

Relativamente aos antibióticos, estes são caracterizados por uma grande variedade de classes (nomeadamente macrólidos, quinolonas, sulfonamidas e aminoglicosídeos), sendo a azitromicina, claritromicina e a ciprofloxacina os fármacos mais frequentemente descritos. Num estudo desenvolvido por Giebultowicz *et al.* [25] na Polónia, avaliou-se as concentrações de resíduos de fármacos em amostras de água da torneira. Dos 26 compostos analisados, vinte foram detetados, tendo as concentrações mais altas sido descritas para a classe dos antibióticos, nomeadamente para a azitromicina (193 ng/L), claritromicina (52 ng/L) e eritromicina (57 ng/L). Esta classe de fármacos, juntamente com os anti-inflamatórios e analgésicos, é das mais prevalentes em ambientes aquáticos, sendo a ciprofloxacina o fármaco com maiores concentrações detetadas [5, 37, 39]. No que diz respeito à eficiência de remoção deste fármaco, os dados presentes na literatura não são concordantes, mostrando eficiências de remoção entre os 35-70% e de 79,1% em estudos realizados em Espanha e em Portugal, respetivamente [5, 7]. Para a azitromicina, é apontada uma eficiência de remoção de 94,6% [5], no entanto, em outros estudos a concentração média final deste fármaco foi ligeiramente maior no efluente, facto esse atribuído principalmente à conversão dos metabolitos conjugados no composto original [17]. O mesmo acontece para a claritromicina e eritromicina, apresentando este último uma taxa de remoção inferior a 35% [7].

Num estudo feito na Índia [39], a ciprofloxacina é também o fármaco detetado em maiores concentrações nas águas superficiais. Os autores afirmam ainda que as concentrações de diversos fármacos são várias vezes superiores às obtidas em outros estudos. Estes dados permitem constatar que a causa dos níveis altos de resíduos de fármacos no ambiente, se devem à inadequação das práticas governamentais de eliminação de resíduos, e ainda a uma reduzida consciencialização social sobre o descarte de medicamentos usados/não utilizados/vencidos.

**Tabela 1** - Concentrações (ng/L) dos principais fármacos detetados em afluentes e efluentes de ETARs, efluentes hospitalares e águas superficiais e respetivas taxas de remoção.

Classe terapêutica	Fármacos	Concentração afluente ETAR			Concentração efluente ETAR			Concentração efluente hospitalar			Taxa de remoção (%)	Ref.		
		MIN	MAX	MD	MIN	MAX	MD	MIN	MAX	MD				
Anti-inflamatórios não esteróides e analgésicos	Paracetamol		12955			40		-			-	[7]		
		n.d.	66700	25935	n.d.	530,7	26,9		-		99,9	[5]		
			-			-		15093	44258	27242		-	[2]	
			32610	287801	119560	313	4909	2309		-		-	[10]	
			1347,7	150000	41022,5	n.d.	32000	1520,1		-		-	[37]	
			-				-		n.d.	4658	3143		-	[38]
			n.d.				48744			-			-	[23]
		-				-			-			-	[20]	
		Naproxeno	-	-	7661	-	-	247		-		>70	[7]	
			-			-			548	7095	2224		-	[2]
			<LD	1133	373	n.d.	221	37,3		-			-	[10]
			n.d.			96				-			-	[23]
		Ibuprofeno		10751			28		-			>70	[7]	
			n.d.	8600	3451,2	n.d.	1370	247,9		-		94,1	[5]	
	-					-		827	2196	1425		-	[2]	
	12557		24505	16361	1418	3304	2273		-			-	[10]	
	n.d.		28900	5507,6	n.d.	6200	950,3		-			-	[37]	
	-					-		n.d.	3220	1813		-	[38]	
	n.d.					10053			-			-	[23]	
	-				-			-			-	[39]		
	Indometacina		45			61		-				-	[7]	
		-				-		n.d.	3409	1181		-	[38]	
		n.d.				133			-			-	[23]	

	<b>Diclofenac</b>		288		309		-		-	[7]		
		n.d.	2400	125,2	n.d.	670	89,9		-	45,6	[5]	
			-			-		572	676	614	[2]	
			n.d.		n.d.	724	328		-	-	[10]	
		n.d.	6200	224,7	n.d.	3200	146		-	-	[37]	
			-			-		n.d.	527	395	[38]	
			n.d.			15087			-	-	[23]	
			-			-			-	-	[20]	
			881,1			1155,8			-	-	[3]	
			-			-			-	-	[39]	
<b>Antibióticos</b>	<b>Azitromicina</b>		129			143			-	-	[7]	
			n.d.	719,3	42,3	n.d.	200	6,7		-	94,6	[5]
				-			-		n.d.	1044	497	[38]
				-			-			-	-	[20]
					120			130		-	-	[17]
				-			-		-	-	[39]	
			n.d.	719,3	21,6	n.d.	200	3,3				[37]
		<b>Ciprofloxacina</b>		392			176			-	35-70	[7]
			n.d.	17500	4373,6	n.d.	9800	1224,7		-	79,1	[5]
			n.d.	246	210		n.d.			-	-	[10]
	n.d.		32100	6671,3	n.d.	10200	1770,5		-	-	[37]	
			-			-		n.d.	26167	13487	-	[38]
			2200			630			-	-	[17]	
			135,4			101,9			-	-	[3]	
			-			-			-	-	[39]	
	<b>Claritromicina</b>		100			99			-	-	[7]	
			-			-		78	498	243	-	[2]
				48,2			<LD			-	-	[10]
				-			-		n.d.	13500	6589	[38]
				n.d.			138			-	-	[23]
				-			-			-	-	[20]
			200			280			-	-	[17]	

	<b>Trimetoprim</b>	54			7			-		35-70	[7]	
		170,8			178			-		-	[6]	
		-			-		1596	4791	3249	-	[2]	
		-			-		n.d.	860	371	-	[38]	
		59			40			-		-	[17]	
	<b>Eritromicina</b>	15			18			-		<35	[7]	
		-			-		n.d.	227	127	-	[38]	
		-			-			-		-	[20]	
		46			15			-		-	[17]	
		-			-			-		-	[39]	
<b>Bloqueadores β</b>	<b>Atenolol</b>	2224			274			-		>70	[7]	
		424,3			318,5			-		-	[6]	
		-			-		626	2320	1361	-	[2]	
		-			-		n.d.	6550	4409	-	[38]	
		n.d.			254			-		-	[23]	
	<b>Metoprolol</b>	393			169				-		35-70	[7]
		3780			3715				-		-	[6]
		-			-		26	87	46	-	[2]	
		-			-		n.d.	1193	928		[38]	
		12,5			67,4				-		[3]	
719				626				-		12,9	[18]	
710				509				-		28,3	[18]	
<b>Propranolol</b>	-			-		101	573	279	-	[2]		
	-			-		n.d.	94	60	-	[38]		
<b>Psicofármacos</b>	<b>Venlafaxina</b>	4108			2659			-		-	[7]	
		562			566				-	-	[6]	
		n.d.	66,7	49,6	86,6	374	198		-	-	[10]	
<b>Paroxetina</b>	592			179				-		-	[7]	
	-			-		107	884	285	-	[2]		
	23,6			26,5				-		-	[10]	
	-			-		n.d.	76	67	-	[38]		

	<b>Fluoxetina</b>	5,20	9,39	8,32	11,3	30,1	13,2	-	-	[10]		
		-	-	-	-	-	n.d.	69	45	[38]		
		-	-	-	-	-	-	-	-	[20]		
	<b>Lorazepam</b>	n.d.	-	-	-	-	504	826	609	[2]		
		n.d.	475,8	80,8	n.d.	399,8	84,7	-	NR	[5]		
		-	-	-	-	-	n.d.	698	433	[38]		
		n.d.	475,8	40,4	22,8	399,8	41,9	-	-	[37]		
<b>Reguladores lipídicos</b>	<b>Sinvastatina</b>	n.d.	8500	2652,1	n.d.	369,8	39,3	-	98,6	[5]		
		n.d.	8900	3322,5	n.d.	1500	48,7	-	-	[37]		
		<b>Gemfibrozil</b>	-	1009	-	-	184	-	-	>70	[7]	
			n.d.	4300	298,6	n.d.	1500	237,3	-	53,2	[5]	
			n.d.	4300	203,5	n.d.	1720	247	-	-	[37]	
			-	-	-	-	-	-	-	-	[20]	
		<b>Bezafibrato</b>	-	121	-	-	3	-	-	>70	[7]	
				-	1335	-	-	724	-	-	[6]	
				-	-	-	-	-	23	265	126	[2]
				n.d.	6000	1369,4	n.d.	2400	302,2	-	79,2	[5]
				35,6	40200	3162,7	n.d.	20400	1777,3	-	-	[37]
				-	-	-	-	-	-	-	-	[20]
<b>Antiepiléticos e anticonvulsivantes</b>	<b>Carbamazepina</b>	-	27	-	-	49	-	-	<35	[7]		
				-	-	-	-	-	-	-	[6]	
				-	-	-	-	-	123	571	271	[2]
				47	120	100	62,7	242	106	-	-	[10]
				-	-	-	-	-	n.d.	1183	956	[38]
				-	-	-	-	-	-	-	-	[20]
				-	570	-	-	370	-	-	-	[17]
				-	269,6	-	-	482,4	-	-	-	[3]

MAX - máximo; MD - média; MIN - mínimo; n.d. - não determinado; <LD - abaixo do limite de detecção; NR - não removido; Ref. - referência

Da mesma forma, também os bloqueadores beta têm sido frequentemente detetados em águas e efluentes de ETARs, como é o caso do atenolol e do metoprolol. Estudos demonstraram que esta classe de fármacos não é totalmente eliminada durante os tratamentos convencionais, razão pela qual são conseqüentemente observados em altas concentrações em efluentes, demonstrando um elevado grau de persistência no ambiente aquático [18, 35]. Por exemplo, num estudo realizado em duas ETARs na Sérvia, a taxa de remoção do metoprolol durante o tratamento de águas residuais foi geralmente baixa (12,9% na primeira ETAR analisada e 28,3% na segunda), chegando a apresentar concentrações superiores nos efluentes num outro realizado na Eslovénia [3, 18]. Por outro lado, o atenolol apresentou uma boa taxa de remoção, superior a 70%, enquanto que a maioria da literatura classifica este fármaco com uma taxa de remoção moderada a baixa [7, 29]. Uma possível explicação para as variações significativas na taxa de remoção dos bloqueadores beta pode ser encontrada nos parâmetros operacionais das diferentes ETARs, nomeadamente a tecnologia de tratamento e desempenho da mesma [18].

Entre a classe dos reguladores lipídicos, o bezafibrato é o fármaco mais relatado na literatura, demonstrando uma taxa de remoção superior a 70% [5, 7]. Também o gemfibrozil e a sinvastatina apresentam uma taxa de remoção considerável, tendo este último atingido uma remoção de 98,6%, estando de acordo com os dados apresentados por outros estudos [5].

No que diz respeito ao grupo das hormonas sexuais, a principal referência recai sobre o 17 $\alpha$ -etinilestradiol, fármaco amplamente utilizado em pílulas anticoncepcionais [22]. No entanto, apesar da sua presença ser abordada em alguns estudos, nenhum deles apresenta as concentrações a que se encontravam, devido aos limites de deteção dos métodos analíticos empregues [8, 20, 21].

Também os fármacos antineoplásicos são mencionados pela sua capacidade de resistir aos tratamentos das ETARs, acabando por serem detetados nos efluentes destas. Um estudo realizado em doze ETARs de Espanha, detetou a presença de capecitabina em todas as amostras recolhidas, tendo atingido uma concentração máxima de 72,6 ng/L. O aumento da prescrição deste fármaco em substituição do fluorouracilo, devido à possibilidade da sua administração por via oral, é uma razão apontada pelos autores para justificar as concentrações detetadas. No entanto, outros fármacos referidos como frequentemente administrados no serviço de oncologia, como por exemplo o paclitaxel e o etoposido, não foram detetados nas águas residuais hospitalares. Estas discrepâncias são provavelmente devidas à distinta estabilidade/degradabilidade dos compostos na água ou ainda à cinética e diferentes taxas de excreção [26]. Num outro estudo desenvolvido no Japão, Azuma *et al.* [41] descreveram a presença de bicalutamida no efluente da ETAR em concentrações de 1032 ng/L, cerca de 2 a 10 vezes superior à concentração dos outros compostos. Os autores concluíram que na área da pesquisa, o efluente da ETAR foi um dos principais contribuintes para a poluição das águas dos rios por antineoplásicos e outros compostos farmacêuticos.

As diferenças demonstradas na remoção de resíduos farmacêuticos entre as ETARs podem ser justificadas pelas suas condições operacionais, bem como a origem e composição das águas residuais (por exemplo, domésticas, industriais ou hospitalares) e as propriedades físico-químicas dos resíduos farmacêuticos selecionados para o estudo [10]. Uma abordagem a nível das diferentes regiões geográficas é igualmente necessária, devido às discrepâncias existentes no uso de medicamentos, demografia populacional, práticas culturais, ambientais e climáticas de cada país [37]. Adicionalmente há ainda que ter em conta as variações sazonais, a altura do dia em que se efetua a recolha das amostras e os diferentes padrões de excreção dos compostos, uma vez que são passíveis de afetar a eficiência de remoção [5]. Apesar de a maioria dos estudos apresentarem recolhas de amostras compostas de 24 horas, existem variações de concentrações de fármacos ao longo do dia. Num dos estudos é demonstrado um aumento das concentrações de fármacos nas amostras recolhidas nas primeiras horas da manhã (6h00 - 10h00). Os autores atribuem estes aumentos aos padrões de consumo e de excreção. Visto que a toma de diversos fármacos é realizada à noite, estes são geralmente libertados apenas na primeira excreção da manhã, levando à deteção de maiores concentrações nas amostras recolhidas durante este período. [8] No que diz respeito às variações sazonais, estas podem interferir na presença de resíduos farmacêuticos no meio ambiente de diferentes formas: alteração do consumo de alguns produtos farmacêuticos ao longo do ano ou mudanças em fatores ambientais que podem afetar os processos naturais de atenuação ou do tratamento de águas residuais [10]. Geralmente, durante os meses mais frios, a atividade microbiana é reduzida devido a temperaturas mais baixas, levando a uma diminuição da biodegradação dos compostos durante o tratamento nas ETARs [5, 23, 29]. Como exemplo, temos os anti-inflamatórios e alguns antibióticos que apresentam maiores concentrações durante o inverno, devido ao aumento de doenças tratadas por este tipo de fármacos nesta época do ano [8, 38]. Do mesmo modo, os níveis reduzidos de luz solar durante o inverno levam à inibição da remoção de resíduos farmacêuticos suscetíveis à fotodegradação, aumentando assim a sua persistência em ecossistemas marinhos [29].

### **2.3. Possíveis Efeitos na Saúde Humana e Animal**

Atualmente encontram-se descritos na literatura científica, diversos estudos que descrevem a presença de resíduos de fármacos (e respetivos metabolitos) em vários tipos de águas, e o seu consequente impacto no meio ambiente. Embora os efeitos tóxicos decorrentes da exposição ambiental dos fármacos ainda não estejam totalmente esclarecidos, estudos demonstram que estes compostos podem interferir no metabolismo e comportamento dos organismos aquáticos, resultando em desequilíbrios das suas populações e num grande impacto nos restantes ecossistemas [36, 42]. É de salientar que, apesar das reduzidas concentrações dos resíduos medicamentosos não apresentarem suscetibilidade de causar efeitos agudos nos organismos aquáticos, não é claro se estes organismos apresentam sensibilidade a estes resíduos, mesmo a baixas concentrações. Adicionalmente, é necessário esclarecer se estes

resíduos farmacêuticos, em conjunto com outras substâncias, podem despoletar efeitos sinérgicos. Como exemplo, num estudo realizado por Negreira *et. al* [26], observou-se que a exposição a curto prazo a uma mistura de 13 fármacos, em concentrações na ordem dos ng/L, poderia inibir significativamente o crescimento de células embrionárias humanas *in vitro*. Paralelamente, outro estudo reportou a acumulação de uma mistura de fármacos em várias regiões do cérebro de peixes, quando expostos a um efluente tratado de uma ETAR [43]. Contudo, na maioria dos estudos os metabolitos não são avaliados, metabolitos esses potencialmente mais tóxicos para o ambiente do que os respetivos compostos parentais. Como exemplo, temos os metabolitos do tamoxifeno que são apresentados como sendo até 100 vezes mais potentes e ativos do que o composto parental [26, 36]. Deste modo, alguns estudos realizaram uma análise de risco para avaliar e comparar o risco ambiental que diversos fármacos podem representar para os organismos aquáticos, tendo por base o cálculo de quocientes de risco (QR). Os fármacos são então classificados consoante o grau de risco que apresentam para as espécies: risco insignificante ( $QR < 0,1$ ), onde nenhum efeito adverso é esperado; risco baixo ( $0,1 \leq QR \leq 1$ ), no qual o potencial de efeitos adversos deve ser considerado; risco moderado ( $1 \leq QR \leq 10$ ), sendo provável que haja algum efeito adverso, e por fim o risco alto ( $QR > 10$ ) [2]. Em alguns estudos os fármacos são ainda classificados de acordo com as suas características de persistência, bioacumulação e toxicidade, sendo atribuído um valor a cada fármaco, designado de índice de Persistência, Bioacumulação e Toxicidade (PBT). Ambos os critérios são baseados em *guidelines* da Agência Europeia do Medicamento (AEM) e permitem classificar os produtos farmacêuticos estudados de acordo com seu potencial impacto no meio ambiente [2]. Todavia, mais importante do que avaliar a toxicidade isolada de cada composto, é estudar os efeitos da sua associação com duas ou mais substâncias, uma vez que podem despoletar um grande aumento da resposta tóxica. Por esta razão, alguns estudos têm ainda em consideração um outro método, designado por Unidades Tóxicas (UT), uma vez que este tem em consideração os efeitos tóxicos de misturas de fármacos. No entanto, é de salientar que a maioria dos estudos considera a toxicidade de substâncias individualmente, e não como parte de uma mistura, sendo que a aplicação deste último método é bastante reduzida [23].

Nos últimos anos tem vindo a ser dada especial atenção aos antibióticos, uma vez que a sua libertação para o ambiente aquático pode estar relacionada com o desenvolvimento de bactérias patogénicas resistentes no meio ambiente [6, 44-46]. O meio hídrico, para além de constituir um meio de disseminação de organismos resistentes aos antibióticos, entre populações humana e animal, é também a via pela qual são introduzidos no ecossistema genes de resistência a este tipo de fármacos. Por esta razão, esta classe de fármacos encontra-se entre as principais preocupações dos investigadores, sendo já considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) uma ameaça crescente à saúde pública mundial [23].

As tecnologias utilizadas no tratamento de águas residuais criam as condições ideais (altas densidades bacterianas, altos níveis de oxigénio e de nutrientes) para a transferência horizontal de genes entre estirpes resistentes e não resistentes. Deste modo, as ETARs atuam como *hot spots*, espalhando genes de resistência a antibióticos no meio ambiente [25]. Também a agricultura representa um importante portal de contaminação das águas por resíduos farmacêuticos, especialmente antibióticos de uso veterinário. Do mesmo modo, os solos sofrem contaminação através do uso de excreções de animais contaminadas como fertilizantes agrícolas, contaminando posteriormente águas superficiais e subterrâneas por escoamento [13, 42]. São vários os estudos que têm determinado a presença desta classe de fármacos em vários tipos de águas, havendo indícios de que o desenvolvimento de resistência a antibióticos é favorecido por baixas concentrações dos mesmos [25, 45]. Relativamente à avaliação do risco ambiental, antibióticos como a claritromicina, trimetoprim e ofloxacina apresentaram um QR superior a 10, o que significa um risco alto para os organismos aquáticos [2]. No entanto, num outro estudo, dois destes fármacos (claritromicina e ofloxacina) apenas apresentaram um risco moderado ( $1 \leq QR \leq 10$ ) [23].

Para além dos antibióticos, outras classes farmacoterapêuticas foram igualmente avaliadas quanto ao risco que representavam para organismos aquáticos e, eventualmente, na saúde humana. Pouco se sabe sobre o efeito crónico da exposição a baixas concentrações de resíduos de fármacos a longo prazo, ou qual o efeito em espécies que não são estudadas [16, 42]. Note-se que o número e a tipologia de testes ecotoxicológicos ainda são limitados e geralmente não incluem organismos de *habitats* extremos, como a Antártica [23]. Uma outra preocupação em relação ao nível toxicológico de alguns compostos prende-se com a indisponibilidade de valores de referência e limites máximos permitidos no ambiente [22].

São vários os fármacos que mostram evidências de causar efeitos adversos em espécies aquáticas, sendo a classe dos antibióticos e anti-inflamatórios as que demonstraram valores mais altos do índice PBT, indicando um grande potencial de risco para o meio ambiente [2]. Por exemplo, no que diz respeito ao diclofenac, este parece ser o fármaco com mais evidências a nível da sua toxicidade no ambiente. Observou-se que resíduos deste fármaco têm o potencial de afetar gravemente vários tecidos da espécie truta-marrom, em concentrações próximas às encontradas regularmente nas águas superficiais [2]. Noutras espécies de peixes este fármaco demonstrou causar lesões renais e alterações branquiais, bem como retardo no crescimento e anormalidades cardíacas em embriões de peixes [3, 23]. À semelhança dos organismos aquáticos, também outros animais são afetados pela contaminação de resíduos de fármacos. Por exemplo, a exposição indireta ao diclofenac apontou-o como a possível causa do declínio de uma população de abutres no Paquistão por falência renal, uma vez que este fármaco é amplamente utilizado para tratar o gado, a fonte primária de alimentação dos abutres [3, 6]. Quanto ao paracetamol, embora seja considerado ambientalmente persistente, não sofre bioacumulação nem se mostrou tóxico para os

organismos aquáticos. Já a exposição ao ibuprofeno mostrou afetar a resposta ao *stress* oxidativo, osmorregulação e síntese de hormonas envolvidas na reprodução de organismos aquáticos [23]. Igualmente envolvidos na reprodução e comportamento de peixes, encontram-se os fármacos antidepressores, nomeadamente os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, e ainda as benzodiazepinas [3, 11, 43, 47].

