

**Desenvolvimento preliminar de um modelo
in vitro para avaliação da tonicidade de
produtos vaginais
Experiência Profissionalizante na Vertente de
Investigação e Farmácia Comunitária**

Ana Sofia Jesus Conde

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Rita Manuela Palmeira de Oliveira
Co-orientadora: Mestre Patrícia Gomes Ruivo
Co-orientadora: Mestre Patrícia Amantegui

outubro de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Ana Sofia Jesus Conde, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41310 de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 08 / 10 / 2023

Ana Sofia Jesus Conde

Agradecimentos

A conclusão do meu percurso académico não seria possível sem o contributo de algumas pessoas, e, por isso, não podia deixar de lhes agradecer.

Os meus sinceros agradecimentos à Professora Doutora Rita Palmeira de Oliveira, minha orientadora da componente de investigação, por ter aceitado o meu convite tão prontamente, pelo seu profissionalismo, compreensão, ensinamentos e simpatia.

Agradeço também às minhas coorientadoras, Dra. Patrícia Gomes Ruivo e Dra. Patrícia Amantegui pela disponibilidade que tiveram para me acompanhar, ensinar e esclarecer as minhas dúvidas.

Agradeço ainda à Dra. Ana Rita Gama, que me acompanhou no laboratório, por se mostrar sempre disponível. À Dra. Sandra Dias pelas colheitas de sangue animal, que foram indispensáveis para este projeto. À Dra. Ana Sofia Oliveira e ao Dr. Carlos Gaspar agradeço por toda a ajuda prestada.

Muito obrigada à Dra. Ana Maria Nunes Ferreira e a toda a excelente equipa da Farmácia Henriques Pereira, por me terem recebido tão bem, por todos os conhecimentos transmitidos e pela disponibilidade para me ajudar sempre que necessitei.

Por fim, não podia deixar de agradecer o suporte e apoio prestados pela minha família e amigos, obrigada por acreditarem no meu potencial e por terem sempre uma palavra de força para me dar.

Resumo

O presente relatório encontra-se dividido em dois capítulos, sendo o primeiro referente à componente de investigação no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e o segundo capítulo ao estágio curricular em farmácia comunitária.

Desta forma, o Capítulo 1 é relativo à investigação que teve como objetivo o desenvolvimento preliminar de um modelo *in vitro* para avaliação da tonicidade de produtos vaginais. A necessidade do desenvolvimento deste método advém do facto de atualmente produtos vaginais, como lubrificantes, apresentarem uma osmolalidade muito superior à recomendada, que está associada ao aumento de efeitos adversos e infeções. Contudo, os valores de osmolalidade são obtidos por osmómetro, que apresenta diversas limitações. Para além disso, a osmolalidade não é representativa da tonicidade, já que a osmolalidade apenas se refere à concentração de solutos por unidade de massa, e a tonicidade diz respeito ao efeito a nível celular, dependendo da permeabilidade que o soluto apresenta a membranas celulares. Dada a importância atribuída à osmolalidade para segurança de produtos vaginais e a diferença entre osmolalidade e tonicidade, realizou-se o estudo da tonicidade dos excipientes mais comuns, glicerina e propilenoglicol, e produtos finais em eritrócitos animais, de forma a avaliar o impacto destes nas células. Realizou-se ainda um estudo dos mesmos excipientes e produtos finais, em sémen bovino, avaliando o potencial tóxico para a motilidade espermática. Devido ao facto de terem sido utilizadas células de origem animal foram realizadas observações relevantes, mas que necessitam de comparação de resultados com células humanas. Ainda assim, este trabalho permitiu desenvolver as bases racionais de metodologia a ser utilizada para avaliar a tonicidade de produtos vaginais recorrendo a um modelo de eritrócitos. Quanto aos resultados a nível do potencial tóxico na motilidade espermática, considera-se que o impacto negativo de excipientes e alguns lubrificantes poderá ser relevante nomeadamente no que diz respeito à utilização destes produtos por casais em idade reprodutiva.

Por sua vez, o Capítulo 2, diz respeito ao estágio realizado na Farmácia Henriques Pereira, sob orientação da Dra. Ana Maria Nunes Ferreira, com uma duração total de 800 horas. Para além de conhecimentos teóricos, aplicáveis a qualquer farmácia comunitária, este capítulo apresenta também conhecimentos práticos daquilo que tive oportunidade de vivenciar e aprender ao longo do estágio.