Relativamente aos medicamentos antineoplásicos, o fluorouracilo é destacado pelo seu potencial de causar teratogenicidade a praticamente todos os organismos eucariotas, mesmo em baixas concentrações (entre 5 e 50 ng/L) [26]. Considerando a classe dos bloqueadores beta, esta é associada a disfunções sexuais em mamíferos. Os autores compararam os sistemas adrenérgicos de mamíferos e peixes, concluindo que esta classe de fármacos pode afetar adversamente muitos aspetos da sua fisiologia e comportamento [40]. É ainda apontada a esta classe um efeito inibitório na fotossíntese das algas, bem como efeitos sobre o zooplâncton por parte do propranolol e bioacumulação de atenolol em peixes [2, 35, 40].

Deste modo, e tendo em conta todos os dados descritos até ao momento, fica claro que a preocupação quanto à contaminação hídrica por resíduos farmacêuticos, e os efeitos adversos que advém dela e da sua acumulação, é cada vez maior na comunidade científica. Torna-se assim urgente a avaliação da distribuição e destino destes compostos, bem como a necessidade de desenvolver métodos analíticos suficientemente sensíveis para uma determinação adequada dos níveis de fármacos e respetivos metabolitos presentes nos diferentes meios.

## **2.4. Legislação Relacionada com a Ocorrência de Fármacos em Meio Aquático**

Dada a importância e a elevada necessidade de proteção dos recursos hídricos de uma vasta gama de contaminantes, nomeadamente de resíduos farmacêuticos, foi aprovada a diretiva 2000/60/CE, vulgarmente designada por Diretiva-Quadro da Água. Esta diretiva é o principal instrumento na política da água da UE, e define uma estratégia de luta contra a poluição da água, prevendo outras medidas específicas para o controlo da poluição e de normas de qualidade ambiental. Essa estratégia passa pela identificação das substâncias que assumem caráter prioritário de entre aquelas que constituem um risco significativo para o meio aquático [5, 48]. Numa das alterações efetuadas a esta diretiva (Diretiva 2008/105/CE), várias novas substâncias foram propostas para serem introduzidas numa “lista de vigilância” (“*watch list*”) por poderem representar um risco significativo para o meio aquático. De entre as 10 substâncias que fazem parte desta primeira lista, encontram-se o diclofenac, 17-beta-estradiol (E2), 17-alfa-etinilestradiol (EE2) e três antibióticos da família dos macrólidos, nomeadamente a eritromicina, claritromicina e azitromicina. Esta lista é estabelecida pela Diretiva 2013/39/UE e pela Decisão de Execução 2015/495 da Comissão da UE.

Adicionalmente, também determinam a monitorização obrigatória dessas substâncias por todos os Estados Membros da UE, a fim de estabelecer medidas e estratégias sustentáveis de modo a minimizar a contaminação e o impacto no ambiente aquático [4, 20, 25, 37, 49]. Recentemente, a Decisão de Execução 2015/495 foi revogada pela Decisão de Execução 2018/840, que estabeleceu a retirada do diclofenac da lista de vigilância por dispor de dados de monitorização suficientes. Esta decisão identificou ainda como candidatos adequados os antibióticos amoxicilina e ciprofloxacina [50].

Esta lista é dinâmica, pelo que se torna importante continuar a identificar e monitorizar fármacos em ambientes aquáticos. Desta forma será possível a compilação de dados sobre as águas mais afetadas, de modo a implementar medidas futuras para prevenir e controlar os riscos representados por essas substâncias [10, 37].

### 3. Etapas do Processo de Análise de Águas Residuais

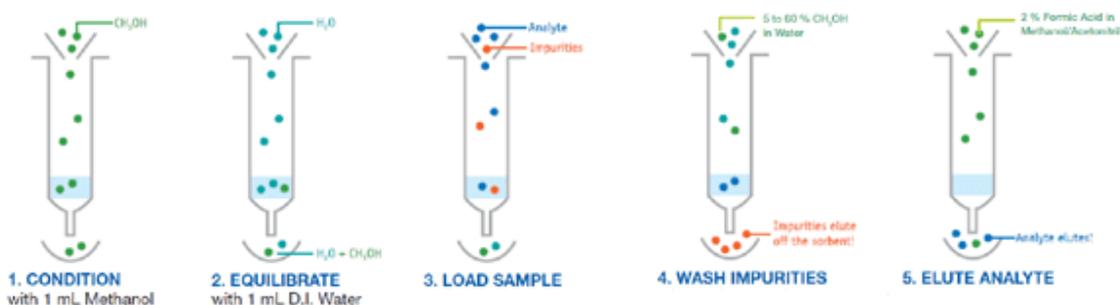
O desenvolvimento de metodologias analíticas precisas para a determinação de fármacos, em matrizes ambientais aquáticas, é extremamente útil e necessário [3]. A análise de águas residuais permite aos investigadores, a partir de amostras recolhidas em afluentes e efluentes de ETARs, identificar resíduos de uma determinada substância (metabolitos ou o composto parental) e posteriormente quantificar essa mesma substância.

Este processo de análise compreende várias etapas, sendo a primeira a recolha da amostra de água nos afluentes e efluentes das ETARs. Geralmente são usados dispositivos automáticos que recolhem amostras compostas de 24h, obtidas em diferentes instantes durante um período de tempo, e misturadas em proporções iguais. Este tipo de amostras tem o objetivo de avaliar as flutuações nas concentrações dos fármacos em cada ponto de recolha [17, 40]. Esta recolha é normalmente realizada em recipientes de polietileno, previamente lavados, e transportados para o laboratório em ambiente fresco [13, 26, 29]. Por vezes estes recipientes contêm ainda conservantes, como por exemplo ácido ascórbico, de modo a evitar uma possível contaminação microbiana [41, 51]. As amostras são mantidas sob refrigeração (4°C) durante o transporte para o laboratório, onde serão processadas [8, 41]. Quando não é possível a análise imediata das mesmas, estas são então congeladas e armazenadas a -20°C até à sua análise [5, 26]. As soluções *stock* de cada composto são normalmente preparadas em metanol, sendo posteriormente armazenadas a -20°C no escuro [5, 8, 26, 44]. Após a descongelação das amostras à temperatura ambiente, estas são acidificadas com ácido clorídrico ou ácido fórmico, até valores de pH entre 2 e 3, de modo a prevenir processos de precipitação ou oxidação [5, 15]. De seguida, são filtradas consecutivamente através de filtros de microfibra de vidro, de membrana de poliamida ou de membrana de nylon, com o objetivo de remover o material em suspensão [2, 37]. Em alguns estudos, esta etapa de

filtração é efetuada logo após a chegada das amostras ao laboratório, sendo depois congeladas e armazenadas para posterior análise [26].

A maior parte destas amostras são complexas, pelo que exigem um pré-tratamento da amostra a fim de isolar o analito de interesse. Neste sentido, nos últimos anos, extensos esforços têm sido feitos para o desenvolvimento de técnicas suficientemente sensíveis e seletivas que permitam um melhor desempenho analítico do processo [13, 18]. Assim, as etapas de preparação das amostras permitem o isolamento dos compostos de interesse, procurando reduzir ou eliminar os interferentes, minimizando assim incompatibilidades que possam existir entre a amostra e a técnica cromatográfica posteriormente utilizada [18].

De entre as técnicas de preparação de amostras, a Extração em Fase Sólida (do inglês *Solid Phase Extraction* - SPE) é, atualmente, uma das mais utilizadas para extração e/ou concentração de amostras de águas residuais, permitindo que analitos em concentrações muito baixas sejam detetados por métodos cromatográficos. Este processo inicia-se com a etapa de acondicionamento, através da passagem de um solvente ou solventes apropriados, de modo a ativar o adsorvente (fase sólida) presente na coluna, para a amostra. De seguida, aplica-se a amostra, sendo esta difundida através do adsorvente. Em função da complexidade da amostra, esta poderá ser diluída de forma a facilitar a sua passagem através do adsorvente. Posteriormente à passagem da amostra segue-se uma etapa de lavagem, com um solvente apropriado, com o objetivo de remover os interferentes contidos na amostra. Por fim, após secagem dos restos aquosos, dá-se a etapa de eluição, onde são libertados os compostos do adsorvente para posterior análise [18]. Na figura 2 encontra-se representada as diferentes etapas do processo de SPE.



**Figura 2** - Etapas do processo de SPE (retirado de <https://www.phenomenex.com/sample-preparation/solid-phase-extraction?culture=fr>)

Diferentes tipos de cartuchos podem ser usados, em função das características do adsorvente. Exemplo disso são adsorventes  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_{18}$ , intercâmbio catiónico, intercâmbio aniónico, aminopropil, etc. No entanto, os cartuchos de balanço hidrofílico-lipofílico e  $\text{C}_{18}$  são os mais referenciados na literatura para a análise de fármacos em águas [7, 8, 12, 36].

Apesar de o método de SPE ser o mais utilizado em estudos de análise, Feng-Yang Hu *et al.* [13] demonstraram que a aplicação deste método não garante uma boa recuperação para todos os analitos, devido às diferentes propriedades físico-químicas dos fármacos e às baixas concentrações detetadas. Em alternativa, estes autores estudaram um processo de liofilização como pré-tratamento das amostras, permitindo a estabilidade dos analitos e evitando a degradação dos mais sensíveis à temperatura.

Quanto à análise instrumental e métodos de deteção, os mais utilizados na determinação de fármacos são normalmente baseados em cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (do inglês *Liquid Chromatography - Mass Spectrometry - LC/MS*) [5, 6, 25, 37]. Estes são capazes de determinar uma ampla gama de resíduos farmacêuticos, graças à sua alta sensibilidade e seletividade em matrizes complexas, como as águas residuais, oferecendo ainda a possibilidade de automação de modo a minimizar a manipulação das amostras [12, 36, 52, 53]. Outros tipos de espectrómetros são igualmente descritos na literatura, sendo os espectrómetros em tandem e de alta resolução (como por exemplo, HRMS, tempo de voo e orbitrap) os mais citados, devido à maior sensibilidade que apresentam [21, 31, 36, 54]. Também a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa em tandem é por vezes utilizada [19].

Na tabela 2 encontra-se, de forma resumida, alguns exemplos de diferentes técnicas de extração e deteção de fármacos em amostras de águas residuais.

**Tabela 2** - Diferentes técnicas de extração e deteção de fármacos em amostras de águas residuais.

Analito	Técnica de Extração (tipo de cartucho)	Técnica Analítica	LOD (ng/L)	LOQ (ng/L)	Referência
Paracetamol	SPE (balanço hidrofílico-lipofílico)	HPLC-MS/MS	7,6	25,3	[2]
Diclofenac			4,3	14,3	
Ibuprofeno			7,2	24,0	
Indometacina			3,0	9,9	
Claritromicina			0,5	1,8	
Trimetoprim			0,6	2,2	
Atenolol			4,7	15,7	
Metoprolol			0,9	2,9	
Propranolol			0,8	2,7	
Lorazepam			1,4	4,7	
Carbamazepina			0,3	1,1	
Metoprolol	SPE (balanço hidrofílico-lipofílico)	LC-MS/MS	-	0,5	[3]
Carbamazepina			-	2,5	
Diclofenac			-	40,0	
Diclofenac	SPE (cartuchos)		1,0	-	[9]
Ibuprofeno			0,8	-	

Naproxeno	C <sub>18</sub>		0,5	-	
Gemfibrozil			0,3	-	
Eritromicina	Liofilização e injeção direta	LC-MS/MS	3,0	9,5	[13]
Ciprofloxacina			3,5	12,0	
Azitromicina	SPE (balanço hidrofílico- lipofílico)	UPLC-MS/MS	-	1,1	[14]
Claritromicina			-	0,3	
Trimetropim			-	0,1	
Ibuprofeno			-	3,7	
Diclofenac			-	0,2	
Paracetamol			-	1,0	
Atenolol			-	0,3	
Propranolol			-	0,1	
Carbamazepina			-	0,4	
Metoprolol			SPE (balanço hidrofílico- lipofílico)	LC-MS	
Azitromicina	SPE (balanço hidrofílico- lipofílico)	HPLC-MS/MS	0,07 - 2,2	0,23 - 7,3	[25]
Ciprofloxacina			0,51 - 12,0	1,7 - 40,0	
Claritromicina			0,05 - 0,28	0,2 - 0,9	
Eritromicina			0,14 - 2,1	0,46 - 7,0	
Trimetoprim			0,08 - 0,48	0,3 - 1,6	
Diclofenac	SPE (cartuchos C <sub>18</sub> )	LC-MS/MS	-	2,0	[29]
Atenolol			-	5,0	
Metoprolol			-	3,0	
Azitromicina	SPE (balanço hidrofílico- lipofílico)	UPLC-MS/MS	<0,01	<0,01	[36]
Ciprofloxacina			0,06	0,21	
Claritromicina			<0,01	<0,01	
Eritromicina			0,04	0,12	
Trimetoprim			<0,01	<0,01	
Paracetamol			0,5	1,8	
Naproxeno			0,3	0,9	
Ibuprofeno			1,0	3,5	
Indometacina			0,6	2,1	
Diclofenac			0,1	0,2	
Propranolol			0,02	0,08	
Carbamazepina			<0,01	0,01	
Fluoxetina			<0,01	0,01	
Bezafibrato			<0,01	0,01	
Gemfibrozil			0,01	0,02	
Azitromicina			SPE (troca aniónica)	LC-MS	
Ciprofloxacina	0,1	0,2			
Claritromicina	0,1	0,2			
Carbamazepina	0,3	1,1			

LOD - Limite de Detecção; LOQ - Limite de Quantificação; SPE - Extração em Fase Sólida; LC - Cromatografia Líquida; HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência; MS/MS - Espectrometria de Massa em tandem; UPLC - Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência

## 4. Eliminação de Resíduos de Fármacos de Águas Residuais

As ETARs, como referido anteriormente, são uma das principais fontes de entrada de fármacos, metabolitos e produtos de transformação no meio aquático, uma vez que muitos destes compostos não são totalmente removidos pelos processos convencionais de tratamento utilizados.

A primeira etapa dos processos de tratamento utilizados nestas estações de tratamento, denominada de tratamento primário, consiste numa filtração, e tem como objetivo principal a remoção de areias, gorduras e sólidos de grandes dimensões [2, 17, 35]. O tratamento secundário, ou tratamento biológico, tem por base um sistema de lamas ativadas. Este sistema é amplamente empregue para o tratamento de águas residuais, principalmente porque produzem um efluente de qualidade adequada, com custos de operação e manutenção razoáveis [5]. É de salientar que, na maior parte das situações um tratamento primário seguido de um sistema convencional de lamas ativadas é por vezes considerado suficiente para obter uma remoção satisfatória de certos resíduos farmacêuticos. Collado *et al.* [7] demonstraram que a aplicação destes tratamentos foi suficiente para obter uma alta remoção de fármacos como o bezafibrato, ibuprofeno e naproxeno. No entanto, nem todos os fármacos são eliminados de forma abrangente por um tratamento convencional, sendo vários os fatores que demonstraram ter efeitos pronunciados na eficiência dos tratamentos de lamas ativadas, como são exemplo, a concentração do afluente, a retenção de sólidos, comunidade microbiana, temperatura, pH, variações sazonais, condições redox, etc [5, 7]. Desta forma, é por vezes empregue um tratamento adicional baseado em radiação ultravioleta (UV), que tem como finalidade a desinfecção das águas residuais e consequentemente a eliminação de microorganismos patogénicos [2, 17, 26]. Através deste método, várias classes de fármacos mostraram uma remoção superior a 80% com esta etapa de fotodegradação, tendo sido os AINEs, os bloqueadores beta e alguns antibióticos (eritromicina e trimetoprim) os compostos mais degradados [7]. Finalmente, as águas tratadas são descarregadas diretamente no rio ou mar, ou então reutilizadas para limpeza das cidades ou regas em campos agrícolas [26, 35].

Alguns estudos referem ainda outros processos de tratamento, já desenvolvidos ou ainda em fase de estudo, que se mostraram eficazes na remoção de resíduos farmacêuticos de amostras de águas. São exemplo, a ozonização, o uso de biorreatores de membrana, adsorção com

carvão ativado, ou ainda processos de ultrafiltração, nanofiltração ou osmose inversa [24, 28, 41, 46, 55].

Encontra-se ainda descrita a aplicação de processos de oxidação eletroquímica, onde vários materiais podem ser usados como elétrodos, apresentando um bom desempenho na eletrodegradação de compostos farmacêuticos [56]. Um estudo realizado por Santos D. *et al* [57], demonstrou que a utilização de elétrodos de  $\text{Ti/Pt/SnO}_2\text{-Sb}_2\text{O}_4$  se mostrou eficaz na degradação de fármacos como a amoxicilina, diclofenac e ibuprofeno. A compatibilidade ambiental deste processo é uma das inúmeras vantagens, uma vez que as principais espécies envolvidas no processo de oxidação são elétrons e agentes oxidantes produzidos *in situ*. Outras vantagens incluem o uso de equipamentos simples e de fácil operação, versatilidade e facilidade de automação [58].

## 5. Conclusões e Perspetivas Futuras

Nos últimos anos, um elevado número de estudos tem descrito a presença de contaminantes emergentes no meio ambiente, principalmente no meio hídrico. Dentro destes, os fármacos têm ocupado um lugar de destaque, quer pela massificação do seu consumo a nível mundial, quer pelo seu descarte inadequado e reduzida eficácia de remoção nas ETARs. Desta forma, tem sido demonstrado que a presença de fármacos no ambiente aquático, leva conseqüentemente à sua acumulação em solos e sedimentos, expondo os organismos aquáticos e os demais seres vivos a efeitos indesejáveis, mesmo a baixas concentrações.

Para dar resposta a esta problemática e ao impacto ambiental da utilização de medicamentos, nomeadamente os efeitos adversos nos organismos dos diferentes ecossistemas, surgiu o estudo da Ecofarmacovigilância (ECF). Esta área tem assumido cada vez mais interesse neste contexto, sendo considerada parte integrante da farmacovigilância. Ambas visam monitorizar os efeitos adversos dos medicamentos, sendo a ECF direcionada para a “detecção, avaliação e prevenção de efeitos adversos de produtos farmacêuticos no ambiente”. Com base nas fontes de contaminação de produtos farmacêuticos no meio ambiente, algumas abordagens foram defendidas no contexto da ECF, com o objetivo de reduzir a pegada ambiental dos fármacos. Estas abordagens devem ser promovidas ao longo do ciclo de vida de um medicamento, começando pela adoção de abordagens preventivas. Estas devem incluir o desenvolvimento de processos farmacêuticos mais ecológicos, minimização de emissões no processo de fabrico, promoção do uso racional de medicamentos e do descarte seguro de medicamentos entre a população [59].

Desta forma, a criação de estratégias que avaliem o risco ambiental que advém da presença de fármacos no ambiente são fundamentais para a ECF. Por exemplo, a análise de padrões de prescrição e consumo de fármacos numa determinada região ou período específico, são um mecanismo eficaz na previsão do nível de contaminação por um determinado fármaco. No entanto, tendo em vista a diversidade de produtos farmacêuticos com diferentes propriedades químicas, estruturais, biológicas ou toxicológicas, é impraticável realizar um estudo rigoroso e unitário para todos os produtos farmacêuticos existentes [60]. Todo este processo é agravado ainda mais pela presença de outros produtos químicos sintéticos e naturais no ambiente e/ou outros fatores ambientais que possam contribuir para os impactos ambientais observados [61]. Não obstante, é necessário ter em atenção a produção de resíduos farmacêuticos associados à excreção humana. Sendo esta uma consequência inevitável do uso de fármacos e, portanto, uma fonte muito mais difícil de controlar, é fundamental a existência de um tratamento eficaz nas ETARs [59].

Como tal, ao longo deste trabalho foram abordadas as principais classes de fármacos que se encontram presentes em meios hídricos, assim como o seu efeito para a saúde humana.

Adicionalmente, foram descritos métodos analíticos utilizados na detecção dos fármacos e ainda na eliminação dos mesmos das águas residuais. Contudo, ficou patente ao longo deste trabalho que ainda há muitos estudos que necessitam de ser realizados, nomeadamente estudos que abordem a questão dos efeitos indesejáveis a longo prazo que advêm da bioacumulação de resíduos farmacêuticos em diversas matrizes aquáticas. É de salientar também, que os estudos que avaliam os efeitos sinérgicos que podem ocorrer quando estão presentes dois ou mais fármacos, metabolitos ou produtos de degradação necessitam de desenvolvimento adicional. Da mesma forma, os dados farmacocinéticos são escassos e necessitam de ser aprimorados em estudos futuros, visto que podem ser uma ferramenta muito útil na previsão do comportamento dos fármacos.

Assim, torna-se pertinente a realização de estudos mais aprofundados acerca da contaminação de meios hídricos por fármacos. É necessário avaliar a sua distribuição, comportamento e os seus potenciais efeitos, de modo a controlar as suas concentrações no ambiente e evitar danos para os ecossistemas e para a saúde humana. Simultaneamente, urge o desenvolvimento de métodos analíticos suficientemente sensíveis para uma determinação adequada dos níveis de fármacos e respetivos metabolitos presentes nos diferentes meios. É ainda de destacar igualmente a importância da aplicação de medidas preventivas e proativas na gestão de resíduos de medicamentos.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Geissen V, Mol H, Klumpp E, Umlauf G, Nadal M, Ploeg M Van Der, Zee SEATM Van De, Ritsema CJ (2015) Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management. *Int Soil Water Conserv Res* 3(1):57-65 . <https://doi.org/10.1016/j.iswcr.2015.03.002>
2. Mendoza A, Acena J, Perez S, Lopez de Alda M, Barcelo D, Gil A, Valcarcel Y (2015) Pharmaceuticals and iodinated contrast media in a hospital wastewater: A case study to analyse their presence and characterise their environmental risk and hazard. *Environ Res* 140:225-241 . <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.04.003>
3. Klancar A, Trontelj J, Kristl A, Justin MZ, Roskar R (2016) Levels of pharmaceuticals in Slovene municipal and hospital wastewaters: a preliminary study. *Arch Ind Hyg Toxicol* 67:106-115 . <https://doi.org/10.1515/aiht-2016-67-2727>
4. Parlamento Europeu e do Conselho (2013) Diretiva 2013/39/UE de 12 de agosto de 2013. *J Of Da União Eur* (226):1-17
5. Pereira AMPT, Silva LJG, Meisel LM, Lino CM, Pena A (2015) Environmental impact of pharmaceuticals from Portuguese wastewaters: geographical and seasonal occurrence, removal and risk assessment. *Environ Res* 136:108-119 . <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.09.041>
6. Gurke R, Rossmann J, Schubert S, Sandmann T, Robler M, Oertel R, Fauler J (2015) Development of a SPE-HPLC-MS/MS method for the determination of most prescribed pharmaceuticals and related metabolites in urban sewage samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 990:23-30 . <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.03.008>
7. Collado N, Rodriguez-Mozaz S, Gros M, Rubirola A, Barcelo D, Comas J, Rodriguez-Roda I, Buttiglieri G (2014) Pharmaceuticals occurrence in a WWTP with significant industrial contribution and its input into the river system. *Environ Pollut* 185:202-212 . <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.10.040>
8. Camacho-Munoz D, Martin J, Santos JL, Aparicio I, Alonso E (2014) Concentration evolution of pharmaceutically active compounds in raw urban and industrial wastewater. *Chemosphere* 111:70-79 . <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.03.043>

9. Saunders LJ, Mazumder A, Lowe CJ (2016) Pharmaceutical concentrations in screened municipal wastewaters in Victoria, British Columbia: A comparison with prescription rates and predicted concentrations. *Environ Toxicol Chem* 35(4):919-929 . <https://doi.org/10.1002/etc.3241>
10. Paiga P, Santos LHMLM, Ramos S, Jorge S, Silva JG, Delerue-Matos C (2016) Presence of pharmaceuticals in the Lis river (Portugal): Sources, fate and seasonal variation. *Sci Total Environ* 573:164-177 . <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.08.089>
11. Morais SA, Delerue-Matos C, Gabarrell X (2014) An uncertainty and sensitivity analysis applied to the prioritisation of pharmaceuticals as surface water contaminants from wastewater treatment plant direct emissions. *Sci Total Environ* 490:342-350 . <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.04.082>
12. Camacho-Munoz D, Kasprzyk-Hordern B (2015) Multi-residue enantiomeric analysis of human and veterinary pharmaceuticals and their metabolites in environmental samples by chiral liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry detection. *Anal Bioanal Chem* 407(30):9085-9104 . <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9075-6>
13. Hu F-Y, He L-M, Yang J-W, Bian K, Wang Z-N, Yang H-C, Liu Y-H (2014) Determination of 26 veterinary antibiotics residues in water matrices by lyophilization in combination with LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 949-950:79-86 . <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.01.008>
14. Zhou H, Wangjin Y, Liu J, Ying T, Xuan Y (2017) Temporal and spatial features of selected wastewater-marking pharmaceuticals and potential mechanisms of their removal from urban rivers. *Environ Sci Pollut Res Int* 24(18):15712-15726 . <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9184-1>
15. Reis-Santos P, Pais M, Duarte B, Cacador I, Freitas A, Vila Pouca AS, Barbosa J, Leston S, Rosa J, Ramos F, Cabral HN, Gillanders BM, Fonseca VF (2018) Screening of human and veterinary pharmaceuticals in estuarine waters: A baseline assessment for the Tejo estuary. *Mar Pollut Bull* 135:1079-1084 . <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2018.08.036>
16. Kosma CI, Lambropoulou DA, Albanis TA (2014) Investigation of PPCPs in wastewater treatment plants in Greece: Occurrence, removal and environmental risk assessment. *Sci Total Environ* 466-467:421-438 . <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.07.044>
17. Verlicchi P, Al Aukidy M, Jelic A, Petrovic M, Barcelo D (2014) Comparison of measured and predicted concentrations of selected pharmaceuticals in wastewater and surface water: A case study of a catchment area in the Po Valley (Italy). *Sci Total Environ* 470-471:844-854 . <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.10.026>

18. Jaukovic ZD, Grujic SD, Vasiljevic TM, Petrovic SD, Lausevic MD (2014) Cardiovascular Drugs in Environmental Waters and Wastewaters: Method Optimization and Real Sample Analysis. *J Aoac Int* 97(4):1167-1174 . <https://doi.org/10.5740/jaoacint.12-121>
19. Logarinho F, Rosado T, Barroso M, Araujo ARTS, Gallardo E (2016) Determination of antipsychotic drugs in hospital and wastewater treatment plant samples by gas chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B*. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.10.031>
20. Pereira AMPT, Silva LJG, Laranjeiro CSM, Meisel LM, Lino CM, Pena A (2017) Human pharmaceuticals in Portuguese rivers: The impact of water scarcity in the environmental risk. *Sci Total Environ* 609:1182-1191 . <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.07.200>
21. Al-Qaim FF, Abdullah MP, Othman MR, Latip J, Afiq W (2014) A Validation Method Development for Simultaneous LC-ESI-TOF/MS Analysis of Some Pharmaceuticals in Tangkas River-Malaysia. *J Braz Chem Soc* 25(2):271-281 . <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20130294>
22. Arya G, Tadayon S, Sadighian J, Jones J, de Mutsert K, Huff TB, Foster GD (2017) Pharmaceutical chemicals, steroids and xenoestrogens in water, sediments and fish from the tidal freshwater Potomac River (Virginia, USA). *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 52(7):686 . <https://doi.org/10.1080/10934529.2017.1312975>
23. Gonzalez-Alonso S, Merino LM, Esteban S, Lopez de Alda M, Barcelo D, Duran JJ, Lopez-Martinez J, Acena J, Perez S, Mastroianni N, Silva A, Catala M, Valcarcel Y (2017) Occurrence of pharmaceutical, recreational and psychotropic drug residues in surface water on the northern Antarctic Peninsula region. *Environ Pollut* 229:241-254 . <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.05.060>
24. El-Ogri F, Ouazzani N, Boraam F, Mandi L (2016) A survey of wastewaters generated by a hospital in Marrakech city and their characterization. *Desalin Water Treat* 57(36):17061-17074 . <https://doi.org/10.1080/19443994.2016.1138328>
25. Giebultowicz J, Tyski S, Wolinowska R, Grzybowska W, Zareba T, Drobniewska A, Wroczynski P, Nalecz-Jawecki G (2018) Occurrence of antimicrobial agents, drug-resistant bacteria, and genes in the sewage-impacted Vistula River (Poland). *Environ Sci Pollut Res Int* 25(6):5788-5807 . <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0861-x>
26. Negreira N, de Alda ML, Barcelo D, de Aida ML, Barcelo D, de Alda ML, Barcelo D (2014) Cytostatic drugs and metabolites in municipal and hospital wastewaters in Spain: Filtration, occurrence, and environmental risk. *Sci Total Environ* 497-498:68-77 . <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.07.101>

27. Boix C, Ibanez M, Bagnati R, Zuccato E, Sancho J V, Hernandez F, Castiglioni S (2016) High resolution mass spectrometry to investigate omeprazole and venlafaxine metabolites in wastewater. *J Hazard Mater* 302:332-340 . <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.09.059>
28. Yang GCC, Chen Y-C, Yang H-X, Yen C-H (2016) Performance and mechanisms for the removal of phthalates and pharmaceuticals from aqueous solution by graphene-containing ceramic composite tubular membrane coupled with the simultaneous electrocoagulation and electrofiltration process. *Chemosphere* 155:274-282 . <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.04.060>
29. Golovko O, Kumar V, Fedorova G, Randak T, Grabic R (2014) Removal and seasonal variability of selected analgesics/anti-inflammatory, anti-hypertensive/cardiovascular pharmaceuticals and UV filters in wastewater treatment plant. *Environ Sci Pollut Res Int* 21(12):7578-7585 . <https://doi.org/10.1007/s11356-014-2654-9>
30. Azuma T, Ishida M, Hisamatsu K, Yunoki A, Otomo K, Kunitou M, Shimizu M, Hosomaru K, Mikata S, Mino Y (2017) A method for evaluating the pharmaceutical deconjugation potential in river water environments. *Chemosphere* 180:476-482 . <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.04.040>
31. Ferrando-Climent L, Reid MJ, Rodriguez-Mozaz S, Barcelo D, Thomas K V (2016) Identification of markers of cancer in urban sewage through the use of a suspect screening approach. *J Pharm Biomed Anal* 129:571-580 . <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.08.001>
32. Yang Y, Sik Y, Kim K, Kwon EE, Fai Y (2017) Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. *Sci Total Environ*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.04.102>
33. Ascar L, Ahumada I, Morales N, Garrido T, Giordano A, Leiva YK (2017) Mobility of nonsteroidal Anti-inflammatory drugs in soils with and without amendment of biosolid. *J Chil Chem Soc* 62(3):3593-3596
34. Biel-Maeso M, Corada-Fernandez C, Lara-Martin PA (2017) Determining the distribution of pharmaceutically active compounds (PhACs) in soils and sediments by pressurized hot water extraction (PHWE). *Chemosphere* 185:1001-1010 . <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.07.094>
35. Chonova T, Keck F, Labanowski J, Montuelle B, Rimet F, Bouchez A (2016) Separate treatment of hospital and urban wastewaters: A real scale comparison of effluents and their effect on microbial communities. *Sci Total Environ* 542:965-975 . <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.161>

36. Baena-Nogueras RM, Pintado-Herrera MG, Gonzalez-Mazo E, Lara-Martin PA (2016) Determination of Pharmaceuticals in Coastal Systems Using Solid Phase Extraction (SPE) Followed by Ultra Performance Liquid Chromatography - tandem Mass Spectrometry (UPLC-MS/MS). *Curr Anal Chem* 12(3):183-201 . <https://doi.org/10.2174/1573411012666151009193254>
37. Pereira AMPT, Silva LJG, Lino CM, Meisel LM, Pena A (2016) Assessing environmental risk of pharmaceuticals in Portugal: An approach for the selection of the Portuguese monitoring stations in line with Directive 2013/39/EU. *Chemosphere* 144:2507-2515 . <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.100>
38. Verlicchi P, Zambello E (2016) Predicted and measured concentrations of pharmaceuticals in hospital effluents. Examination of the strengths and weaknesses of the two approaches through the analysis of a case study. *Sci Total Environ* 565:82-94 . <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.04.165>
39. Velpandian T, Halder N, Nath M, Das U, Moksha L, Gowtham L, Batta SP (2018) Un-segregated waste disposal: an alarming threat of antimicrobials in surface and ground water sources in Delhi. *Environ Sci Pollut Res Int* 25(29):29518-29528 . <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2927-9>
40. Roberts J, Kumar A, Du J, Hepplewhite C, Ellis DJ, Christy AG, Beavis SG (2016) Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Australia's largest inland sewage treatment plant, and its contribution to a major Australian river during high and low flow. *Sci Total Environ* 541:1625-1637 . <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.03.145>
41. Azuma T, Ishiuchi H, Inoyama T, Teranishi Y, Yamaoka M, Sato T, Mino Y (2015) Occurrence and fate of selected anticancer, antimicrobial, and psychotropic pharmaceuticals in an urban river in a subcatchment of the Yodo River basin, Japan. *Environ Sci Pollut Res Int* 22(23):18676-18686 . <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5013-6>
42. Marsoni M, De Mattia F, Labra M, Bruno A, Bracale M, Vannini C (2014) Uptake and effects of a mixture of widely used therapeutic drugs in *Eruca sativa* L. and *Zea mays* L. plants. *Ecotoxicol Environ Saf* 108:52-57 . <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.05.029>
43. David A, Lange A, Tyler CR, Hill EM (2018) Concentrating mixtures of neuroactive pharmaceuticals and altered neurotransmitter levels in the brain of fish exposed to a wastewater effluent. *Sci Total Environ* 621:782-790 . <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.265>

44. Daouk S, Fleury-Souverain S, Daali Y (2015) Development of an LC-MS/MS Method for the Assessment of Selected Active Pharmaceuticals and Metabolites in Wastewaters of a Swiss University Hospital. *Chimia (Aarau)* 69(11):684-689 . <https://doi.org/10.2533/chimia.2015.684>
45. Caucci S, Karkman A, Cacace D, Rybicki M, Timpel P, Voolaid V, Gurke R, Virta M, Berendonk TU (2016) Seasonality of antibiotic prescriptions for outpatients and resistance genes in sewers and wastewater treatment plant outflow. *FEMS Microbiol Ecol* 92(5): . <https://doi.org/10.1093/femsec/fiw060>
46. Khan NA, Khan SU, Ahmed S, Farooqi IH, Yousefi M, Mohammadi AA, Changani F (2019) Recent Trends in Disposal and Treatment Technologies of Emerging-Pollutants: A Critical Review. *TrAC Trends Anal Chem* 122:115744 . <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115744>
47. Grabicova K, Lindberg RH, Ostman M, Grabic R, Randak T, Larsson DGJ, Fick J (2014) Tissue-specific bioconcentration of antidepressants in fish exposed to effluent from a municipal sewage treatment plant. *Sci Total Environ* 488-489:46-50 . <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.04.052>
48. Parlamento Europeu e do Conselho (2000) Diretiva 2000/60/CE de 23 de outubro de 2000. *J Of Das Comunidades Eur* (7):1-72
49. Comissão Europeia (2015) Decisão de Execução (UE) 2015/495 da Comissão de 20 de março de 2015. *J Of Da União Eur* (78):40-42
50. Comissão Europeia (2018) Decisão de Execução (UE) 2018/840 da Comissão de 5 de junho de 2018. *J Of Da União Eur* 2018(6):5-8
51. Azuma T, Otomo K, Kunitou M, Shimizu M, Hosomaru K, Mikata S, Mino Y, Hayashi T (2018) Performance and efficiency of removal of pharmaceutical compounds from hospital wastewater by lab-scale biological treatment system. *Environ Sci Pollut Res* 25(15):14647-14655 . <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1688-9>
52. Paiga P, Santos LHMLM, Delerue-Matos C (2017) Development of a multi-residue method for the determination of human and veterinary pharmaceuticals and some of their metabolites in aqueous environmental matrices by SPE-UHPLC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal* 135:75-86 . <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.12.013>
53. Pugajeva I, Rusko J, Perkons I, Lundanes E, Bartkevics V (2017) Determination of pharmaceutical residues in wastewater using high performance liquid chromatography coupled to quadrupole-Orbitrap mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 133:64-74 . <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.11.008>

54. González-Mariño I, Baz-Lomba JA, Alygizakis NA, Andrés-Costa MJ, Bade R, Barron LP, Been F, Berset JD, Bijlsma L, Bodík I, Brenner A, Brock AL, Burgard DA, Castrignanò E, Christophoridis CE, Covaci A, de Voogt P, Devault DA, Dias MJ, Emke E, Fatta-Kassinos D, Fedorova G, Fytianos K, Gerber C, Grabic R, Grüner S, Gunnar T, Hapeshi E, Heath E, Helm B, Hernández F, Kankaanpaa A, Karolak S, Kasprzyk-Hordern B, Krizman-Matasic I, Lai FY, Lechowicz W, Lopes A, López de Alda M, López-García E, Löve ASC, Mastroianni N, McEneff GL, Montes R, Munro K, Nefau T, Oberacher H, O'Brien JW, Olafsdottir K, Picó Y, Plósz BG, Polesel F, Postigo C, Quintana JB, Ramin P, Reid MJ, Rice J, Rodil R, Senta I, Simões SM, Sremacki MM, Styszko K, Terzic S, Thomaidis NS, Thomas K V., Tschärke BJ, van Nuijs ALN, Yargeau V, Zuccato E, Castiglioni S, Ort C (2019) Spatio-temporal assessment of illicit drug use at large scale: evidence from 7 years of international wastewater monitoring. *Addiction*. <https://doi.org/10.1111/add.14767>
55. Sbardella L, Comas J, Fenu A, Rodriguez-Roda I, Weemaes M (2018) Advanced biological activated carbon filter for removing pharmaceutically active compounds from treated wastewater. *Sci Total Environ* 636:519-529 . <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.214>
56. Ciríaco L, Anjo C, Correia J, Pacheco MJ, Lopes A (2009) Electrochemical degradation of Ibuprofen on Ti/Pt/PbO<sub>2</sub> and Si/BDD electrodes. *Electrochim Acta* 54:1464-1472 . <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2008.09.022>
57. Santos D, Pacheco MJ, Gomes A, Lopes A, Ciríaco L (2013) Preparation of Ti/Pt/SnO<sub>2</sub>-Sb<sub>2</sub>O<sub>4</sub> electrodes for anodic oxidation of pharmaceutical drugs. *J Appl Electrochem* 43:407-416 . <https://doi.org/10.1007/s10800-013-0527-4>
58. Fernandes A, Pacheco MJ, Ciríaco L, Lopes A (2015) Review on the electrochemical processes for the treatment of sanitary landfill leachates: Present and future. *Appl Catal B Environ* 176-177:183-200 . <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2015.03.052>
59. Wang J, He B, Yan D, Hu X (2017) Implementing ecopharmacovigilance (EPV) from a pharmacy perspective: A focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Sci Total Environ* 603-604:772-784 . <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.02.209>
60. He B shu, Wang J, Liu J, Hu X min (2017) Eco-pharmacovigilance of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Necessity and opportunities. *Chemosphere* 181:178-189 . <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.04.084>
61. Holm G, Snape JR, Murray-Smith R, Talbot J, Taylor D, Sörme P (2013) Implementing ecopharmacovigilance in practice: Challenges and potential opportunities. *Drug Saf* 36:533-546 . <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0049-3>

# Capítulo II: Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

## 1. Introdução

A componente de estágio em Farmácia Hospitalar (FH), respeitante ao 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), decorreu nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital Sousa Martins (HSM), inserido na Unidade Local de Saúde (ULS) da Guarda. Decorreu durante o período de 21 de janeiro a 8 de março de 2019 sob a orientação do Dr. Jorge Aperta, Diretor Técnico (DT) dos SF em cima mencionados. Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) asseguram a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integra as equipas de cuidados de saúde e promove ações de investigação científica e de ensino (1).

No presente relatório encontra-se descrito as diferentes atividades realizadas durante o estágio, bem como as experiências e conhecimentos adquiridos e o seu impacto em termos de desenvolvimento académico, profissional e pessoal.

## 2. Serviços Farmacêuticos Hospitalares da ULS da Guarda

### 2.1. Espaço Físico e Equipamentos

A ULS da Guarda foi criada a 1 de outubro de 2008, sob a forma de entidade pública empresarial. Esta engloba o Hospital Sousa Martins (situado na cidade da Guarda), o Hospital Nossa Senhora da Assunção (situado na cidade de Seia), treze Centros de Saúde e uma Unidade de Saúde Familiar (USF) do distrito da Guarda. Os SF do HSM localizam-se no piso -1 do novo edifício, apresentando fácil acesso tanto pelo interior como pelo exterior. Estes estão estruturados para o desempenho de múltiplas funções, sendo a FH um serviço de saúde que compreende todas as vertentes relacionadas com a gestão do medicamento, nomeadamente a seleção e aquisição, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, assim como o aconselhamento aos utentes e aos outros profissionais de saúde sobre o uso seguro, eficaz e eficiente de medicamentos e produtos de saúde (2).

O HSM está devidamente organizado, sendo constituído por diferentes áreas funcionais, sendo estas: o gabinete de secretariado técnico; uma sala de pausa/reuniões; vestiário feminino e

masculino; instalações sanitárias e de limpeza; sala de estagiários, onde constam livros e material de consulta acessível a todos os profissionais; uma sala de arquivo, onde são guardados todos os documentos referentes aos SFH; o gabinete do responsável pelos SF; um laboratório de farmacotecnia, destinada à preparação de formas farmacêuticas não estéreis; a sala *open space*, onde é realizada, pelos farmacêuticos, a validação e o processamento das prescrições médicas; a sala destinada à distribuição, onde os TSDT preparam toda a medicação necessária aos serviços; o armazém principal, onde se encontra a medicação em geral, medicamentos que necessitam de frio, benzodiazepinas, psicotrópicos e estupefacientes; um armazém de grandes volumes, para soros e desinfetantes de maior tamanho; a zona de receção de encomendas, com ligação ao armazém principal e ao exterior; o armazém de inflamáveis e desinfetantes; uma zona destinada à preparação de citotóxicos; e uma zona destinada ao atendimento de ambulatório.

A sala de distribuição encontra-se ligada ao armazém principal onde se encontram, em armários, os medicamentos dispostos por ordem alfabética de princípio ativo. Adjacente à zona de receção de encomendas, também esta ligada à sala de distribuição, encontra-se uma área onde é preparada, em dias definidos, toda a medicação com destino aos centros de saúde que englobam a ULS da Guarda.

## **2.2. Recursos Humanos**

Os recursos humanos são a base essencial dos SFH. Os SF do Hospital Sousa Martins são constituídos por uma equipa multidisciplinar, nas quais exercem a sua atividade 24 profissionais. Estes dividem-se em nove farmacêuticos, tendo cada um à sua responsabilidade uma área pré-definida, nomeadamente a distribuição individual diária em dose unitária, a zona de ambulatório, de cuidados primários, a farmacotecnia e a seleção e aquisição de toda a medicação. A equipa conta ainda com sete Técnicos Superior de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), três administrativos e três assistentes operacionais (AO), estando sobre a direção do Dr. Jorge Aperta.

O farmacêutico diretor de serviço tem um papel fundamental na representação, organização e planeamento do serviço, assim como na distribuição de funções, participação ativa em comissões técnicas e contribuição para a formação contínua da sua equipa.

O horário de funcionamento, em dias úteis, é das 9:00 à meia-noite, sendo que existe sempre um farmacêutico contactável em caso de necessidade durante a noite. Aos fins de semana e feriados permanece um farmacêutico das 9:00h às 20:00h que assegura todo o tipo de serviços farmacêuticos hospitalares, ficando também este de prevenção até às 9:00h do dia seguinte. Cada elemento encontra-se responsável por uma função específica, havendo pontualmente algumas alterações de modo a assegurar os serviços necessários para o correto funcionamento dos SF.