Palavras-chave

Osmolalidade; Tonicidade; Métodos in vitro; Eritrócitos; Motilidade espermática; Produtos vaginais; Lubrificantes; Glicerina; Propilenoglicol; Farmácia comunitária.

Abstract

This report is divided into two chapters, the first referring to the research component within the scope of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences and the second chapter to the curricular internship in community pharmacy.

Therefore, Chapter 1 relates to research that aimed to preliminary develop an in vitro model to evaluate the tonicity of vaginal products. The need to develop this method arises from the fact that currently vaginal products, such as lubricants, have an osmolality much higher than recommended, which is associated with an increase in adverse effects and infections. However, osmolality values are obtained using an osmometer, which has several limitations. Furthermore, osmolality is not representative of tonicity, as osmolality only refers to the concentration of solutes per unit mass, and tonicity concerns the effect at the cellular level, depending on the permeability that the solute presents to cell membranes. Given the importance attributed to osmolality for the safety of vaginal products and the difference between osmolality and tonicity, a study of the tonicity of the most common excipients, glycerol and propylene glycol, and final products in animal erythrocytes was carried out, to evaluate their impact on cells. A study of the same excipients and final products was also carried out in bovine semen, evaluating the toxic potential for sperm motility. Since animal cells were used, relevant observations were made, but they support the need to compare results with human cells. Even so, this work made it possible to develop the rational basis of the methodology to be used to evaluate the tonicity of vaginal products using an erythrocyte model. Regarding the results in terms of toxic potential on sperm motility, it is considered that the negative impact of excipients and some lubricants may be relevant, particularly with regard to the use of these products by couples of reproductive age.

In turn, Chapter 2 concerns the internship carried out at Farmácia Henriques Pereira, under the guidance of Dr. Ana Maria Nunes Ferreira, with a total duration of 800 hours. In addition to theoretical knowledge, applicable to any community pharmacy, this chapter also presents practical knowledge of what I had the opportunity to experience and learn throughout the internship.

Keywords

Osmolality; Tonicity; In vitro methods; Erythrocytes; Sperm motility; Vaginal products; Lubricants; Glycerol; Propylene glycol; Community pharmacy.

Índice

Capítulo 1 – Desenvolvimento preliminar de um modelo *in vitro* para avaliação da tonicidade de produtos vaginais

1. Introdução	1
1.1. Conceitos de Osmolalidade e Tonicidade	1
1.2. Vantagens e Limitações do Método de Abaixamento do Ponto de Congelação	3
1.3. Utilização de Eritrócitos para Determinação da Tonicidade	4
1.4. Osmolalidade de Semissólidos Vaginais: Implicações de Segurança	5
1.4.1. Impacto dos Lubrificantes na Fertilidade	7
2. Objetivos	8
3. Materiais e Métodos	8
3.1. Soluções e Produtos Analisados	8
3.2. Medição da Osmolalidade	9
3.3. Determinação da Tonicidade em Modelo de Eritrócitos	9
3.3.1. Amostras de Sangue Animal	9
3.3.2. Avaliação Experimental com Eritrócitos	10
3.4. Avaliação em Modelo de Sémen	11
3.4.1 Motilidade Espermática	11
3.5. Análise de Dados	13
4. Resultados	13
4.1. Valores de Osmolalidade	13
4.2. Determinação da Tonicidade em Modelo de Eritrócitos	14
4.2.1. Avaliação da Viabilidade do Método em Eritrócitos de Equino	14
4.2.2. Otimização da Técnica de Esfregaço e Utilização de Eritrócitos de Bovino	16
4.3. Motilidade Espermática	23
5. Discussão	25
5.1. Determinação da Tonicidade em Modelo de Eritrócitos	25
5.2. Motilidade Espermática	27
6. Conclusão e Perspetivas Futuras	28