## **3. Circuito do Medicamento e Produtos Farmacêuticos em Farmácia Hospitalar**

### **3.1. Seleção e Aquisição de Medicamentos**

O processo de seleção de medicamentos é realizado pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do hospital, e depende das necessidades terapêuticas dos doentes e de estudos fármaco-económicos. Tem como base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e as adendas aprovadas pela CFT do hospital (1). É, portanto, função do farmacêutico hospitalar garantir o acesso dos medicamentos aos doentes, gerindo os stocks e garantindo assim um nível adequado de cada produto de forma a colmatar futuras necessidades de consumo. Deste modo, é essencial realizar estimativas do consumo dos produtos e seleccionar quais os que devem ser adquiridos. A classificação ABC, a classificação XYZ, a regularidade do consumo, os pontos de encomenda e as características dos fornecedores são algumas das condicionantes que devem ser tomadas em conta aquando da seleção dos medicamentos a adquirir. A aquisição pode ser realizada por concurso público, através do catálogo disponibilizado pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), no qual são realizadas compras centralizadas, por ajuste direto, através da realização de compras urgentes às farmácias comunitárias locais ou empréstimo por parte de outros hospitais.

De modo a saber qual o momento mais adequado para adquirir um produto farmacêutico é importante definir o seu ponto de encomenda (PE), ou seja, a quantidade mínima de um produto a partir da qual é aconselhável realizar uma encomenda. O PE é definido tendo em conta as previsões de consumo, elaboradas no final de cada ano, para o ano seguinte. O farmacêutico responsável pela aquisição faz uma análise diária das quantidades de medicamentos e produtos farmacêuticos existentes no armazém, recorrendo a uma lista gerada automaticamente no programa informático GHAF. Este programa tem definido os PE de cada medicamento ou produto farmacêutico, gerando automaticamente uma proposta de encomenda. Quando um determinado artigo se encontra abaixo do seu PE, é analisado pelo farmacêutico que gera um novo pedido de compra e procede à sua validação, de modo a evitar uma rotura de stock.

Também a análise ABC é uma importante estratégia de gestão, permitindo a identificação dos produtos farmacêuticos de maior importância. Esta técnica agrupa os produtos em função dos seus valores e consumos, sendo a classe A que engloba um pequeno número de produtos mas que totalizam uma grande percentagem dos recursos financeiros (cerca de 80%), pelo que devem ter um controlo mais rigoroso; a classe B inclui os produtos intermédios entre a classe A e C e a classe C engloba uma grande quantidade de produtos que totalizam uma pequena quantidade dos custos (cerca de 5%).

Já na classificação XYZ, esta tem como critério o grau de imprescindibilidade de um determinado produto farmacêutico. Na classe X encontram-se os medicamentos que, pelas suas características farmacológicas, podem ser substituídos por outros que são equivalentes terapêuticos, não havendo deste modo risco para a segurança do doente com uma possível rutura de stock; os da classe Y encontram-se os que possuem equivalentes terapêuticos, no entanto, a sua rutura tem impacto na qualidade do tratamento dos doentes; por último, os da classe Z, que englobam todos os medicamentos que são imprescindíveis e para os quais não existem outros equivalentes terapêuticos, podendo assim colocar em risco a segurança dos doentes pela sua inexistência.

A compra de determinados medicamentos necessários à instituição requer aquisições especiais. Fazem parte destes os medicamentos que necessitam de uma Autorização de Utilização Excepcional (AUE), os estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas e os hemoderivados. Em relação aos medicamentos que necessitam de AUE, esta autorização é apenas concedida a medicamentos que não tenham Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, mas possuam AIM num país da União Europeia, ou então a medicamentos que tenham AIM em Portugal, mas ainda estejam sujeitos a estudos económicos. A utilização especial de medicamentos vigora por um período de 3 anos e reveste-se de carácter excepcional, carecendo de autorização prévia a conceder pelo INFARMED, ao abrigo do disposto no artigo n.º 92 do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (3).

No referente à aquisição de medicamentos psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas, o processo necessita do acompanhamento do “Anexo VII” (anexo I) da Portaria n.º 981/98, de 8 de junho, com posterior envio juntamente com a nota de encomenda (4).

Depois de definida a quantidade a encomendar é elaborado o pedido de compra informaticamente, e os SF emitem a nota de encomenda que posteriormente é enviada aos fornecedores.

### **3.2. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos**

A receção e conferência das encomendas do HSM é feita numa área específica da farmácia, onde é possível aos fornecedores e empresas transportadoras acederem com facilidade a partir do exterior. A receção é efetuada por um TSDT, tendo este a responsabilidade de conferir a guia de remessa com a nota de encomenda, verificar as quantidades, dosagens, validades e condições de armazenamento. Se todos os parâmetros estiverem conformes é feito o registo de entrada do produto, enviada a documentação para os Serviços Administrativos e o produto armazenado devidamente.

Quanto aos Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) e Benzodiazepinas, estes são rececionados e verificados pelo TSDT e entregues de seguida ao farmacêutico responsável pelo seu armazenamento. Os hemoderivados devem também vir acompanhados dos boletins

de análise e dos certificados de autorização de utilização de lote (CAUL) (anexo II) emitidos pelo INFARMED, também arquivados nos SF.

Na zona de receção encontra-se um frigorífico onde se guardam os produtos que necessitam de frio enquanto estes não são transportados para o armazém principal. Quando se verifica que o produto se encontra danificado ou que houve alguma troca este é devolvido ao fornecedor para que efetue a sua reposição ou emita uma nota de crédito aos SF. Caso o produto apresente um prazo de validade inferior a 6 meses, a sua receção só é permitida se se verificar que este vai ser consumido no prazo de 6 meses.

### **3.3. Armazenamento**

Concluída a receção e conferência dos produtos adquiridos pelos SF, os mesmos são encaminhados para o armazém principal. Este contém prateleiras onde os medicamentos são armazenados por ordem alfabética de acordo com a sua DCI. Todos os produtos são armazenados de modo a que haja uma correta rotação de stocks, sendo que nos SF do HSM vigora o princípio “*First Expire, First Out*” (FEFO) o que significa que os mesmos são arrumados de modo a que o que tenha menor prazo de validade seja o primeiro a ser dispensado.

Neste armazém encontram-se ainda vários frigoríficos onde se encontram os medicamentos termolábeis, insulinas, vacinas, hemoderivados e outros. Estes encontram-se munidos com sistemas de alarme e de controlo e registo de temperatura e humidade que, quando não se encontram dentro dos valores definidos, soam um alarme. Os valores de temperatura devem estar compreendidos entre os 2°C e os 8°C e a humidade deve ser inferior a 60% (2). Existem ainda outros armários nos quais são armazenados os antídotos, medicamentos oftálmicos e auriculares, material de penso, produtos de contração, injetáveis e produtos dietéticos, nomeadamente dietas entéricas e parentéricas. Num outro são apenas guardados os medicamentos fora do prazo de validade, onde aguardam até serem trocados pelo respetivo fornecedor ou, quando não se verifica, são incinerados.

Os MEP e as Benzodiazepinas, tratando-se de substâncias que requerem um controlo e armazenamento rigorosos, pelas suas características, o acesso a elas é limitado. Encontram-se em cofres diferenciados assim como os medicamentos destinados ao tratamento da Hepatite C, estes também assim armazenados devido ao seu elevado custo. Para além deste armazém, existe um outro para os soros e ainda uma sala para os produtos inflamáveis e alguns desinfetantes de maiores dimensões. Quanto aos medicamentos citotóxicos, estes são armazenados em frigoríficos e armários específicos na zona de preparação destinada aos mesmos. Na zona de ambulatório existe também um armário com fechadura onde são guardados os medicamentos dispensados com maior frequência na zona de atendimento.

Quanto aos gases medicinais, estes são armazenados num local próprio, no exterior dos SF, separados dos restantes produtos.

A minha primeira semana de estágio foi passada no armazém, a conhecer os vários produtos existentes num armazém hospitalar, no que respeita ao seu nome, dosagem, forma farmacêutica, via de administração e indicação terapêutica. Este conhecimento é importante para um desempenho da atividade farmacêutica hospitalar com rigor e qualidade.

### **3.3.1. Controlo de Stocks e Prazos de Validade**

O stock físico do armazém central é controlado regularmente, mediante cruzamento dos dados resultantes da contagem dos produtos e os fornecidos no sistema informático, de forma a conhecer as diferenças, se existentes, e identificar a sua origem. De modo semelhante, os prazos de validade dos medicamentos existentes na farmácia hospitalar são também alvo de um controlo. Deste modo, é emitida uma listagem de todos os produtos cuja validade expira no mês seguinte, tendo por base todos os produtos farmacêuticos que deram entrada no serviço. Caso ainda se encontrem disponíveis em stock, são separados para que possa ser avaliada a possibilidade de consumo nos meses restantes. Nestes casos é feito o contacto com os laboratórios para acordo de uma possível troca ou crédito do produto, e feito um pedido de inutilização a nível informático ao Conselho de Administração (CA). Caso haja troca do produto por parte do fornecedor, é necessário efetuar a reclassificação do lote e para os produtos não aceites, é elaborado um pedido de destruição ao CA.

Neste âmbito, efetuei a recolha dos medicamentos que se encontravam fora de validade no armazém para um posterior contacto, por parte do farmacêutico responsável, com os fornecedores. De facto, o controlo do stock torna-se importante no sentido de garantir que todos os medicamentos são corretamente controlados, assegurando assim a minimização de desperdícios e erros.

### **3.3.2. Rotulagem**

Como já referido anteriormente, todas as formas farmacêuticas armazenadas nos SF estão dispostas em prateleiras por ordem alfabética de acordo com a sua DCI e identificados por uma etiqueta onde consta a forma farmacêutica, nome do princípio ativo, a dose e ainda alguns sinais de alerta.

Os medicamentos LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*) são um dos múltiplos fatores que contribuem para a ocorrência de incidentes na segurança do doente. Desta forma justifica-se a normalização de práticas seguras de modo a evitar erros de medicação. Assim, foram desenvolvidas estratégias de diferenciação no armazenamento da farmácia, com o objetivo de implementar uma prática segura no que respeita à identificação dos medicamentos LASA. A instituição utiliza um método de inserção de letras maiúsculas a negrito no meio das designações dos medicamentos LASA, tanto na identificação escrita como na rotulagem de

cada blister, e ainda um sinal de STOP para identificação e diferenciação destes. Foram também definidos outros sinais de alerta de fácil compreensão e leitura que foram colocados nos medicamentos de alto risco (MARS) e ainda a identificação por um sistema de cores para as diferentes dosagens e formas farmacêuticas do mesmo medicamento (5,6).

Quando a medicação se encontra em blister individual, é necessário proceder à sua etiquetagem. Este procedimento é realizado por um TSDT onde é sua responsabilidade a correta identificação dos blisters, com a DCI, dosagem, lote e validade, facilitando posteriormente a distribuição individual diária em dose unitária e a rastreabilidade de todos os medicamentos.

### **3.4. Distribuição**

A distribuição de medicamentos constitui uma função do farmacêutico hospitalar, tendo como objetivo tornar disponível, para cada doente, o medicamento certo, na quantidade e qualidade corretas, no momento preciso, para cumprimento da prescrição médica (2). Neste sentido, os medicamentos no âmbito hospitalar obedecem a um circuito próprio que se inicia com a sua seleção pelos SF e termina com a administração ou dispensa a um doente específico.

Nos SF do HSM existem 6 farmacêuticos responsáveis por esta área, distribuídos pelos vários tipos de distribuição e serviços clínicos. O programa GHAF (Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia) é a ferramenta informática usado diariamente, permitindo gerir e monitorizar todo o processo de distribuição. É neste setor que o papel do farmacêutico hospitalar se destaca, sendo função deste validar e garantir o cumprimento da prescrição e a administração correta de medicamentos, diminuir a existência de erros e monitorizar a terapêutica e racionalizar os custos a ela associados (1).

Distinguem-se vários tipos de distribuição, como a distribuição tradicional, a distribuição em dose unitária, a distribuição por reposição de stocks nivelados, a distribuição a doentes em regime de ambulatório e os circuitos especiais de distribuição. A distribuição diária individual em dose unitária é, portanto, a mais eficaz e segura, no entanto, este sistema não se mostra adequado para todos os serviços hospitalares. Por esse motivo é necessária a distribuição de medicamentos pela via tradicional ou a distribuição em regime de ambulatório por se tratar de medicação que apenas pode ser dispensada a nível hospitalar.

A passagem pelos diversos circuitos proporcionou-me um conhecimento científico mais alargado no que diz respeito às diversas patologias e esquemas terapêuticos instituídos.

#### **3.4.1. Distribuição Tradicional/Clássica**

Neste tipo de distribuição, os medicamentos e outros produtos farmacêuticos seguem do armazém central para cada serviço clínico, que dispõem de um stock predefinido de

medicamentos, determinado de acordo com o seu perfil de consumo. É elaborada pelo enfermeiro-chefe uma requisição da medicação necessária para completar o stock do serviço, geralmente suficiente para uma semana, que é conferida pelo farmacêutico antes de ser enviada para o serviço correspondente. O bloco operatório, consulta externa, a urgência pediátrica, a distribuição mensal para os centros de saúde e hospital de dia e a distribuição de material de grandes volumes (soros), desinfetantes, pomadas e cremes, são exemplos de onde se faz uso deste tipo de distribuição. Perante a necessidade de reposição de um determinado medicamento urgente, é efetuado um pedido à farmácia por parte do enfermeiro-chefe, validado pelo farmacêutico responsável pelo serviço clínico em questão e preparado posteriormente pelo TSDT.

No presente estágio tive oportunidade de auxiliar na preparação de toda a medicação e assistir à conferência por parte do farmacêutico.

### **3.4.2. Distribuição por Reposição de Stock Nivelado**

A distribuição mediante reposição por stock nivelado, consiste na determinação de um stock predefinido para cada serviço clínico que é abrangido por este tipo de distribuição. Esse stock é definido pelo farmacêutico, enfermeiro e médico responsável dos respetivos serviços clínicos, de acordo com a necessidade das patologias e dos consumos habituais (1). Após verificação dos stocks, o enfermeiro-chefe faz o pedido informaticamente, que é validado pelo farmacêutico e repostado no respetivo serviço semanalmente. Em determinados serviços, o farmacêutico desloca-se a este para verificar as quantidades de medicamentos e produtos farmacêuticos em stock, com o objetivo de avaliar a necessidade de alteração dos níveis, tendo por base os consumos de cada serviço. A requisição da medicação é então realizada pelo farmacêutico e mais tarde feitas as reposições necessárias. Antes de ser enviado ao serviço, cabe mais uma vez ao farmacêutico a conferência de toda a medicação.

No presente estágio foi-me possível acompanhar o farmacêutico ao serviço de urgência para efetuar a contagem do stock, tendo auxiliado na contagem e avaliação dos níveis definidos para cada produto farmacêutico.

### **3.4.3. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)**

O sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) é o que se tem mostrado mais adequado para um correto seguimento da terapêutica farmacológica do doente, uma vez que cabe aos SF interpretar e validar a prescrição médica.

Nos SF do HSM, a DIDDU destina-se essencialmente aos doentes internados e fornece toda a medicação aos vários serviços clínicos, por um período máximo de 24 horas, à exceção de fins de semana e feriados, em que a medicação é preparada antecipadamente, devido ao encerramento dos SF. Os serviços da ULS da Guarda abrangidos por este tipo de distribuição são a unidade de AVC, cardiologia, cirurgia, medicina A e B, ortopedia, pneumologia,

psiquiatria, ginecologia, obstetrícia, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP) e Unidade de Internamento de Curta Duração (UCID). O circuito da DDDU inicia-se com a prescrição médica que é enviada informaticamente à farmácia, com exceção da Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), que é enviada em formato de papel. Cada farmacêutico tem a seu cargo a validação de serviços clínicos definidos, facilitando o conhecimento das terapêuticas habituais dos doentes. A prescrição médica é então analisada pelo farmacêutico responsável, que verifica possíveis interações, duplicações de terapêuticas, posologias ou vias de administração incorretas e verifica ainda o cálculo de doses e da quantidade necessária para cada administração. Caso este detete algum problema ou surja alguma dúvida por parte do farmacêutico, este contacta de imediato o médico prescriptor para esclarecer a situação em questão. Para antibióticos de uso restrito, por apresentarem custo elevado ou opções de última linha, o farmacêutico avalia ainda a presença de uma justificação devidamente fundamentada para o seu uso.

Após a validação da terapêutica, a preparação da medicação é realizada manualmente por um TSDT. Este divide-a por um conjunto de gavetas de medicação, disponíveis em casa serviço de internamento, tendo em conta o doente/cama, as horas da administração e ainda a medicação que é administrada em SOS. A medicação de volume superior, nomeadamente dietas específicas, enoxaparinas e antibióticos de maior volume, é separada consoante o serviço e cada medicamento encontra-se identificado por doente.

Após a preparação da medicação esta é novamente validada por um farmacêutico, que compara a terapêutica de cada doente com o conteúdo das gavetas de medicação. Caso hajam alterações devido a novos internamentos no serviço, altas, transferência de doentes ou alterações da terapêutica estas são novamente verificadas e validadas pelo farmacêutico e, posteriormente, feitas as devidas alterações nas gavetas, de modo a que a medicação que sai da farmácia se encontre o mais atualizada possível. Após esta conferência e de acordo com as horas estabelecidas para a saída das gavetas para os serviços, a medicação pode então ser entregue. Quanto à medicação que não é administrada, esta é devolvida à farmácia, aquando do retorno das gavetas, e revertida em stock, desde que conservada nas devidas condições.

Durante o presente estágio, foi-me possível colaborar na validação de prescrições, conferir cálculos de quantidades a administrar e auxiliar na conferência da medicação presente nas gavetas preparadas. Segui durante cerca de três semanas o processo da distribuição individual em dose unitária, tendo acompanhado todos os farmacêuticos e assistido assim a diversas realidades dos serviços.

#### **3.4.4. Distribuição a Doentes em Regime de Ambulatório**

A distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatório pelos SF resulta da necessidade de haver um maior controlo e vigilância em determinadas patologias e terapêuticas, reforçando a adesão dos doentes à terapêutica em consequência de efeitos

secundários graves e índice terapêutico estreito e também pelo facto de a comparticipação de certos medicamentos só ser de 100% se forem dispensados pelos SFH (1). Para o efeito, o setor de ambulatório encontra-se localizado numa área própria, separada dos restantes setores, no entanto, o espaço físico e organização do mesmo não é a mais indicada pois não garante a privacidade dos utentes na dispensa do medicamento. As condições de armazenamento determinadas para cada medicamento são asseguradas pela existência de frigoríficos e armários de medicação munidos de fechadura. À semelhança do que acontece no armazém principal são também ordenadas por ordem alfabética de acordo com a sua DCI.

As atividades neste sector são auxiliadas pelo sistema informático anteriormente mencionado, o GHAF, que facilita a obtenção de informação acerca dos doentes, nomeadamente acesso às prescrições médicas, histórico de consultas/internamentos, dispensas anteriores e a realização da dispensa de medicação e informação necessária.

Na primeira vez que o utente se dirige aos SF para levantar a medicação, é-lhe pedido que preencha um termo de responsabilidade (anexo III), de forma a garantir uma dispensa responsável de medicação, bem como um cartão, elaborado pelos SF, que deve acompanhar o utente ou o cuidador sempre que se desloquem aos SF. Nesse cartão consta toda a informação do doente, bem como a identificação do fármaco, dosagem, quantidade dispensada, data e assinatura do farmacêutico que dispensou a medicação. Este cartão permite a dispensa a pessoas que não o utente, em casos de doentes acamados ou inválidos, sendo necessária a identificação completa do indivíduo que levanta a medicação.

Os SF do HSM apenas dispensam medicação para um mês, com o intuito de avaliar de uma forma mais efetiva a adesão à terapêutica, garantir a existência de stock e devido ao elevado custo da maioria dos medicamentos dispensados em ambulatório. No caso de a duração do tratamento ser superior a um mês, o doente ou o cuidador, terá que se deslocar à farmácia todos os meses, necessitando apenas de apresentar o cartão que preencheu e lhe foi cedido na primeira dispensa. No entanto, dado o facto de muitos doentes em regime de ambulatório não terem acessos fáceis, em termos de transporte, à farmácia hospitalar para o levantamento periódico da medicação, a dispensa por um período superior a um mês pode ser possível para alguns fármacos que representam, em custos, valores diminuídos, e após a devida autorização do CA do hospital (7).

Após a validação da prescrição e no momento da cedência do medicamento, o utente assina a parte de trás da receita e o farmacêutico realiza o devido aconselhamento, promovendo a adesão à terapêutica através do uso responsável e correto da medicação prescrita, garantindo que o doente sai da farmácia com toda a informação relativa ao seu uso, nomeadamente a via de administração, posologia, possíveis efeitos secundários e condições de conservação.

Durante o meu período de estágio tive oportunidade de assistir a algumas dispensas e aconselhamento prestados pelo farmacêutico.

### **3.4.5. Distribuição e Controlo de Medicamentos sujeitos a Controlo Especial**

A distribuição de benzodiazepinas, psicotrópicos e hemoderivados não recorre a programa informático integrado como os demais, utilizando-se um registo manual em formulário específico para controlar e registar as saídas destes. Tratando-se de fármacos que requerem um controlo e atenção especiais, a sua dispensa está a cargo de apenas um farmacêutico. A maioria dos serviços clínicos possui um stock fixo de acordo com as necessidades, de modo a garantir a sua disponibilidade sempre que necessário.