Capítulo 2 – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução	29
2. Organização e Caracterização da Farmácia Henriques Pereira	29
2.1. Espaço Físico da Farmácia	29
2.1.1. Espaço Exterior	29
2.1.2. Espaço Interior	30
2.2. Localização, Perfil dos Utentes e Horário de Funcionamento	33
2.3. Recursos Humanos	33
2.4. Sistema Informático	34
2.5. Informação e Documentação Científica	35
3. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde	35
3.1. Medicamentos	35
3.2. Classificação de Medicamentos	36
4. Aprovisionamento e Armazenamento	37
4.1. Seleção de Fornecedores	37
4.2. Encomendas	38
4.2.1. Receção de Encomendas	38
4.2.2. Marcação de Preços e Margens Legais de Comercialização	40
4.2.3. Devoluções	40
4.3. Armazenamento	41
4.4. Controlo de Prazos de Validade	42
4.5. Controlo de Temperatura e Humidade	42
5. Interação Farmacêutico – Utente – Medicamento	42
5.1. Farmacovigilância	43
5.2. VALORMED	43
5.3. Preparação Individualizada da Medicação	44
6. Dispensa de Medicamentos	45
6.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)	45
6.1.1. Prescrições Médicas	46
6.1.2. Regimes de Participação	46
6.2. Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos	47
6.3. Dispensa de Medicamentos Provenientes da Farmácia Hospitalar – Dispensa de Proximidade	48
6.4. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)	48
7. Automedicação	49

8. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde	50
8.1. Produtos de Dermofarmácia e Cosmética	50
8.2. Dispositivos Médicos	51
8.3. Alimentos Dietéticos Destinados a Fins Medicinais Específicos	51
8.3.1. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial	51
8.3.2. Produtos Dietéticos para Populações Infantis	52
8.4. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário	52
8.5. Suplementos Alimentares e Fitoterapia	53
9. Preparação de Medicamentos	54
9.1. Medicamentos Manipulados	54
9.2. Preparações Extemporâneas	54
10. Outros cuidados de Saúde Prestados na Farmácia	55
10.1. Medição de Pressão Arterial	55
10.2. Medição de Parâmetros Bioquímicos	56
10.3. Medição do Peso, Altura e IMC	58
10.4. Testes Rápidos	58
11. Contabilidade e Gestão	59
11.1. Receituário	59
11.2. Documentos Contabilísticos	60
12. Outras Atividades	60
12.1. Formações	60
12.2. Apoteca Natura	61
13. Considerações Finais	62
Fontes bibliográficas	63
Anexos	71

Lista de Figuras

Figura 1 – Imagens dos esfregaços de sangue equino em contacto com as diferentes soluções/produto ao longo do tempo de contacto.

Figura 2 – Imagens representativas do controlo negativo de sangue de equino mostrando sobreposição considerável de eritrócitos em algumas regiões.

Figura 3 – Imagens dos esfregaços de sangue bovino em contacto com as diferentes soluções, a diferentes proporções, aos 15 e 60 minutos

Figura 4 – Imagens dos esfregaços de sangue bovino em contacto com as soluções de manitol a 20% e glicerina a 5% e a 20%, numa proporção 1:10, aos 15 minutos.

Figura 5 – Imagens dos esfregaços de sangue bovino em contacto com as diferentes soluções de teste, na proporção 1:2, aos 15 minutos

Figura 6 – Imagens dos esfregaços de sangue bovino em contacto com as diferentes soluções, com gradientes de concentração, na proporção 1:2, aos 15 minutos.

Figura 7 – Imagens dos esfregaços de sangue bovino em contacto com os produtos vaginais, na proporção 1:2, aos 15 minutos.

Figura 8 – Representação gráfica das médias das áreas dos eritrócitos de bovino obtidas para cada solução, comparadas com a osmolalidade e o número de eritrócitos avaliados.

Figura 9 – Representação gráfica das médias das áreas dos eritrócitos de bovino obtidas para cada solução/produto, comparadas com a osmolalidade e o número de eritrócitos avaliados.

Figura 10 – Representação gráfica da percentagem de motilidade espermática para os diferentes excipientes/produtos e respetivo controlo aos 15 e 60 minutos de incubação.

Figura 11 – Fachada da FHP.

Figura 12 – Zona de atendimento da FHP.

Figura 13 – Gabinetes da FHP.

Figura 14 – Folha de registo de medicamentos da PIM.

Figura 15 – Mapa terapêutico para elaboração da PIM.

Figura 16 – Fotografias do reacondicionamento dos medicamentos da PIM.

Figura 17 – Fotografias da preparação da Pomada de Ácido Salicílico a 5%.

Figura 18 – Rótulo da Pomada de Ácido Salicílico a 5%.

Figura 19 – Cálculo do PVP da Pomada de Ácido Salicílico a 5%, através da folha disponibilizada pela ANFOnline.

Figura 20 – Folha de registo do Ácido Salicílico.

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Substâncias selecionadas para o estudo e concentrações testadas (expressas em % m/m).

Tabela 2 – Valores médios de osmolalidade obtidos para as soluções e produtos em estudo.

Tabela 3 – Resultados da análise das áreas médias dos eritrócitos de bovino apresentadas em relação ao valor do controlo negativo, após contacto de 15 minutos com cada solução, comparados com os resultados de osmolalidade média.

Tabela 4 – Classificação da PA em adultos segundo a DGS.

Tabela 5 – Valores alvo para colesterol e triglicérideos, segundo a DGS.

Tabela 6 – Classificação do peso segundo a OMS a partir do IMC.

Lista de Acrónimos

AINE	Anti-Inflamatório Não Esteroide
ANF	Associação Nacional das Farmácias
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CEDIME	Centro De Documentação e Informação De Medicamentos
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CNP	Código Nacional do Produto
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção-Geral da Saúde
ESACB	Escola Superior Agrária de Castelo Branco
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FHP	Farmácia Henriques Pereira
GME	Glicemia Média Estimada
HbA1c	Hemoglobina Glicada A1c
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HTA	Hipertensão Arterial
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P
IST	Infeções Sexualmente Transmissíveis
IVA	Imposto sobre Valor Acrescentado
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PIC	Preço Impresso na Caixa
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características dos Medicamentos
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social
SNS	Serviço Nacional de Saúde
UNFPA	<i>United Nations Fund for Population Activities</i>
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo 1 – Desenvolvimento preliminar de um modelo *in vitro* para avaliação da tonicidade de produtos vaginais

1. Introdução

1.1. Conceitos de Osmolalidade e Tonicidade

A osmolalidade e a tonicidade são dois conceitos que se relacionam, mas possuem significados diferentes, por isso, antes de mais, será necessário clarificar a sua definição.

A osmolalidade, por definição, refere-se ao número de partículas de soluto por Kg de solvente e difere da osmolaridade porque esta última diz respeito ao número de partículas de soluto em 1L de solvente. Assim sendo, o conceito de osmolalidade é preferido, relativamente à osmolaridade, quando se trata de extrapolações para sistemas biológicos, uma vez que o volume de um dado fluido é influenciado pelas variações de temperatura, ao contrário da massa [1], [2].

O valor de osmolalidade de uma solução pode ser obtido através de um osmómetro, que se trata de um equipamento que mede o abaixamento do ponto de congelação. O abaixamento do ponto de congelação (diminuição da temperatura de fusão) é uma das propriedades coligativas das soluções, existindo outras como, o abaixamento da pressão de vapor, o aumento da temperatura de ebulição (elevação ebulioscópica) e o aumento da pressão osmótica [3]–[5].

Estas alterações verificam-se quando há dissolução de um soluto num solvente puro e ocorrem em proporção à concentração de soluto presente, ou seja, ao número de partículas em solução. Estas propriedades estão, portanto, relacionadas com a osmolalidade, e qualquer uma poderia ser utilizada para a determinar. Contudo devido a limitações técnicas, apenas se recorre ao abaixamento do ponto de congelação (mais comum por ser mais simples e preciso), pressão de vapor e aos osmómetros de membrana [6].

O princípio geral dos osmómetros de abaixamento do ponto de congelação relaciona a mudança do ponto de congelação com o número de moles de soluto. Ou seja, dado que um mole de um soluto provoca um abaixamento do ponto de congelação de 1,86°C, ao congelar uma solução e comparar a mudança no ponto de congelação relativamente ao da água pura, é possível calcular o número aproximado de moles de soluto dissolvido [6], [7]. A expressão utilizada para o cálculo da osmolalidade (ξm), por este método, é a apresentada em seguida, onde ΔT é o valor do abaixamento do ponto de congelação (°C) [7].