#### **3.4.5.1. Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas**

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos devido às suas características, são sujeitos a um controlo mais rigoroso e a um circuito especial de distribuição. Todas as movimentações destes medicamentos são registadas em impresso próprio, no “Anexo X” (anexo IV) presente na Portaria n.º 981/98, de 8 de junho, aprovado pelo INFARMED e emitido pela Imprensa Nacional Casa da Moeda (INCM), que apresenta um original e um duplicado (4). O enfermeiro-chefe do serviço clínico, sempre que necessita destes medicamentos solicita-os aos SF e o farmacêutico responsável preenche a requisição com o serviço a que se destina, nome do medicamento, a sua forma farmacêutica, dosagem, quantidade dispensada e assinando e datando no final. O enfermeiro quando procede ao levantamento do pedido confirma toda a medicação, assina o documento e leva o original para o serviço. Já no serviço este é preenchido com o nome do doente e respetivo número de processo clínico, dosagem administrada, data da administração e assinatura do enfermeiro que efetuou a administração. Quando já não existe nenhuma unidade no serviço, o documento é entregue de novo à farmácia, as doses e quantidades administradas conferidas pelo farmacêutico responsável e arquivadas, juntamente com o duplicado, em local próprio. Após a dispensa, o farmacêutico introduz, num documento em formato Excel, todos os medicamentos fornecidos aos serviços, registando a data, número do documento, medicamento e quantidade dispensada, o serviço a que foi dispensado e o stock atualizado.

A contagem do stock dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos é realizado semanalmente, de forma a manter estes medicamentos sob elevado controlo, e trimestralmente realiza-se o preenchimento e envio das entradas e saídas destes medicamentos para o INFARMED, de acordo com o artigo 18.º do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (8).

No âmbito deste circuito, acompanhei todas as atividades dos SF, tendo participado ativamente na dispensa de medicamentos, conferência e preenchimento do respetivo impresso, no registo informático dos medicamentos fornecidos e no controlo do stock.

#### **3.4.5.2. Hemoderivados**

Os hemoderivados são medicamentos sujeitos a um circuito de distribuição especial pois, tratando-se de produtos com origem no sangue humano, apresentam um risco potencial de transmissão de doenças infecciosas, justificando assim a existência de um circuito fechado de distribuição, caracterizado por um controlo rigoroso.

Todos os atos de requisição (anexo V), distribuição aos serviços e administração de hemoderivados devem de ser devidamente registados, ao abrigo do despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro (9).

A dispensa e distribuição destes medicamentos realizam-se com base na apresentação da prescrição médica em impresso próprio (modelo nº1804, exclusivo da INCM) presente no despacho conjunta supracitado. Este consiste num impresso legislado, em duplicado, composto pela via farmácia e via serviço. A primeira é arquivada na farmácia e o duplicado segue com a medicação e é preenchido pelo enfermeiro responsável pela administração. A distribuição de medicamentos hemoderivados inicia-se pela requisição da medicação por parte de um serviço clínico, onde deve constar a identificação do médico e do doente e a justificação clínica. De seguida, o farmacêutico preenche o último quadro com o nome do hemoderivado a administrar, o número de embalagens dispensadas, o lote e o número do certificado de autorização de utilização de lote (CAUL), emitido pelo INFARMED. Este último é arquivado, juntamente com o boletim de análise do hemoderivado, em local próprio.

Os registos referentes aos hemoderivados são armazenados por um período de 50 anos, para o caso de uma eventual relação entre a administração terapêutica destes medicamentos e a deteção de uma doença infecciosa transmissível pelo sangue. Assim, torna-se possível estabelecer uma relação de causalidade entre a infeção, a administração e o doente a quem foi administrado.

## **4. Preparação e Controlo de Produtos Farmacêuticos**

### **4.1. Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis**

Os SF desempenham um papel fundamental na formulação e produção de medicamentos que não se encontram disponíveis no mercado, assim como na personalização da terapêutica através da adaptação do medicamento à patologia do doente. Para esta prática é necessário ter disponível um espaço adequado para a referida manipulação e todo o equipamento

fundamental de laboratório. A sala destinada à preparação de formas farmacêuticas não estéreis é composta por todo o material, matérias primas e equipamento mínimo necessário à preparação de manipulados de forma a garantir a segurança do medicamento.

Antes de iniciar a preparação do medicamento manipulado, o farmacêutico verifica se a área de trabalho se encontra limpa e se estão disponíveis todas as matérias-primas, documentos necessários e disponíveis os materiais de embalagem destinados ao acondicionamento do medicamento preparado. Todas as matérias-primas adquiridas a um fornecedor têm de ser acompanhadas do seu boletim de análise, sendo esta informação validada e arquivada.

Na ficha de preparação (anexo VI) é registado o nome do manipulado, o nome do doente, as quantidades calculadas de matérias-primas utilizadas e respetivos lotes, os laboratórios, a data da preparação, os passos do procedimento, os ensaios de estabilidade realizados, a avaliação do produto final e as rubricas do operador e do supervisor. Tanto as fichas de preparação como os rótulos de todos os manipulados preparados encontram-se arquivados em dossier próprio. No final da preparação, o manipulado é devidamente acondicionado e rotulado. O farmacêutico é então responsável pela validação da prescrição, manipulação, controlo de qualidade e conservação de todas as preparações feitas, de forma a preservar a integridade dos medicamentos e a assegurar a qualidade do produto final, observando para o efeito as boas práticas descritas no anexo à Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho (10). Ao lote do medicamento manipulado é atribuída uma letra que representa a ordem da preparação diária, seguida de oito algarismos correspondentes ao dia, mês e ano da preparação.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de preparar alguns medicamentos manipulados, sob a supervisão do farmacêutico responsável, nomeadamente, nistatina composta, suspensão oral de nitrofurantoína, ácido tricloroacético, ácido boricado 40°, uma solução de Shohl e vaselina salicilada 5%.

## **4.2. Preparação de Medicamentos Citotóxicos**

Os citotóxicos são fármacos que inibem ou diminuem a divisão de células neoplásicas, no entanto, também as células normais são atingidas, constituindo-se como medicamentos de alto risco e com margem terapêutica estreita. Este tipo de fármacos, devido aos seus perigos e aos elevados riscos associados à sua manipulação e exposição exigem condições de segurança que devem ser estritamente cumpridas, como indicado no Manual Boas Práticas Farmácia Hospitalar, desde a sua receção e armazenamento até à administração e tratamento dos resíduos.

A unidade de preparação de citotóxicos do HSM existe há cerca de 3 anos, sendo anteriormente preparada, pelos enfermeiros, no hospital de dia. Esta unidade surgiu com a necessidade de fornecer uma maior segurança ao profissional de saúde que manipula e ao medicamento preparado, permitindo também ao farmacêutico dar o seu contributo ao

supervisionar todo o processo. O HSM dedica-se essencialmente a tratar neoplasias do aparelho digestivo, respiratório e urinário. A zona de preparação de citotóxicos é constituída por uma área de produção, também designada de sala limpa, e por áreas de apoio, nomeadamente uma área destinada a toda a documentação e uma área de armazenamento. É nesta zona que se encontra armazenado todo o material e medicamentos necessários à preparação dos citotóxicos, em armários e frigoríficos, bem como um kit de emergência, necessário em caso de derrame.

Todas as preparações são realizadas numa sala apropriada, equipada com uma câmara de fluxo laminar vertical (CFLV) de classe II tipo B com filtros HEPA. O controlo ambiental nesta sala é elevado, sendo necessários registos constantes de temperatura, humidade e pressão. De 15 em 15 dias são realizados controlos microbiológicos, sendo inoculadas placas de cultura, enviadas posteriormente para o laboratório para serem analisadas (11). O processo de preparação inicia-se com a interpretação e validação da prescrição médica por parte do farmacêutico. Este verifica a dose calculada tendo em conta o peso, a altura, idade e a superfície corporal do doente. A CFLV e todos os equipamentos disponíveis são limpos antes de qualquer preparação, por um TSDT devidamente equipado, e todo o material é enviado para a sala limpa através de um *transfer*. Aquando da entrada para a antecâmara, o farmacêutico e o TSDT equipam-se com todo o Equipamento de Proteção Individual (EPI), nomeadamente bata esterilizada, touca, máscara do tipo P2, proteção dos sapatos e luvas esterilizada, estando assim aptos para entrar na sala limpa e dar início à preparação. Procedem-se a uma metodologia de preparação por ciclo de terapêutica, ou seja, executam-se todas as preparações referentes ao primeiro ciclo de quimioterapia de cada doente. Estão envolvidas duas pessoas na sala, um TSDT a manipular e o farmacêutico a supervisionar e auxiliar na passagem e limpeza de todo o material e medicamentos necessários dentro da CFLV, procedendo de seguida à sua rotulagem, acondicionamento e validação antes de estes serem libertados para administração.

Após conclusão da preparação, a sala é novamente limpa e todo o equipamento que contactou direta ou indiretamente com material citotóxico é introduzido em sacos de lixo de cor vermelha e posteriormente incinerados.

### **4.3. Nutrição Artificial**

A nutrição do doente hospitalizado exige uma avaliação e prescrição como qualquer outra terapêutica. O estado nutricional pode condicionar a evolução da patologia, bem como o êxito da terapêutica, devendo assim o suporte nutricional proporcionar uma combinação adequada de nutrientes, de modo a compensar as alterações metabólicas que advêm do estado patológico do doente (12).

A preparação da nutrição artificial está inserida nas preparações estéreis, pelo que devem ser realizadas em áreas limpas, compostas por uma sala de preparação e uma antecâmara. A sala de preparação deve ter uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal (CFLH) para garantir a proteção microbiológica do produto (1). O HSM não dispõe de uma CFLH, pelo que as bolsas de nutrição são compradas já preparadas, de modo a aumentar a qualidade das preparações e diminuir os erros e custos associados à sua manipulação. Estas são compostas por macronutrientes (proteínas, lípidos e hidratos de carbono) e micronutriente (vitaminas, oligoelementos, eletrólitos). Doentes incapazes de satisfazerem as suas necessidades nutricionais através da ingestão oral de alimentos necessitam então de recorrer a técnicas artificiais de nutrição, utilizando a via entérica ou a via parentérica. Nesta área, cabe ao farmacêutico a análise e validação da prescrição médica, devendo comprovar a estabilidade e compatibilidade dos aditivos, posologia e volume prescrito, de acordo com as características do doente e duração do tratamento.

Como já mencionado, os SF não apresentam uma área destinada à preparação de soluções estéreis, sendo que as bolsas de administração parentérica dispensadas são as que se encontram padronizadas no mercado. A aditivação destas bolsas são realizadas por enfermeiros, pelo que durante o meu período de estágio não foi possível contactar com esta área.

#### **4.4. Reembalagem de Medicamentos em Dose Unitária**

O processo de reembalagem é essencial ao sistema de distribuição individual diária em dose unitária, sendo competência dos SF assegurar a segurança e qualidade do medicamento. Aplica-se a formas farmacêuticas orais sólidas acondicionadas em embalagens multidose ou que não se encontrem disponíveis na dose prescrita, sendo estes últimos fracionados.

Existe uma sala individualizada apenas para este processo, onde se encontra um computador que realiza a respetiva rotulagem, permitindo a identificação correta do medicamento, e uma máquina semiautomática que efetua o reembalamento. Na bancada é realizado o fracionamento do medicamento, em metades ou quartos, e de seguida inserido no equipamento, após este ter sido devidamente limpo. Este procedimento é realizado por um TDT sob a supervisão de um farmacêutico. É função deste último verificar a quantidade reembalada, se está devidamente acondicionado e de acordo com a informação do rótulo do medicamento. Caso esteja tudo conforme o lote é libertado pelo farmacêutico.

Todos os medicamentos reembalados são corretamente identificados com DCI, dosagem, forma farmacêutica, lote, validade e identificação do hospital. É atribuída uma validade máxima de 6 meses, a não ser que o prazo de validade inicial desse medicamento seja inferior. Para finalizar o processo é necessário registar o mesmo numa ficha de registo de reembalagem, efetuando-se de seguida a limpeza de todo o equipamento.

## **5. Participação do Farmacêutico no Acompanhamento Clínico**

No meio hospitalar, o farmacêutico assume um papel essencial como especialista do medicamento, promovendo o seu uso racional e assegurando que estes estão a ser administrados corretamente. Deste modo, torna-se bastante relevante a partilha do perfil farmacoterapêutico e clínico do doente entre os profissionais de saúde, de forma a minimizar erros de medicação, suscetíveis de ocorrer em qualquer etapa do circuito do medicamento (13).

### **5.1. Integração da Visita Médica**

As visitas médicas são realizadas por uma equipa multidisciplinar constituída por médicos, farmacêuticos, enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais. Os farmacêuticos do HSM acompanham a visita médica semanal aos serviços da área da sua responsabilidade sempre que possível. Estes fazem parte da equipa clínica, acompanhando diretamente o doente nos serviços e prestando apoio contínuo aos profissionais de saúde, esclarecendo dúvidas respeitantes à terapêutica prescrita quando necessário. Estas visitas permitem maximizar a intervenção do farmacêutico, participando ativamente e colaborando na prevenção e deteção de efeitos adversos. A visita inicia-se com a passagem pelas camas dos doentes, onde é mencionado a terapêutica instituída e a evolução clínica do doente. De seguida reúnem-se numa sala onde é discutido o quadro clínico de cada doente, podendo o farmacêutico intervir ou, eventualmente, responder a dúvidas colocadas pelos outros profissionais de saúde.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar na visita médica ao serviço de Medicina B com o farmacêutico responsável por esse serviço, demonstrando a importância que uma equipa multidisciplinar tem na qualidade dos cuidados prestados ao doente.

### **5.2. Farmacovigilância**

No âmbito da farmacovigilância, a notificação de reações adversas ou qualquer outro problema de segurança relacionado a medicamentos apresenta um papel fundamental na monitorização da segurança e na avaliação do benefício/risco dos medicamentos. Tratando-se os hospitais de unidades de farmacovigilância e devido à agressividade de muitos fármacos usados nestas instituições, é fundamental a notificação de reações adversas medicamentosas (RAM) por parte do farmacêutico. Na presença de uma suspeita de reação adversa devem ser recolhidos os dados necessários e relatar ao INFARMED, visto ser esta a entidade responsável pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (1,14).

Durante o meu período de estágio não tive a oportunidade de assistir à notificação de uma reação adversa medicamentosa, porém fui alertada para a importância da consciencialização

dos utentes e de outros profissionais de saúde no que toca a esta temática. Ainda assim, pela recomendação de uma farmacêutica do HSM, foi-me possível realizar uma pequena formação online sobre farmacovigilância, inserida num projeto europeu desta área designado de SCOPE, tendo adquirido no final um certificado de participação (anexo VII).

### **5.3. Monitorização Sérica de Fármacos**

A farmacocinética clínica é um ramo da farmácia hospitalar, cujo objetivo principal é otimizar a terapêutica farmacológica mantendo a concentração plasmática dos fármacos dentro de concentrações terapêuticas. A monitorização terapêutica de fármacos é uma das atividades desenvolvidas pelo farmacêutico hospitalar no âmbito da sua atividade clínica e nos SF do HSM efetua-se a doentes que estejam a realizar tratamento com vancomicina, gentamicina ou amicacina. A pedido do médico ou por proposta do farmacêutico, e após a recolha das amostras sanguíneas, o farmacêutico interpreta os resultados gerados por um programa informático específico para o efeito, tendo em consideração vários parâmetros farmacocinéticos e fatores inseridos pelo mesmo, como o sexo, idade, peso, altura, duração da terapêutica, evolução clínica do doente, horário da colheita, patologias concomitantes e história farmacoterapêutica. De seguida realiza o cálculo da dose necessária a administrar de modo a que as concentrações séricas se encontrem dentro do intervalo terapêutico do medicamento. Este processo permite estabelecer uma individualização da posologia, de forma a minimizar os efeitos adversos e maximizar a eficácia do regime terapêutico.

Durante o estágio tive oportunidade de acompanhar estudos de farmacocinética clínica de vancomicina que, na maioria das vezes, mediante os resultados das análises, houve necessidade de alteração da dose ou da frequência de administração do antibiótico.

### **5.4. Comissões Técnicas Hospitalares**

A existência de comissões hospitalares como órgãos de apoio técnico é fundamental para a garantia da qualidade dos serviços prestados aos doentes. No HSM o farmacêutico integra três comissões técnicas através das quais tem a possibilidade de dar o seu contributo a fim de melhorar a qualidade dos serviços prestados aos doentes. Marca presença obrigatória na Comissão de Ética para a Saúde e na CFT, integrando também o Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) como membro consultivo.

A CFT é o órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os serviços farmacêuticos. É criada por deliberação do CA do hospital, sendo composta por três médicos e três farmacêuticos do quadro do hospital, nomeados pelo diretor clínico e pelo diretor dos SF, respetivamente. Cabe a esta propor as orientações terapêuticas e a utilização mais eficiente dos medicamentos no ambiente hospitalar, monitorizando a sua prescrição e utilização e garantindo a todos os utentes o acesso à terapêutica (15).

À Comissão de Ética, como definido no Decreto-Lei 97/95, de 10 de maio, compete zelar pelo cumprimento de padrões de ética no exercício das ciências médicas, de forma a salvaguardar a dignidade e integridade humana (16).

Quanto ao PPCIRA, este tem como objetivo geral a redução da taxa de infecções associadas aos cuidados de saúde, assim como da taxa de microrganismos com resistência aos antimicrobianos (17).

## **5.5. Informações Relativa aos Medicamentos**

A atividade de fornecer informação é uma tarefa complexa que exige uma seleção e avaliação cuidada da informação a ser cedida. Cabe ao farmacêutico prestar informações sobre o medicamento, e ajudar na resolução de problemas relacionados com a terapêutica, contribuindo para prestar cuidados de saúde com qualidade aos doentes. A informação pode ser dada apenas quando solicitada, ou por iniciativa do farmacêutico no sentido de fornecer ao doente ou a outros profissionais de saúde toda a informação indispensável relativamente a medicamentos, dispositivos médicos ou produtos farmacêuticos.

No setor de ambulatório, de forma a promover uma terapêutica eficaz e segura, o farmacêutico, no ato de dispensa, cede toda a informação necessária, com linguagem clara, simples e compreensível. São fornecidas as instruções e precauções para a toma, as reações adversas e interações esperadas, o que fazer em situações comuns associadas ao medicamento e reforçadas as implicações do não cumprimento da terapêutica. O farmacêutico recorre, frequentemente, a informação de carácter científico de forma a sustentar as suas intervenções e uma correta cedência de informação.

Aquando do meu estágio tive a oportunidade de assistir a uma formação realizada pelo laboratório Janssen-Cilag acerca do medicamento acetato de abiraterona (anexo VIII). Para além desta, pude ainda realizar uma pequena formação online sobre antibióticos (anexo IX) e, juntamente com uma colega, realizar um trabalho intitulado de “Exposição acidental a citotóxicos”, apresentado posteriormente a todos os farmacêuticos do HSM.

## 6. Conclusão

A realização do presente estágio permitiu-me contatar com a realidade profissional da farmácia hospitalar, onde tomei consciência de todas as áreas de atuação do farmacêutico hospitalar, enriquecendo assim a minha formação acadêmica. Este desempenha um papel preponderante na aquisição racional e boa gestão do medicamento, preparação de medicamentos com alto rigor e segurança, distribuição de forma eficaz, assim como na gestão e cedência de informação de que outros profissionais carecem. Tive a oportunidade de integrar uma equipa de trabalho dinâmica que se mostrou sempre disponível a ajudar e prestar esclarecimentos.

Em conclusão, esta etapa foi, claramente, uma experiência enriquecedora e desafiante a vários níveis pois, permitiu-me não só a aquisição de novos conhecimentos nas várias vertentes da farmácia hospitalar, como contribuiu para um crescimento pessoal, sendo uma mais valia, como futura profissional de saúde.

## 7. Referências Bibliográficas

1. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde. 2005;
2. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Cons do Colégio Espec em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farm. 2018;
3. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República, 1ª série – Nº 167 – 30 Agosto 2006. 2006;6297-383.
4. Portaria nº 981/98, de 8 de junho. Legis Farm Compil. INFARMED.
5. Norma nº 020/2014: Medicamentos LASA. DGS. 2014;
6. Norma nº 014/2015: Medicamentos de Alerta Máximo. DGS. 2015;
7. Circular Normativa nº 01/CD/2012. INFARMED. 2012;
8. Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República, Nº 18, Série I-A 1993-01-22. :234-52.
9. Despacho conjunto nº 1051/2000, de 14 de setembro. Legis Farm Compil INFARMED.
10. Portaria nº 594/2004, de 2 de junho. Diário da República, Nº 129, Série I-B 2004-06-02. :3441-5.
11. Manual de Preparação de Citotóxicos. Cons do Colégio Espec em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farm. 2013;
12. Manual de Nutrição Artificial. Cons do Colégio Espec em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farm.
13. Uso Responsável do Medicamento. Ordem dos Farm. 2016;
14. Portal RAM. INFARMED. [cited 2019 Mar 30]. Available from: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
15. Despacho nº 2325/2017 de 2 de Março. Diário da República, 2ª série – Nº 55. :4913-4.
16. Decreto-Lei nº 97/95, de 10 de maio. Diário da República, Nº 108, Série I-A 1995-05-10. :2645-7.
17. Despacho nº 2902/2013, de 22 de fevereiro. Diário da República, 2ª série – Nº 38 – 22 fevereiro 2013. :7179-80.

# Capítulo III: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

A Farmácia Comunitária (FC), dada a sua acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde. Caracteriza-se por um espaço de prestação de cuidados de saúde à população, colocando o doente no centro da atividade farmacêutica e disponibilizando cada vez mais serviços essenciais à sua saúde, quer na vertente preventiva quer na vertente terapêutica (1).

As responsabilidades do farmacêutico comunitário passam não só pela cedência e aconselhamento de medicamentos, mas também pela prestação de outros cuidados de saúde essenciais, como a monitorização do estado de saúde dos utentes e a sua adesão à terapêutica, a deteção precoce de diversas doenças e de pessoas em risco e promoção de estilos de vida mais saudáveis. Neste sentido, o estágio curricular em farmácia comunitária permite-nos contactar com esta realidade, tendo a oportunidade de ganhar experiência e aplicar os conhecimentos adquiridos durante a formação académica antes da entrada no mercado de trabalho (2).

O presente relatório pretende então descrever toda a experiência e aprendizagem que me foi transmitida, bem como as funções que desempenhei na Farmácia Mutualista Covilhanense (FMC), no período compreendido entre 11 de março a 31 de maio de 2019, sob orientação da Diretora Técnica Dr. Rita Oliveira.

## 2. Caracterização Geral e Organização da Farmácia Mutualista Covilhanense

### 2.1. Localização Geográfica, Contextualização da Farmácia e Perfil dos Utentes

A Farmácia Mutualista Covilhanense trata-se de uma farmácia de carácter social, pertencente à “Associação de Socorros Mútuos - Mutualista Covilhanense”. É um espaço de prestação de cuidados de saúde recente, encontrando-se aberta ao público desde janeiro de 2013, no concelho da Covilhã.

A Associação Mutualista Covilhanense é uma rede de serviços de saúde, constituída por um centro clínico, a farmácia social, um gabinete de enfermagem, o lar de idosos e uma Unidade Móvel de Saúde (UMS).

O espaço da farmácia encontra-se aberto ao público de segunda a sexta-feira entre as 9 e as 19 horas e aos sábados entre as 9 e as 17 horas, sem período de interrupção para almoço, cumprindo assim o período de funcionamento semanal mínimo das farmácias comunitárias de acordo com o estabelecido pela Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro (3).

Tem na sua maioria utentes regulares e fidelizados que habitam na zona, o qual é denotado pela relação de cumplicidade existente com os farmacêuticos e outro pessoal técnico. Serve uma população maioritariamente envelhecida, como tal medicada para diversas patologias crónicas, sendo a maioria pertencentes à classe dos antigos operários das fábricas de lanifícios.

Ao abrigo do disposto no artigo n.º 59-A do Decreto-lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, a farmácia, tratando-se de uma entidade do sector social, apenas pode fornecer medicamentos aos seus associados, beneficiários e pensionistas. Desde 1 de setembro de 2016 que funciona também como local de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), estando por isso desde então aberta também à população em geral (não associados). No entanto, apenas os associados usufruem dos descontos e podem comprar medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM).

## **2.2. Espaço Físico da Farmácia**

### **2.2.1. Espaço Exterior**

O exterior da Farmácia Mutualista Covilhanense é facilmente identificável pelo letreiro contendo a designação “Farmácia” assim como pela cruz luminosa de cor verde que se encontra afixada na fachada do edifício. Na porta exterior encontra-se anexado uma placa com o nome da farmácia, o horário de funcionamento e o nome da diretora técnica, estando de acordo com as normas das Boas Práticas Farmacêuticas para a FC e com os requisitos legais contemplados no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto (1,4).

O acesso ao interior da farmácia pode ser realizado pela entrada principal, destinada aos utentes e que dá acesso direto à zona de atendimento geral, ou pela entrada secundária que está destinada ao pessoal da farmácia, sendo esta também a entrada utilizada para a receção de encomendas.

### **2.2.2. Espaço Interior**

O acesso ao interior da farmácia é realizado pela entrada principal, destinado ao atendimento geral dos utentes, apresentando um aspeto limpo e cuidado, com iluminação e ventilação

adequada. A zona de atendimento ao público é o local onde se faz a dispensa de medicamentos e produtos de saúde e se prestam esclarecimentos acerca dos mesmos, sendo constituída por dois balcões de atendimento, totalmente informatizados.

Neste espaço encontram-se expostos uma vasta gama de produtos de venda livre, divididos em produtos capilares, de higiene íntima e oral, dermocosmética, puericultura, podologia, produtos ortopédicos, complexos vitamínicos e dispositivos médicos. Atrás dos balcões de atendimento estão expostos, em prateleiras, medicamentos não sujeitos a receita médica, medicamentos de uso veterinário e alguns produtos de saúde, organizados de acordo com os seus efeitos terapêuticos. Estes encontram-se organizados em função da indicação terapêutica a que se destinam e são alvo de uma rotatividade frequente, seja por questões de sazonalidade, novidade ou promoção. A restrição do acesso direto destes medicamentos ao utente tem como objetivo promover o aconselhamento farmacêutico e o fornecimento de informação tendo em conta as necessidades do utente.

Para além da zona de atendimento ao público, a farmácia contempla ainda uma zona dedicada à elaboração e receção de encomendas, um armazém, instalações sanitárias, um laboratório e o gabinete destinado à direção técnica da farmácia, onde é efetuada toda a gestão e atividade administrativa da farmácia. Este estabelecimento não dispõe de um gabinete de atendimento personalizado, visto que o controlo dos vários parâmetros bioquímicos e fisiológicos (a determinação da glicémia, do colesterol e medição da pressão arterial) bem como a administração de vacinas e outros injetáveis é realizada no gabinete de enfermagem pertencente à Associação Mutualista Covilhanense, situado imediatamente ao lado da farmácia, cumprindo assim as especificações exigidas pela Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho (5).

Na entrada da farmácia encontra-se ainda um contentor do programa VALORMED, onde os utentes podem colocar os medicamentos fora de uso.

#### **2.2.2.1. Área de Receção de Encomendas**

A zona de receção de encomendas, com acesso direto pela entrada secundária, é constituída por uma bancada onde se encontra um computador, um dispositivo de leitura ótica, uma impressora e todos os utensílios necessários para facilitar o trabalho dos profissionais. Por cima da bancada encontram-se prateleiras nas quais se guardam os dossiers com toda a documentação relativa às encomendas, bibliografia de suporte à prática farmacêutica e alguns catálogos que servem de apoio à venda de determinados produtos.

#### **2.2.2.2. Área de Armazenamento**

A zona destinada ao armazenamento permite o acondicionamento de forma adequada dos medicamentos bem como de outros produtos farmacêuticos. Para o armazenamento e organização dos mesmos, a farmácia dispõe de prateleiras, armários, gavetas deslizantes e

um frigorífico, o qual armazena medicamentos que requerem condições especiais de temperatura (como colírios, vacinas e insulinas), de forma a manterem a sua eficácia terapêutica, segurança e estabilidade. O armário de gavetas deslizantes compreende MSRM e MNSRM, permitindo o armazenamento de várias formas farmacêuticas como comprimidos, cápsulas, pós e granulados, xaropes, ampolas e injetáveis. Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos encontram-se armazenados todos numa gaveta separada dos restantes medicamentos, para uma maior segurança e controlo.

Atrás dos balcões de atendimento encontram-se dispostos, em gavetas, os produtos ginecológicos, contraceptivos orais, pomadas e cremes, colírios, gotas, soluções auriculares, sistemas transdérmicos, supositórios, inaladores, produtos relativos ao protocolo da diabetes (tiras, medidores de glicémia e lancetas), bem como alguns MSRM com maior rotação na farmácia. Nas gavetas, os medicamentos encontram-se organizados por ordem alfabética de nome comercial, por forma farmacêutica, dosagem e prazo de validade. Na parte posterior da farmácia existe ainda prateleiras que permitem o armazenamento de produtos de maiores dimensões, nomeadamente fraldas, soros, desinfetantes e antissépticos, material de penso, luvas, produtos de ortopedia, entre outros. É aqui que também são acondicionados os produtos reservados, produtos pendentes para entrega ao utente e os produtos para reposição.

Após a receção das encomendas, os produtos são corretamente acondicionados nos respetivos locais de armazenamento, de acordo com o método *First Expired, First Out* (FEFO), para posteriormente serem dispensados.

#### **2.2.2.3. Laboratório**

A FMC apresenta uma zona de laboratório, com bancada, lavatório e todo o material e condições necessárias à preparação de medicamentos manipulados. No entanto, são cada vez menos as vezes em que estes são realizados, por falta de prescrição médica, pelo que não me foi possível ter contacto com esta área.

#### **2.2.2.4. Gabinete da Direção Técnica da Farmácia**

É neste espaço que se realiza a gestão administrativa e financeira da farmácia, nomeadamente a conferência de receituário e respetiva faturação. Dispõe de um armário onde se arquiva toda a documentação relativa aos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, registo de temperatura e humidade, entre outros. É neste gabinete que se realiza o atendimento de delegados de informação médica e fornecedores.

### **2.3. Recursos Humanos**

Os recursos humanos de uma farmácia são a chave do seu funcionamento, fundamental para garantir um serviço de excelência onde o principal objetivo é garantir a saúde e o bem-estar do utente.

A equipa técnica da Farmácia Mutualista Covilhanense é composta por três elementos: a Dr.<sup>a</sup> Rita Oliveira, Diretora Técnica, a Dr.<sup>a</sup>. Ana Farias, farmacêutica substituta e a D. Joana Sardinha, Técnica Auxiliar de Farmácia. Toda a equipa técnica da farmácia coordena-se juntamente com a equipa de contabilidade da instituição, assim como com o serviço de limpeza e o gabinete de enfermagem.

Assim, o quadro técnico está de acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, que estabelece como obrigatório a existência de um diretor-técnico e de outro farmacêutico substituto, devendo esta classe ser tendencialmente maioritária (4).

Todos os profissionais da FMC mantêm entre si uma ótima relação, cultivando um espírito de equipa e de cooperação mútua, proporcionando um atendimento de qualidade aos utentes, satisfazendo todas as suas dúvidas e necessidades. Frequentam formações contínuas em diversas áreas, possibilitando assim a prestação de um serviço assente no conhecimento e informação atualizada. Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de assistir a uma formação sobre Vulvovaginites (Anexo I), no Hotel Tryp Covilhã Dona Maria, e uma outra sobre os produtos dos laboratórios Tilman, realizada nas instalações da farmácia.

### **2.4. Suporte Informático e Equipamentos**

Com o objetivo de atender às necessidades do utente, tornou-se imperativo o uso de ferramentas informáticas para a gestão e administração da farmácia, contribuindo para uma maior facilidade, rapidez e segurança na execução das mesmas.

Assim, a FMC recorre ao sistema informático “4Digital Care”, concebido com o objetivo de agilizar a atividade farmacêutica, constituindo uma aplicação indispensável para a dispensa de produtos (com receita, sem receita ou em venda suspensa), elaborar e rececionar encomendas, realizar um controlo dos stocks, análise da rotatividade dos produtos e inventariar as existências na farmácia, controlar prazos de validade e gerir a faturação/receituário. Este sistema informático permite simultaneamente gerir a informação dos diversos doentes e os registos da sua medicação, para consulta e análise futura e disponibiliza informação técnico-científica atualizada sobre cada medicamento, particularmente, indicações terapêuticas, posologias, contraindicações, reações adversas e interações que permitem um aconselhamento adequado ao utente. Para aceder à utilização deste sistema informático, cada elemento da equipa técnica possui um código próprio,

sempre solicitado quando se pretende iniciar a sessão de trabalho e que permite identificar todas as tarefas realizadas pelo utilizador no software.

Encontra-se ainda à disposição dos profissionais todo o equipamento necessário à sua atividade, nomeadamente um terminal de pagamento por multibanco, leitores de códigos de barras, impressora de código de barras, sensores de temperatura e humidade e um sistema de videovigilância e alarme, assegurando assim a segurança dos seus utentes, bem como de todos os recursos humanos e medicamentos existentes na farmácia.

## **2.5. Fontes de Informação e Documentação Científica**

O farmacêutico, aquando da cedência de medicamentos, deve obrigatoriamente dispor de acesso físico ou eletrónico a fontes de carácter científico no sentido de fundamentar a prática farmacêutica. Neste sentido, a FMC dispõe de uma biblioteca adequada para rápida consulta pelos profissionais, constituída por livros técnicos como o Prontuário Terapêutico e a Farmacopeia Portuguesa, cumprindo os requisitos legais segundo o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto e a Deliberação n.º 414/CD/2007 (4,6).

Também estão disponíveis algumas publicações de carácter periódicas, circulares informativas do INFARMED e de apresentação de produtos de distintos laboratórios, são também parte integrante das fontes de informação disponíveis.

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de estabelecer contacto telefónico com os “Laboratórios Vitória” e com o Centro de Informação do Medicamento (CIM) devido a uma dúvida colocada por um utente. Este dirigiu-se à farmácia devido à alteração da coloração de um medicamento que tomava habitualmente. Após contacto e explicação por parte destas entidades, o utente foi contactado e foi-lhe devidamente explicado que houve uma alteração no processo de fabrico, nomeadamente no corante utilizado, mas que esta modificação não tinha qualquer impacto na qualidade, eficácia e segurança do medicamento (Anexo II).

## **3. Aprovisionamento e Armazenamento**

A minha passagem pela farmácia comunitária iniciou-se pela área de gestão de stocks, através de dois processos básicos: o aprovisionamento e o armazenamento. Para um bom funcionamento da mesma e uma prestação de serviço de qualidade é fundamental uma gestão cuidada do stock de medicamentos e de outros produtos de saúde, considerando sempre a necessidade de um equilíbrio entre fatores económicos inerentes à quantidade de produto encomendado e a capacidade de dispensa de produtos pela farmácia.

## **3.1. Gestão de Encomendas**

### **3.1.1. Critérios de Seleção do Fornecedor**

A aquisição dos produtos farmacêuticos é realizada recorrendo a armazenistas e a laboratórios, ficando ao critério da farmácia a decisão de qual o fornecedor mais adequado e vantajoso para a mesma. A decisão é tomada após a ponderação de alguns fatores como a disponibilidade do medicamento/produto encomendado, do tempo de entrega, da qualidade da distribuição, das condições financeiras (descontos, prazos e facilidades de pagamento), da política de devoluções bem como da qualidade e relação entre a farmácia e o fornecedor.

Neste sentido, a FMC rege as suas encomendas diárias por quatro fornecedores: a *Alliance Healthcare*, a *Empifarma*, a *Cooprofar* e a *Plural*, sendo que a *Alliance Healthcare* é o fornecedor/distribuidor principal, apresentando-se os outros por ordem decrescente de prioridade.

Para além dos fornecedores diários, a FMC também realiza encomendas diretas a laboratórios, principalmente, para produtos de venda sazonal (protetores solares, antitússicos/antigripais), sapatos ortopédicos, produtos de dermocosmética, higiene oral, entre outros. Este contacto é feito por intermédio de delegados de informação médica, uma vez que, devido à grande quantidade de produtos a encomendar, permite obter vantagens financeiras.

### **3.1.2. Realização de Encomendas**

As encomendas realizadas baseiam-se fundamentalmente em stocks mínimos e máximos definidos nas fichas de produtos previamente criadas, tendo em conta históricos de venda e consumos prévios. Quando o stock mínimo definido é atingido, o sistema informático elabora automaticamente um ponto de encomenda com um número de unidades necessárias para atingir o valor de stock máximo. Desta forma, é criada uma proposta para o fornecedor que se encontra pré-definido na ficha do produto, proposta essa que compreende todos os produtos que se encontram abaixo do stock mínimo, podendo ser alterada de acordo com as necessidades da farmácia. Após a análise e validação por parte do farmacêutico a encomenda é enviada eletronicamente ao fornecedor selecionado. Quando é necessário encomendar produtos após o envio da encomenda diária ou nas situações em que existe urgência em adquirir o medicamento, estes são pedidos diretamente ao fornecedor por via telefónica, de forma a confirmar a sua disponibilidade nos armazéns e a garantir a sua chegada à farmácia com a maior brevidade possível.

No caso de a farmácia não ter em stock um medicamento pretendido pelo utente no ato da dispensa, pode ainda realizar a encomenda Via Verde ao distribuidor, com base numa receita válida. O medicamento tem de estar presente na lista anexa à Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200, de 15 de fevereiro de 2015 (7). O projeto “Via Verde do Medicamento”

foi criado em 2015 com objetivo de melhorar o acesso ao medicamento, e foi estendido a todo o território continental em fevereiro de 2016.

Na FMC são realizadas, de forma eletrónica, duas encomendas diárias aos fornecedores. Uma é realizada no final da manhã, com o objetivo de repor o stock dos produtos farmacêuticos dispensados durante a manhã, e outra realizada ao final do dia, por volta das 18:30 horas, que chegará na manhã do dia seguinte, por volta das 9:00 horas, de forma a repor o que foi dispensado durante a tarde do dia anterior.

### **3.1.3. Receção e Verificação de Encomendas**

Uma encomenda ao chegar à farmácia, vem normalmente acompanhada da respetiva guia de remessa ou fatura, sendo que dependendo do fornecedor, podem ou não vir acompanhadas de um duplicado. O processo de receção da encomenda é efetuado de forma informática, por intermédio do menu de “Gestão de Encomendas”, onde se encontra uma listagem das várias encomendas, ainda pendentes de entrega, realizadas pela farmácia. Com recurso à fatura é selecionada a encomenda em questão, seguindo-se da leitura dos códigos de barras dos produtos, tendo especial atenção ao seu estado físico, prazo de validade, preço, tanto da fatura como o de venda ao público, a quantidade encomendada e a quantidade enviada pelo fornecedor e à necessidade de impressão de etiqueta. As encomendas com produtos que requerem refrigeração, e como tal enviados à parte, são prioritárias e por isso rececionadas primeiro e seguidamente armazenadas, de forma a minimizar o risco de alterações dos medicamentos. No caso em que é enviado um produto adicional ou que o produto não cumpre os requisitos de apresentação, procede-se à criação de uma nota de devolução. No caso de a devolução não ser aceite o valor do produto será contabilizado para o valor das “quebras” da contabilidade anual da farmácia. As encomendas realizadas pelo telefone aos fornecedores, por serem realizadas externamente ao sistema informático, não aparecem no menu de “receção de encomendas” pelo que será necessário a criação manual das mesmas, procedendo-se posteriormente à receção como referido anteriormente.

Terminada a entrada de todos os produtos e conferidas as quantidades e o valor total, é finalizado o processo de entrada da encomenda, sendo que a fatura original é direcionada para a contabilidade e o duplicado permanece na farmácia para dupla confirmação.

A receção de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes e das benzodiazepinas é realizada do mesmo modo e, mensalmente, é enviado pelo fornecedor um documento de requisição no qual figuram todos os medicamentos adquiridos pela farmácia pertencentes a estas classes. Nesse documento de requisição, a cada produto descrito é associado o código da encomenda em que o mesmo foi rececionado, e ambos os documentos, original e duplicado, devem ser assinados e carimbados pelo diretor técnico ou farmacêutico responsável, sendo que o duplicado é reenviado ao fornecedor e o original é arquivado na farmácia, durante três anos, num dossier destinado especificamente ao efeito e referente ao

fornecedor em questão. Após a receção da encomenda, todos os produtos entram automaticamente em stock, sendo seguidamente armazenados de forma adequada, como já foi descrito.

Toda esta etapa da receção e verificação das encomendas é crucial para garantir a qualidade do serviço prestado ao utente e cabe ao farmacêutico executar e/ou supervisionar toda esta tarefa de forma segura, responsável e profissional.

### **3.2. Atribuição de Preços e Etiquetagem**

O preço dos medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica comparticipados, bem como as margens legais de comparticipação são definidos pelo Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho (8).

Os MNSRM e os produtos de saúde, tais como produtos de dermocosmética, de puericultura, suplementos alimentares e produtos de higiene e cuidado, não possuem preço impresso na cartonagem, por isso, estes produtos devem ser marcados através de etiquetas com o respetivo código de barras e Preço de Venda ao Público (PVP). Este PVP é calculado recorrendo a um fator de ponderação que tem em conta o Preço de Venda à Farmácia (PVF), a percentagem do IVA (6% ou 23%) e a margem da farmácia. As etiquetas são posteriormente colocadas na caixa do produto com o cuidado de não obstruir informação relevante.

### **3.3. Devoluções ao Fornecedor**

Existem várias situações que podem culminar num ato de devolução do medicamento ou produto de saúde ao fornecedor ou ao laboratório, nomeadamente: a receção de medicamentos com embalagens em mau estado de conservação ou completamente danificadas, a receção de medicamentos com um prazo de validade muito curto, a aproximação do término da validade de um produto que não terá possibilidade de ser dispensado e a existência de um produto para o qual terá já expirado o prazo de validade, a receção de medicamentos pedidos por engano ou não pedidos previamente, ou a receção de maior quantidade em comparação ao requerido. Estas devoluções devem ser feitas logo no momento de deteção de alguma anomalia, uma vez que muitos fornecedores têm prazos estabelecidos para as devoluções.

Esta nota de devolução é enviada ao fornecedor, que pode recusar a devolução ou, caso seja aceite, pode ser regularizada através de notas de crédito no valor do medicamento ou produto devolvido ou pela substituição destes por outros que não apresentem a anomalia dos anteriores. Para produtos não aceites, o seu custo é obviamente suportado pela farmácia e colocado para quebra.

### **3.4. Controlo de Prazos de Validade**

O controlo dos prazos de validade de todos os produtos é fundamental para que seja garantida a sua qualidade, segurança e eficácia. Como tal, não podem ser dispensados os produtos cuja validade já tenha expirado ou que expire durante o período de tratamento do utente. Desta forma, na FMC é realizado mensalmente um levantamento de todos os medicamentos disponíveis que apresentam um prazo de validade a expirar nos 3 meses seguintes. Para esta verificação é gerada uma lista, através do sistema informático utilizado na farmácia, daqueles produtos com validade a expirar sendo esta posteriormente comparada com o stock físico. Caso se confirme a data indicada no sistema, são retirados do seu local de armazenamento e procede-se à sua devolução.

No decurso do estágio, tive a oportunidade de conferir a lista dos prazos de validade algumas vezes, o que foi bastante útil tanto no contato com os diversos tipos de medicamentos como no conhecimento das diferentes formas de organização e armazenamento.

### **3.5. Controlo de Temperatura e Humidade**

As áreas onde se realizam o armazenamento de medicamentos devem ser alvo de uma monitorização da temperatura e humidade, de forma a permitir a conservação nas condições ideais para cada produto.

Neste sentido, a FMC dispõe de termohigrómetros que registam diariamente estes parâmetros em zonas específicas, nomeadamente na zona de armazenamento, de atendimento ao público e no frigorífico. No final de cada semana realiza-se a recolha destes dados para o sistema informático, com posterior impressão e validação pelo diretor técnico, sendo arquivados de seguida no respetivo dossier.

## **4. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento**

O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a saúde e bem-estar do doente. O farmacêutico deve colocar “o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” (9). É função do farmacêutico transmitir a informação necessária para o uso racional dos medicamentos, com uma linguagem clara, precisa, compreensível e adequada às necessidades individuais de cada doente. A informação verbal prestada deve ser, sempre que necessário, complementada com informação escrita, como por exemplo, pela inscrição ou colocação de uma etiqueta com a posologia na embalagem do medicamento, situação que é muito frequente na FMC, principalmente pela idade da população que a frequenta.

A população que frequenta a FMC é na sua maioria idosa, polimedicada e apresenta múltiplas patologias, tornando-se bastante importante o acompanhamento farmacoterapêutico destes utentes. O farmacêutico, sendo o último profissional de saúde em contacto com o utente antes da toma da medicação, tem um papel fundamental na sensibilização para a realização de uma terapêutica correta, assim como na monitorização de parâmetros bioquímico e fisiológicos e no aconselhamento acerca de medidas não farmacológicas indispensáveis para obter resultados terapêuticos desejáveis.

#### **4.1. Farmacovigilância**

Segundo as Boas Práticas Farmacêuticas para a FC, “a farmacovigilância é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos” (1). O farmacêutico, devido à sua proximidade com o utente, tem o dever de comunicar ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) as suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) de que tenha conhecimento. Esta notificação deve ser feita com a maior brevidade possível, através do preenchimento de um formulário, posteriormente avaliado pelo INFARMED. Toda a informação recolhida pelo SNF é fundamental para garantir uma monitorização contínua da eficácia e segurança dos medicamentos existentes no mercado.

#### **4.2. Programa VALORMED**

Para além da dispensa de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos, a FMC é também um ponto de recolha de medicamentos. A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos que se responsabiliza pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, bem como do seu tratamento (10). Os contentores de recolha, uma vez cheios, são selados e entregues ao distribuidor de medicamentos que os transportam para as suas instalações. De seguida são transportados para um centro de triagem onde receberão o devido tratamento.

É fundamental o papel dos profissionais da farmácia neste processo de divulgação e informação no ato de dispensa, contribuindo assim para as boas práticas ambientais. A FMC colabora com este programa, apresentando um contentor na entrada da farmácia. Durante o meu período de estágio pude constatar a participação e preocupação dos utentes neste programa, muito fruto da divulgação por parte da farmácia.

### **5. Dispensa de Medicamentos**

Segundo as Boas Práticas Farmacêuticas para a FC, a dispensa de medicamentos define-se como “o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou

em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos”. Este procedimento inicia-se com a receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade, seguindo-se da respetiva avaliação farmacoterapêutica e intervenção para resolver possíveis problemas relacionados com os medicamentos. Por fim, é entregue o medicamento ou produto farmacêutico indicado e dadas as informações clínicas necessárias para garantir que o utente retira o máximo benefício do tratamento (1).

Os medicamentos podem ser classificados, quanto à sua dispensa ao público, em MSRM, face à possibilidade de apresentarem algum risco para a saúde do doente e que desta forma requerem alguma vigilância médica, sendo na sua maioria comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) ou outra entidade e MNSRM, não comparticipados e atualmente vendido também fora das farmácias (11). Na cedência do medicamento, é responsabilidade do farmacêutico avaliar a medicação dispensada, com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos, protegendo assim o doente de possíveis resultados negativos.

A Portaria n.º 224/2015, de 27 julho é o documento legislativo que “estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes” (12). Esta dispensa é efetuada através da utilização de equipamentos informáticos reconhecidos pela Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS).

## **5.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)**

Os MSRM são medicamentos que só podem ser dispensados na farmácia mediante apresentação de uma receita médica, emitida por profissionais devidamente habilitados a prescrever medicamentos, uma vez que a utilização destes medicamentos sem vigilância médica pode acarretar riscos tanto para o utente, como para a saúde pública (11).

Uma prescrição médica pode apresentar-se sob três diferentes formas: receita manual, receita eletrónica materializada, onde a prescrição é impressa, e receita eletrónica desmaterializadas, em que a prescrição é acessível e interpretável através de equipamentos eletrónicos. A prescrição deve ser efetuada preferencialmente por via eletrónica, uma vez que deste modo permite confirmar se o produto que está a ser dispensado corresponde ao que é prescrito na receita, através da leitura do código de barras, potenciando a redução de eventuais erros associados à dispensa e cedência de medicamentos, aumentando assim a segurança no processo de dispensa. No entanto, existem algumas exceções que ainda permitem uma prescrição manual, nomeadamente a falência do sistema informático, a

inadaptação do prescritor, em prescrição no domicílio e situações até um máximo de 40 receitas por mês.

Aquando da entrega da receita, por parte do utente, é necessário o farmacêutico validar a mesma tendo em conta um conjunto obrigatório de parâmetros: número da receita, local de prescrição, identificação do médico prescritor e respetivo número de cédula profissional; nome e número do utente; entidade financeira responsável e número de beneficiário; regime especial de comparticipação de medicamentos, se aplicável, e respetivo despacho; DCI da substância ou denominação comercial, se aplicável; dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e número de embalagens; Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) ou outro código oficial identificador do produto, se aplicável; data de prescrição e assinatura do prescritor; e validade da receita.

Na dispensa de receitas manuais, o processamento é efetuado pela via manual pelo que é exigido ao farmacêutico um maior grau de atenção na interpretação das mesmas, uma vez que este tipo de receitas não permite a validação da medicação pelo sistema informático. Para estas é ainda necessário verificar a existência da vinheta identificativa do médico, do local de prescrição e a assinatura do mesmo, data de validade da receita e se está assinada uma das exceções legais supramencionadas (12).

Para as receitas eletrónicas, a dispensa é realizada através do sistema informático, onde é introduzido no programa o número da receita e o código de acesso. De seguida fica disponível a lista de medicamentos prescritos por DCI e informação relativa à dosagem, forma farmacêutica, número de embalagens e posologia. A prescrição pode incluir, excepcionalmente, a denominação comercial do medicamento, em situações em que não exista medicamento genérico comparticipado ou para o qual só exista o original de marca e licenças, para medicamentos que apenas possam ser prescritos para determinadas indicações terapêuticas, ou para medicamentos em que não é possível a sua substituição, estando nestes casos mencionado a respetiva justificação técnica do prescritor. Este modelo eletrónico permite, assim, a prescrição de diferentes tipologias de medicamentos em simultâneo, ou seja, a mesma receita poderá incluir fármacos comparticipados com tratamentos não comparticipados, o que antes não era possível.

No que concerne à validade, as receitas eletrónicas podem classificar-se em renováveis ou não renováveis, tendo estas últimas uma validade de 30 dias consecutivos, a partir da data da sua emissão, assim como as receitas manuais. As renováveis são válidas por 6 meses, desde que contenham medicamentos destinados a tratamentos de longa duração, em que no caso das materializadas, são impressas em 3 vias.

No momento da dispensa, cabe ainda ao farmacêutico, ou outro profissional técnico devidamente habilitado, informar o utente sobre o seu direito de opção pelo medicamento

mais barato. Posto isto, as farmácias devem dispor de três medicamentos, de entre os cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo. O utente poderá ainda optar por aviar todos os produtos prescritos, ou apenas parte deles, sendo possível levantar os restantes em diferentes estabelecimentos e em datas distintas. Terminado o atendimento, deve sempre questionar-se o utente sobre a possibilidade de alguma dúvida relativa à medicação e, por fim, finaliza-se a venda com a impressão da fatura e do talão de faturação no verso da receita, onde o utente assina. A fatura é carimbada e dada ao utente juntamente com os medicamentos. No caso da dispensa de uma receita manual, esta é carimbada, datada e assinada pelo operador que fez a dispensa e permanece na farmácia para a faturação no final de cada mês, sendo conferida uma segunda vez por um dos farmacêuticos presentes na farmácia.

### **5.1.1. Regimes de Participação**

A participação de medicamentos é um processo no qual uma percentagem do preço dos medicamentos é suportada por um organismo específico, ficando ao encargo do utente a diferença entre o valor de PVP e a participação cedida. Os utentes podem ser incluídos em dois regimes de participação: geral e especial, cada qual com escalões definidos consoante a sua classificação farmacoterapêutica (13). Sempre que a prescrição se destine a um pensionista abrangido pelo regime especial de participação, deve constar na receita a sigla “R” junto dos dados do utente. Caso a prescrição se destine a um utente abrangido por um regime especial de participação em função da sua patologia, deve constar na receita a sigla “O”, sendo ainda obrigatória a menção do despacho que consagra o respetivo regime. Nas receitas manuais a distinção é observada na cor das vinhetas, onde o regime geral de participação possui uma vinheta azul, enquanto que o regime especial dos pensionistas possui uma vinheta de cor verde.

A grande maioria dos utentes é beneficiária do SNS, no entanto, existem outros organismos frequentes que fazem complementaridade com este sistema. Durante o meu período de estágio pude constatar que um dos regimes de complementaridade mais assíduo na FMC é o regime pertencente aos pensionistas que descontaram para o Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios, regulados pela Portaria n.º 287/2016, de 10 de novembro (14). Em menor número, apresentam-se também outros organismos, como o Serviços de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários (SAMS) e o EDP-Sã Vida. Nestes casos de complementaridade, o farmacêutico deve assegurar a fotocópia da receita e do cartão identificativo do utente que comprova que o mesmo usufrui do regime de complementaridade, sendo o original enviado para o organismo primário e a cópia para o segundo organismo que faz a participação.

### **5.1.2. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Especial**

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, medicamentos sujeitos a receita médica especial são aqueles que preenchem pelo menos um dos seguintes requisitos: contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável; possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizados para fins ilegais; ou que contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior (11). Devido a estas particularidades, regem-se por uma legislação especial, sendo a prescrição e dispensa deste tipo de medicamentos legislada pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro e pelo Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro (15,16).

Os Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP), tem de ser prescritos isoladamente, não podendo a prescrição conter outros medicamentos ou produtos de saúde, com exceção das receitas desmaterializadas e deve estar identificada pela sigla RE (Receita Especial). Para além disto, durante a dispensa deste tipo de medicamentos, presentes na tabela I, II-B e II-C do decreto-lei supramencionado, é exigido pelo sistema informático o preenchimento de dados referentes ao utente e ao adquirente, nomeadamente: o número do bilhete de identidade ou cartão de cidadão; data de emissão e de validade; nome e morada do utente; e nome do médico prescritor. Caso se verifique que o adquirente não é o utente ao qual se destina a medicação, é também necessário o preenchimento dos dados de identificação do adquirente.

Terminada a dispensa, é emitido um talão, correspondente ao medicamento dispensado, que é posteriormente anexado à cópia da receita, caso esta seja materializada ou manual, e arquivado na farmácia por um período mínimo de três anos.

Todos os meses, até ao dia oito, é enviado ao INFARMED uma listagem, gerada pelo sistema informático, onde constam os dados do adquirente e as receitas dispensadas, bem como as cópias das receitas manuais, referentes ao mês anterior.

### **5.1.3. Vendas Suspensas**

Em casos especiais de urgência, alguns medicamentos podem ser dispensados sem receita médica. Na FMC, esta dispensa poderá ser realizada apenas a sócios da farmácia, uma vez que é já conhecido o perfil farmacoterapêutico, através da consulta da ficha do utente, do seu histórico na farmácia ou se se faz acompanhar de uma guia de tratamento ou receita anterior. Nestas situações, é feita uma venda suspensa, na qual há um compromisso por parte do utente em levar a receita médica posteriormente à farmácia. Na sua ficha pessoal fica o registo da venda suspensa, que é regularizada quando este entrega a respetiva receita. Para

um número restrito de doentes são realizadas vendas suspensas a crédito, face à impossibilidade de procederem ao pagamento total dos medicamentos de que necessitam.

Durante o meu período de estágio dispensei alguns medicamentos como venda suspensa, tendo sempre em consideração o bem-estar e a saúde do utente. São exemplo destes casos doentes diabéticos, hipertensos, asmáticos ou com outras doenças crônicas em que é indispensável a toma regular da medicação.

## **5.2. Dispensa de Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)**

Este grupo de medicamentos, como o próprio nome indica, não possuem obrigatoriedade de apresentação de uma receita para que sejam dispensados. A maioria destes medicamentos encontram-se à vista do utente, mas não ao seu alcance, e podem ser dispensados mediante prescrição médica, aconselhamento farmacêutico ou solicitados pelo utente.

Estes medicamentos são inúmeras vezes adquiridos para automedicação, devendo o farmacêutico analisar os sinais e sintomas que o utente manifesta e, sempre que possível, alertar para particularidades na sua toma e fornecer informação que possa melhorar a condição clínica que se pretende tratar, conduzindo assim a uma automedicação responsável.

Os MNSRM podem ainda ser classificados como MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) que, embora possam ser dispensados sem prescrição médica, a respetiva dispensa é condicionada pela aplicação de protocolos de dispensa definidos pelo INFARMED (17).

### **5.2.1. Automedicação e Aconselhamento Farmacêutico**

A automedicação é considerada o início de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente. É restrito ao uso de MNSRM, no alívio e tratamento de transtornos de saúde passageiros e sem gravidade, de uma forma responsável. No Despacho n.º 17 690/2007, de 23 de julho, encontra-se resumida a lista de situações passíveis de automedicação (18).

Nestas situações, o farmacêutico deve orientar a utilização ou não do medicamento solicitado pelo doente, procurando informações sobre o problema em questão, os sinais e sintomas, há quanto tempo persistem, se já foram tomados medicamentos e avaliar a necessidade de encaminhamento para consulta médica caso desconfie que os sintomas possam estar associados a uma patologia grave (1).

No decorrer do estágio na FMC, e tendo em conta a época do ano em que se realizou, os MNSRM mais comumente solicitados foram para situações de gripe e constipação, tosse, congestão nasal, febre ou situações decorrentes de condições alérgicas sazonais. Em situações

menos frequentes pode também ter contacto com situações de obstipação, azia e enfartamento, herpes labial e higiene oral e vaginal.

A automedicação é uma prática em crescimento face à crescente disponibilidade ao medicamento, tornando-se essencial que o farmacêutico intervenha de forma ativa e forneça as informações necessárias, para deste modo promover o uso racional, seguro e eficaz do medicamento.

### **5.3. Preparação e Dispensa de Medicação**

A FMC, para além da dispensa ao público em geral, efetua ainda a preparação e dispensa de medicação para o Estabelecimento Prisional da Covilhã, para a Casa do Menino Jesus, para a Santa Casa da Misericórdia de Belmonte e para o Lar e Centro de Dia pertencentes à Associação Mutualista Covilhanense.

Assim, para a farmácia é enviada uma autorização para a aquisição de medicamentos, juntamente com as receitas e, posteriormente, procede-se ao fornecimento da medicação. O envio da medicação necessária para o Estabelecimento Prisional e para a Casa do Menino Jesus é efetuado uma vez por mês, podendo haver entregas de medicação urgente quando requisitado. No caso da Santa Casa da Misericórdia de Belmonte, no início de cada mês é enviada toda a medicação crónica pedida, sendo todas as semanas realizada uma nova entrega para medicação urgente. Por fim, para o Lar e Centro de Dia pertencentes à Associação Mutualista Covilhanense, é efetuada a dispensa de medicação após a entrega à farmácia das receitas de cada utente pelo gabinete de enfermagem.

Durante o período de estágio foi-me possível acompanhar por diversas vezes a preparação e dispensa de medicamentos para estas instituições.

## **6. Dispensa e Aconselhamento de Outros Produtos de Saúde**

### **6.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene**

Os produtos de cosmética são regulados e supervisionados pelo INFARMED, e encontram-se definidos no Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro, como sendo “qualquer substância ou preparação destinada a ser colocada em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (19). Os cosméticos abrangem produtos de várias categorias, englobando os produtos de higiene corporal, como sabonetes, geles de banho,

champôs, desodorizantes, pastas dentífricas, e os produtos de beleza, como tintas capilares, vernizes e maquilhagem (20).

Com a procura cada vez maior pelo mercado da cosmética, é importante que o farmacêutico esteja preparado para aconselhar e orientar o utente na escolha do produto mais adequado para o problema que apresenta, assim como encaminhar o utente para o médico quando necessário. Os produtos disponíveis na FMC destinam-se a diversas finalidades, nomeadamente higiene íntima, higiene capilar, nomeadamente champôs e tintas para o cabelo, protetores solares, desodorizantes, produtos para bebés, cremes de rosto e corpo, dentro dos quais existem gamas como a Uriage®, Avene®, La Roche-Posay®, A-Derma®, Vichy®, Jowaé®, entre outros, e ainda produtos de higiene oral como Elgydium®, Hextril® e Corega®. Todos estes produtos encontram-se dispostos em prateleiras, na zona de atendimento ao público, e acessíveis aos utentes.

No meu período inicial do estágio senti algumas dificuldades no aconselhamento deste tipo de produtos, devido às várias gamas disponíveis e às diferentes finalidades de cada um, no entanto, com a ajuda de toda a equipa técnica e com alguma pesquisa foi-me possível adquirir conhecimentos e prestar um melhor aconselhamento.

## **6.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial**

Os produtos dietéticos para alimentação especial, segundo o Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, são aqueles que, devido à sua composição ou fabrico especial, se adequam às necessidades nutricionais especiais de uma determinada categoria de pessoas (21). Beneficiam deste tipo de produtos, por exemplo, pessoas diabéticas, intolerantes ao glúten, grávidas, idosos, lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde.

O Despacho n.º 4326/2008 define as condições de comparticipação destes produtos, sendo comparticipados na sua totalidade desde que prescritos pelo Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães ou nos centros de tratamento protocolados com o este instituto.

Na FMC estes encontram-se armazenados na área de atendimento, acessível ao utente. Embora não exista uma vasta gama destes produtos disponíveis na farmácia, destaco os da marca “Resource” como os mais vendidos.

## **6.3. Produtos Dietéticos Infantis**

O leite materno é um alimento completo adequado para quase todos os recém-nascidos e com vários benefícios, quer para a mãe quer para o bebé. O farmacêutico, ao intervir e aconselhar este tipo de produtos deve sempre sublinhar a importância do aleitamento materno, pelo menos durante os primeiros seis meses de vida. Na impossibilidade da toma de leite materno, há que recorrer a fórmulas para lactentes de modo a cumprir as suas necessidades nutritivas

até ser introduzida uma alimentação complementar adequada. Para além dos leites, para lactentes e de transição, também as farinhas e boiões de frutas fazem parte do leque dos produtos dietéticos infantis. O Decreto-Lei n.º 217/2008, de 11 de novembro, estabelece o regime jurídico aplicável às fórmulas para lactentes e às fórmulas de transição destinadas a lactentes saudáveis (22).

Estas fórmulas encontram-se divididas pela idade ou estado de desenvolvimento a que se destinam e pela categoria de tratamento a que pertencem. Assim, é essencial um aconselhamento acertado para que o consumo destes produtos seja feito de forma correta e equilibrada bem como informar acerca dos cuidados a ter na sua preparação.

O leque destes produtos disponíveis na FMC não é muito diversificado, visto não ser a sua população-alvo, pelo que não me foi possível contactar com nenhuma dispensa e aconselhamento deste tipo de produtos, no entanto, foi-me explicado que tipo de questões deveria colocar para assim promover o uso adequado deste tipo de produtos.

#### **6.4. Suplementos Alimentares**

Os suplementos alimentares são considerados géneros alimentícios e destinam-se a complementar ou suplementar um regime alimentar normal, não devendo ser utilizados como substitutos de uma dieta variada. Não são medicamentos e, por isso, não podem alegar propriedades profiláticas, de prevenção ou cura de doenças, nem fazer referência a essas propriedades. A Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), enquanto autoridade reguladora, avalia as políticas de segurança alimentar e assegura o registo e análise de possíveis reações adversas (23).

Na FMC, a procura deste tipo de produtos é significativa. Na maior parte das vezes, os utentes recorriam a tais produtos para situações como alívio da obstipação, para os ossos e articulações, para o tratamento da insuficiência venosa crónica, memória e concentração, ansiedade e transtornos do sono. Das gamas existentes na farmácia as de maior destaque são o Agiolax®, Bekunis®, BioActivo®, Centrum®, Cholesfytol®, Daflon®, Flexofytol®, Magnesium-Ok®, Meritene®, entre outros. Durante o estágio foi-me possível participar numa formação sobre os produtos dos laboratórios Tilman, o que me permitiu conhecer melhor estes produtos e para o fim a que se destinavam, melhorando o aconselhamento no ato de dispensa.

#### **6.5. Medicamentos de Uso Veterinário**

Os medicamentos de usos veterinário constituem toda e qualquer substância que apresenta propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser administrada com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário, ou exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica ou restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas (24). Estes encontram-se na sua maioria sujeitos à apresentação

de receita médico-veterinária e não são comparticipados, sendo o custo destes produtos totalmente suportado pelo utente.

Na FMC estes medicamentos encontram-se atrás do balcão, à vista do utente, mas não ao seu alcance. Os produtos de uso veterinário mais cedidos na farmácia são desparasitantes de uso externo para cães e gatos e coleiras antiparasitárias, nomeadamente das marcas Advantix®, Frontline® e Scalibor®. Na dispensa é importante questionar o utente acerca da espécie e tamanho do animal, podendo assim fornecer informações corretas sobre o modo de aplicação ou administração do medicamento.

## **6.6. Dispositivos Médicos**

Os dispositivos médicos são importantes instrumentos de saúde, utilizados frequentemente por profissionais de saúde. Englobam um vasto conjunto de produtos que se destinam a serem utilizados para fins comuns aos dos medicamentos, tais como prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana. No entanto, os dispositivos médicos devem atingir os seus fins através de mecanismos que não se traduzam em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas, sendo por isto que se distinguem dos medicamentos.

Estes dispositivos estão definidos pelo Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, e são classificados consoante determinados critérios, sendo eles a duração do contacto do dispositivo com o corpo humano, a invasibilidade do corpo humano, a anatomia afetada pela utilização do dispositivo e os potenciais riscos inerentes à sua utilização (25). Estes critérios permitem classificá-los em dispositivos médicos de classe I (dispositivos de baixo risco), de classe IIa (baixo médio risco) e IIb (alto médio risco) e dispositivos médicos de classe III (dispositivos de alto risco).

Ao longo do estágio pude assistir à dispensa de vários dispositivos médicos, sendo os mais predominantes as fraldas e pensos para incontinência, sacos para ostomia, meias de compressão, ligaduras, agulhas e lancetas utilizadas no âmbito da gestão da diabetes mellitus, canetas de insulina e testes de gravidez.

## **7. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia**

A medição de parâmetros fisiológicos, como a determinação da glicémia, do colesterol e a medição da pressão arterial, assim como a administração de vacinas e outros injetáveis é realizada no gabinete de enfermagem pertencente à Associação Mutualista Covilhanense, situado ao lado da farmácia. Tratando-se de uma associação com um gabinete de enfermagem nas suas instalações, é aqui que os utentes da farmácia se dirigem quando pretendem recorrer a algum destes serviços. Todos os valores dos parâmetros determinados

são apontados num cartão fornecido pela farmácia ou pelo gabinete de enfermagem, juntamente com a data da medição, permitindo, assim, a análise e o acompanhamento do utente.

Para além disto, a Associação Mutualista Covilhanense disponibiliza ainda aos utentes um acompanhamento personalizado por parte de uma equipa multidisciplinar constituída por profissionais que prestam consultas em diversas áreas, como consultas de clínica geral, cardiologia, psicologia, medicina dentária, nutrição, optometria e audiologia.

## **7.1. Unidade Móvel de Saúde (UMS)**

O público-alvo da UMS da Mutualista Covilhanense corresponde à população das freguesias rurais do concelho da Covilhã, com especial incidência na população mais idosa e com limitações físicas ou geográficas de acesso. A UMS permite a prestação de cuidados de saúde primários às populações de dez localidades, com realização de rastreios regulares, nomeadamente a medição da pressão arterial, glicémia, triglicéridos e colesterol.

Compete ao farmacêutico acompanhar a UMS e realizar estes rastreios, bem como promover o uso correto do medicamento e esclarecer eventuais dúvidas e aconselhamento sobre a medicação diária. Esta unidade proporciona ainda às suas populações consultas de clínica geral com regularidade, em localidades onde o SNS não chega ou é insuficiente, através da visita do médico pertencente ao centro clínico desta associação.

Ao longo do meu período de estágio foi-me possível acompanhar a UMS algumas vezes e realizar a medição da pressão arterial, colesterol e glicémia às populações das diversas localidades. Acompanhei esta unidade à Escola de São Silvestre, no município da Covilhã, juntamente com o pessoal técnico da farmácia, onde realizamos uma formação de aconselhamento para crianças acerca da importância da proteção solar, tendo-lhes sido também explicado como funciona a UMS e a importância da realização de rastreios de saúde.

Ainda neste âmbito, também me foi possível realizar rastreios no Centro de Atividades da Covilhã, contando com vários especialistas e farmácias desta região, e ainda marcar presença na iniciativa “Motogota Solidária”, realizada na sede do Grupo Humanitário de Dadores de Sangue da Covilhã, onde se procedeu à recolha de sangue e, mais uma vez, à realização de rastreios.

A realização de rastreios é uma prática comum na FMC e essencial para a sensibilização da população. O farmacêutico presta um aconselhamento adequado à situação em questão, fornecendo conselhos úteis para a correção ou manutenção dos valores desejáveis, nomeadamente medidas não farmacológicas, ou até mesmo referenciação médica, se a situação o justificar.

## 8. Preparação de Medicamentos Manipulados

Os Medicamentos Manipulados (MM) incluem “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”, de acordo com a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Estes têm que ser prescritos isoladamente e a receita deve conter a indicação “MM”, indicando a ou as substâncias ativas presentes neste, as respetivas concentrações, excipientes aprovados e a forma farmacêutica. (26,27).

A preparação e dispensa deste tipo de medicamentos já não atinge o volume de preparações que se realizavam há alguns anos nas farmácias de oficina, uma vez que a indústria farmacêutica consegue responder a grande parte das necessidades de tratamento dos utentes, nas suas diversas dosagens e formulações.

Como já referido anteriormente, a área destinada à preparação de medicamentos manipulados da FMC não tem sido utilizada por falta de prescrições médicas, motivo pelo qual não me foi possível observar ou realizar a preparação dos mesmos. Apesar disto, esta conta com todas as condições necessárias de equipamento e materiais necessários à preparação deste tipo de medicamentos.

## 9. Contabilidade e Gestão

### 9.1. Verificação e Processamento de Receituário e Faturação

De forma a que a farmácia possa receber o valor correspondente à comparticipação dos medicamentos dispensados sob receita médica, é necessário realizar a organização e o respetivo envio das receitas dispensadas para o Centro de Conferência de Faturas.

No ato da dispensa, o sistema informático atribui um lote e um número à receita, que vai ser impresso no verso desta, bem como um conjunto de parâmetros que devem ser conferidos. Fazem parte destes parâmetros, a identificação da farmácia e diretora técnica, a data da dispensa, número de receita e de lote, entidade responsável pela comparticipação e o regime de comparticipação, nome do medicamento e quantidade dispensada, bem como o preço de cada medicamento e os respetivos encargos para o utente e para o organismo que participa. Todas as receitas devem ser carimbadas, datadas e rubricadas pelo profissional responsável pela dispensa e assinadas pelo utente (28).

De seguida, as receitas são conferidas e separadas conforme o organismo de comparticipação em que o utente está inserido e agrupadas de acordo com o lote atribuído, contendo cada lote no máximo 30 receitas. Após a conferência de cada lote, e após este se encontrar completo, o sistema informático emite um verbete de identificação de lote, que é posteriormente carimbado, assinado e anexado ao lote correspondente. No último dia de cada

mês procede-se ao fecho dos lotes, e é emitido uma relação do resumo de lotes que sumariza as importâncias correspondentes à totalidade dos lotes de cada organismo. É ainda necessário o envio da fatura que deve conter todos os medicamentos compartilhados dispensados durante esse mês.

Todos estes documentos, cuja entidade seja o SNS, são enviados até ao dia 10 do mês seguinte para a Administração Central do Sistema de Saúde - Centro de Conferência de Faturas (ACSS-CCF), que realiza a conferência das faturas e identificação do valor a pagar às farmácias. Na faturação de receitas com participação por outros organismos, os documentos são enviados para a AFP, que procederá ao encaminhamento da documentação às entidades em causa. Este processo é mais simples para as receitas eletrónicas desmaterializadas, visto que é gerado um único lote pelo sistema informático, cuja comunicação com a ACSS-CCF é efetuada informaticamente, de forma direta.

Caso seja detetado alguma irregularidade, as receitas em causa são devolvidas à farmácia, a qual tem a oportunidade de as retificar e incluí-las no receituário do mês seguinte.

Ao longo do estágio, tive a possibilidade de colaborar, aquando da faturação mensal, no fecho dos lotes e na organização de todos os documentos. No que concerne à conferência das receitas, este processo é realizado mais do que uma vez, exigindo um comprometimento total do farmacêutico na execução de todo o processo.

## 10. Conclusão

As farmácias são muitas vezes o primeiro e último contacto dos cidadãos com o sistema de saúde. Sobretudo nas zonas mais rurais, as farmácias chegam primeiro às populações do que qualquer entidade pública prestadora de serviços de saúde, sendo o farmacêutico o elo de ligação entre o doente e a sua medicação.

A farmácia é uma área em constante evolução e inovação, exigindo aos profissionais de saúde uma formação contínua e atualização diária dos conhecimentos, sempre com o intuito de promover a saúde e melhorar os serviços prestados.

Este período de estágio na Farmácia Mutualista Covilhanense resume-se a uma experiência extremamente positiva, onde pude aprender e partilhar conhecimentos e onde tive a oportunidade de acompanhar e assumir uma posição ativa em diversas atividades. Possibilitou o alargamento dos meus conhecimentos científicos e competências através do contacto próximo com os utentes, tornando-se uma experiência enriquecedora, tanto a nível pessoal como profissional.

## 11. Referências Bibliográficas

1. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. Ordem dos Farm. 2009;
2. Farmácia Comunitária. Ordem dos Farmacêuticos. [cited 2019 Jun 13]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Diário da República, 1ª série – Nº 177 – 12 setembro 2012. 2012;5202-3.
4. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Diário da República, 1ª série – Nº 168 – 31 Agosto 2007. 2007;6083-91.
5. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Diário da República, 2ª série – Nº 145 – 30 julho 2014. 2014;19445-6.
6. Deliberação n.º 414/CD/2007. Legis Farm Compil INFARMED. 2007;
7. Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200. INFARMED. 2015;
8. Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Diário da República, 1ª série – Nº 105 – 1 junho 2015. 2015;3453-64.
9. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farm.
10. VALORMED. [cited 2019 Jun 18]. Available from: <http://www.valormed.pt>
11. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República, 1.a série – Nº 167 – 30 Agosto 2006. 2006;(6297-6383).
12. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Diário da República, 1ª série – Nº 144 – 27 julho 2015. 2015;5037-43.
13. Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho. Diário da República, 1ª série – Nº 125 – 30 junho 2015. 2015;4542-(11)-4542-(15).
14. Portaria n.º 287/2016, de 10 de novembro. Diário da República, 1ª série – Nº 216 – 10 novembro 2016. 2016;4017-4017.
15. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República, Nº 18, Série I-A 1993-01-22. :234-52.
16. Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. Diário da República, Nº 236/1994, Série I-B 1994-10-12. 2005;6183-98.
17. Deliberação n.º 24/CD/2014. Legis Farm Compil Infarmed. 2014;

18. Despacho n.º 17 690/2007, de 10 de agosto. Diário da República, 2ª série – Nº 154 – 10 agosto 2007. 2007;22849-50.
19. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro. Diário da República, 1ª série – Nº 205 – 21 outubro 2010. 2010;4679-4727.
20. Produtos Cosméticos. INFARMED. [cited 2019 Jun 25]. Available from: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
21. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Diário da República, 1ª série – Nº 118 – 21 Junho 2010. 2010;2198-201.
22. Decreto-Lei n.º 217/2008, de 11 de novembro. Diário da República, 1ª série – Nº 219 – 11 Novembro 2008. 2008;7879-92.
23. Suplementos Alimentares. [cited 2019 Jun 28]. Available from: <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=5904430&cboui=5904430>
24. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. Diário da República, 1ª série – Nº 145 – 29 Julho 2008. 2008;5048-95.
25. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Diário da República, 1ª série – Nº 115 – 17 Junho 2009. 2009;3707-65.
26. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República, Nº 129, Série I-B 2004-06-02. :3441-5.
27. Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro. Diário da República, 2ª série – Nº 242 – 16 Dezembro 2010. 2010;61028-9.
28. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. Adm Cent do Sist Saúde. 2015;

# Anexos

## Capítulo II - Farmácia Hospitalar

Anexo I - Ficha de requisição de compras de estupefacientes e psicotrópicos.

### ANEXO VII

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

N.º \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Nota de encomenda N.º \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

(Nos termos do art.º 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro)

Requisita-se a \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES				QUANTIDADE	
N.º de Código	Designação	Forma Farmac.	Dosagem	Pedida	Fornecida
Carimbo da entidade requisitante			D.T. ou Farmac. Responsável _____		
			N.º de insc na O. F.    _/_/_/_/_/		
			Data    _/_/___		
			Ass. legível _____		
Carimbo da entidade fornecedora			Director Técnico _____		
			N.º de insc na O. F.    _/_/_/_/_/		
			Data    _/_/___		
			Ass. legível _____		

Anexo II - Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL).

Certificado de Autorização de Utilização de Lote

Certificado N.º: CAUL- 33718

(16)

Nº do Lote	B6769911A
Nome do medicamento	Haemocomplettan
Dosagem – Quantidade	1000 mg/50 ml
Substância(s) ativa(s)	Fibrinogénio humano
Número de unidades do lote	4613
Embalagem	Frasco para injetáveis
Número de Registo	8469205
Identificação e endereço do Titular AIM ou seu representante legal	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring Strasse, 76 Marburg D-35041 Marburg DE
Prazo de validade do lote	31-07-2022
Data do certificado Europeu de Libertação do lote	16-05-2018
Data da receção da totalidade da documentação no INFARMED, I.P.	19-07-2018

Analisada a documentação bastante para satisfazer os requisitos técnicos de avaliação consignados no Guia Técnico c Libertação de Lotes de Vacinas e Hemoderivados ("Official Control Authority Batch Release of Biological Medicin Products for Human Use - OCABR"), o Laboratório de Biologia e Microbiologia da Direcção de Comprovação da Qualidade (LBM-DCQ), nada tem a objectar à aprovação para utilização do presente lote.

Por subdelegação de competência nos termos do Despacho 1865/2016 de 18 de dezembro de 2015, publica em Diário da República nº 25, 2ª série, de 5 de fevereiro de 2016 e tendo em consideração o resultado avaliação supra,

**APROVA-SE PARA UTILIZAÇÃO TERAPÉUTICA**

o lote do medicamento acima identificado.

Data de aprovação: 20-07-2018

Diretora da Direcção de  
Comprovação da  
Qualidade  
Ana Lúcia Dima

**Anexo III - Termo responsabilidade assinado pelo utente para dispensa de medicação em regime ambulatorio.**



Anexo 1

**Modelo de Termo de Responsabilidade**

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

O utente:

\_\_\_\_\_

Anexo IV - Ficha de requisição de MEP.

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

N.º

Serviços Farmacêuticos  
do

Código   
SERVIÇO   
SALA

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

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

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

**Anexo V - Ficha de requisição de medicamentos hemoderivados (“via farmácia” e “via serviço”).**

Número de série 1492558

VIA FARMÁCIA



MINISTÉRIO DA SAÚDE

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO  
*(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos<sup>(\*)</sup>)*

HOSPITAL \_\_\_\_\_

SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico _____ <i>(Nome legível)</i>  N.º Mec. ou Vinheta _____  Assinatura _____  Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>	<b>QUADRO A</b>
---	---	-----------------

*Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.*

**REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** *(a preencher pelo médico)*

Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i>  Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____  Diagnóstico/Justificação Clínica _____  _____  _____	<b>QUADRO B</b>
--	-----------------

**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)*

**QUADRO C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Farmacêutico \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

*(\*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante *(Assinatura)* \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

**I. Instruções relativas à documentação:**

**QUADRO D**

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

**VIA SERVIÇO** – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

**VIA FARMÁCIA** – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**

- Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;
- Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada

Decreto n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000.



Anexo VI - Guia de preparação de uma suspensão oral de Nitrofurantoína 5mg/ml.

	<b>SERVIÇOS FARMACÊUTICOS</b>	
	Guia de Preparação – Nitrofurantoína 5mg/ml suspensão oral	

<b>Lote</b>	<b>Data de Preparação</b> ____ / ____ / ____	<b>Serviço / Doente</b>
-------------	---	-------------------------

Matéria-Prima	N.º Lote	Validade	Laboratório	Quantidade para 100mL	Quantidade pesada
Nitrofurantoína				500 mg (5cáps)	
Veículo p/ preparação de suspensões orais				q.b.p. 100 mL	

Preparação	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desinfectar toda a área circundante que vai estar envolvida no processo de manipulação, bem como, utensílios e mãos do manipulador.</li> <li>2. Deitar o conteúdo das cápsulas para um almofariz.</li> <li>3. Adicionar o veículo ao conteúdo do almofariz.</li> <li>4. Transferir para um frasco âmbar.</li> <li>5. Agitar manualmente até à obtenção de uma suspensão com aspecto homogéneo.</li> <li>6. Acondicionar e rotular.</li> </ol>	

**Material utilizado:** Balança, Almofariz de porcelana, Espátula

Tipo de embalagem	Conservação	Prazo de utilização	Anotações
Frasco âmbar	Proteger da luz, calor e humidade. Conservar a temperatura ambiente.	2 meses	Agitar antes de utilizar

Verificação	
Ensaio	Especificação
Características Organolépticas	Aspecto homogéneo
	Amarelada

Aprovado

Rejeitado

<b>Operador</b>	<b>Data</b> ____ / ____ / ____	<b>Supervisor</b>	<b>Data</b> ____ / ____ / ____
-----------------	-----------------------------------	-------------------	-----------------------------------

Anexo VII - Certificado de participação na formação online sobre Farmacovigilância.



This certificate confirms that

.....  
Andreia Leal  
.....

completed the 45 - 60 minute e-learning module

**Adverse Drug Reactions:  
reporting makes medicines safer**

on 1/28/2019

Keep this certification as a record for your  
Continuing Professional Development (CPD) or Continuing Medical Education (CME).

The European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) accredits this e-learning across  
EU and beyond as CME activity for doctors and medical specialists.

EACCME awards 1 European CME credit (ECMEC)\* for this e-learning.

EACCME is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS)



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Mitul M. Jadeja".

**Mr Mitul Jadeja**, Special Projects Manager

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Rafe Suvarna".

**Dr Rafe Suvarna**, Expert Medical Assessor

Authors, working for the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), UK.

\*Doctors should claim only those credits for time spent in the educational activity. Only those e-learning materials that are displayed on the UEMS-EACCME website have formally been accredited. Through an agreement between the UEMS and the American Medical Association (AMA), physicians may convert EACCME credits to an equivalent number of AMA PRA Category 1 Credits. Information on the process to convert EACCME credit to AMA credit can be found at [www.ama-assn.org/go/internationalcme](http://www.ama-assn.org/go/internationalcme)

Developed for the Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance SCOPE Joint Action project  
[www.scopesinfaction.eu](http://www.scopesinfaction.eu)

**Anexo VIII - Certificado de participação na formação intitulada “Interações medicamentosas com Zytiga e atualizações no cancro da próstata”.**



## *DECLARAÇÃO*

Para os devidos efeitos declara-se que *Andreia Patrícia Barbosa leal*, esteve presente, como formando(a), numa Ação de Formação em Serviço “*Interações Medicamentosas com Zytiga e atualizações no Cancro da Próstata*”, realizada na Unidade Local de Saúde da Guarda E.P.E. em 30 de Janeiro de 2019, num total de *01:00 hora*.

Guarda, 01 de Fevereiro de 2019

A Coordenadora da Unidade de Formação



Anabela Gil

Declaração nº 03/2019



# *Certificate of Participation*

This is to certify that

**Andreia Leal**

February 1, 2019

participated in the  
OpenWHO Course

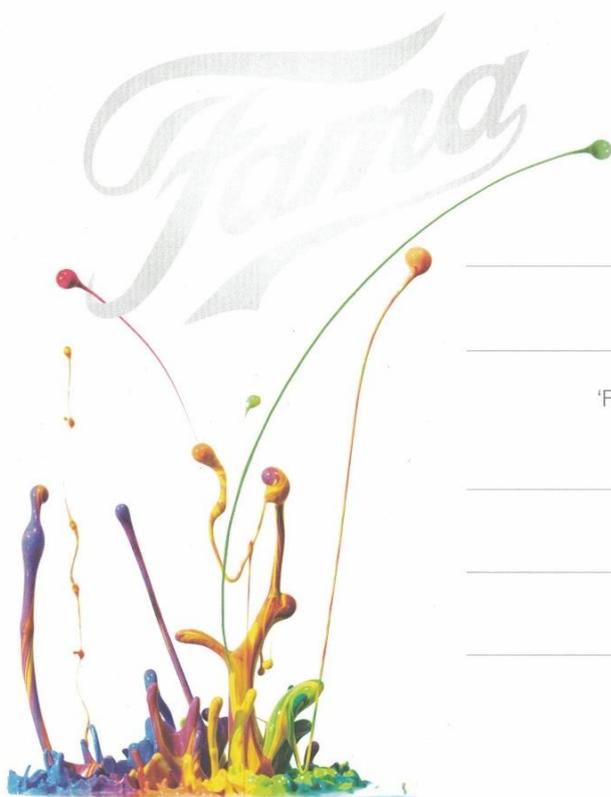


## **Antimicrobial Stewardship: A competency-based approach**



## Capítulo III - Farmácia Comunitária

Anexo I - Certificado de participação na formação sobre Vulvovaginites.



### CERTIFICADO

A Gedeon Richter certifica que

*Amélia Leal*

da Farmácia

*Mulheres em Movimento*

Participou na formação **FAMA**  
'Farmácia e o Aconselhamento à Mulher em Atendimento'  
com o tema

*Vulvovaginites*

que se realizou

*Coimbra*

no dia

*18 - Abril*

Gedeon Richter Portugal  
Edifício Central Office - Av. D. João II, nº 45, Piso 4 C - 1990-084 Lisboa  
Telf.: 210 994 124 - Fax: 210 993 685 - richterpt@gedeonrichter.eu

[www.gedeonrichter.pt](http://www.gedeonrichter.pt)



 **GEDEON RICHTER**  
*Since 1851*



SOCIEDADE PORTUGUESA DA CONTRAÇÃO

Anexo II - Notificação dos Laboratórios Vitória devido à alteração do processo de fabrico do medicamento “Bromalex”



LABORATÓRIOS VITÓRIA, S.A.



Amadora, 19 de fevereiro de 2019.

Assunto: **Bromalex 3 mg comprimidos.**

Exmos. Senhores,

Vimos por este meio informar que o medicamento **Bromalex 3 mg** comprimidos, em virtude de uma otimização de processo de fabrico com passagem de granulação por via húmida para compressão direta, apresenta no que concerne ao aspeto dos comprimidos uma coloração rosa menos intensa, contrastando significativamente com a coloração que até aqui apresentava.

Todavia, a composição do medicamento no que concerne ao corante permanece inalterável qualitativa e quantitativamente, sendo e mantendo-se esta alteração devidamente aprovada pelo Infarmed.

Mais se informa que coexistirão no mercado durante um período curto de tempo lotes do referido medicamento antes e após a modificação.

Assim sendo muito apreciáramos a vossa melhor colaboração para informar os utentes relativamente a esta modificação que não tem qualquer impacto na qualidade, eficácia e segurança do medicamento e como tal na saúde pública.

Estamos à disposição para qualquer esclarecimento adicional,

Dra. M. Graciosa Trindade  
Direção Técnica de Distribuição

REPTC - 000 762 221 - Matrícula nº 13346/2018 do Registo Comercial de Amadora (data de 17/02/2019) - Capital Social € 750.000,00 (setecentos e cinquenta mil euros)

Rua Elias Garcia, 26 • 2790-327 Amadora • Portugal  
Tel.: +351 214 758 300 Fax.: +351 214 747 070 • E-mail: lab.vitoria@labvitoria.pt