Equação 1 – Determinação da osmolalidade pelo abaixamento do ponto de congelação [7].

$$\xi m = \frac{\Delta T}{1,86} \times 1000 \text{ mOsm/kg}$$

As unidades mais utilizadas para a osmolalidade são mOsm/Kg, apesar de as unidades internacionais serem Osm/Kg [7]. Na grande maioria dos animais o valor normal do plasma é aproximadamente 285 mOsm/Kg. Assim, as soluções podem ser consideradas hipoosmóticas em relação a este, caso apresentem uma osmolalidade abaixo deste valor, hiperosmóticas, caso seja superior, ou isoosmóticas, se apresentarem um valor próximo do fisiológico. Como a osmolalidade é um conceito relacionado com a concentração de partículas na solução, por definição, duas soluções isoosmóticas têm a mesma osmolalidade, independentemente da permeabilidade das membranas biológicas aos solutos dissolvidos. Portanto, uma solução de 0,9% NaCl será considerada isoosmótica com o plasma, dado que a sua osmolalidade deve rondar os 300 mOsm/Kg [2], [3].

Contudo, o valor da osmolalidade não corresponde à tonicidade, já que esta diz respeito ao efeito que a solução tem ao nível do volume celular em equilíbrio e depende da passagem ou não dos solutos para o interior da célula. Este fenómeno baseia-se na semi-permeabilidade das membranas celulares, ou seja, no facto de serem permeáveis a alguns solutos e impermeáveis a outros [8].

O movimento da água ocorre por osmose do compartimento com menor concentração de solutos para o compartimento com maior concentração. Este movimento pode levar ao aumento ou diminuição do volume da célula, dependendo se houve entrada ou saída de água, e cessará quando as concentrações de solutos na solução e na célula forem iguais, e se atingir o equilíbrio. Consequentemente, uma solução poderá ser considerada hipotónica em relação à célula se o volume desta em equilíbrio tiver sofrido um aumento, devido à entrada de água para o seu interior, hipertónica se tiver diminuído ou isotónica se não houver alteração no volume celular [2], [8].

Para além da osmose, pode ainda ocorrer o movimento de solutos, sendo que, caso consigam atravessar a membrana os solutos são considerados penetrantes/inefetivos; pelo contrário, se estes não forem capazes de penetrar a membrana da célula, são considerados não-penetrantes/efetivos. Um exemplo clássico de um soluto não-penetrante é o NaCl, por se dissociar em iões com cargas que tornam difícil a passagem através da bicamada fosfolipídica da membrana celular e apesar de poder existir alguma passagem de Na⁺ através da bomba sódio-potássio, a entrada e saída é feita em igual proporção. Já a ureia é um ótimo exemplo de um soluto penetrante pois atravessa livremente a membrana dos eritrócitos por difusão, através de transportadores de ureia, pelo que se irá distribuir até estar em igual concentração na célula e na solução [8].

Um ponto a ter também em conta é que nem todas as células irão reagir da mesma forma às mesmas soluções, dado que, os solutos podem atravessar um tipo de células, mas não outro.

Exemplo disso, é o caso da sacarose para a qual as células dos mamíferos não possuem transportadores e, portanto, será um soluto não penetrante. Por sua vez, nas células vegetais que têm transportadores para a sacarose, esta será um soluto penetrante [8].

Ao contrário da osmolalidade, a tonicidade não tem unidades e é um termo meramente comparativo que prevê as mudanças a nível do volume celular [8].

Em resumo, a osmolalidade e a tonicidade, apesar de relacionadas, não são conceitos sobreponíveis, sendo possível que uma solução hiperosmótica seja hipotónica, isotónica ou hipertónica. Por exemplo, uma solução pode ser hiperosmótica relativamente ao plasma, mas isotónica caso seja composta por solutos que permeiam a membrana e se equilibram entre os dois compartimentos, evitando alterações de volume celular significativas. Contudo, uma solução hiposmótica, que terá uma baixa concentração de solutos relativamente à célula, será sempre hipotónica, dado que, mesmo que se trate de um soluto permeável à membrana, a concentração no exterior será sempre inferior, pelo que a água movimentar-se-á para o interior da célula, pois será onde a concentração de soluto é maior [8].

1.2. Vantagens e Limitações do Método de Abaixamento do Ponto de Congelação

Os osmómetros de abaixamento do ponto de congelação são vastamente utilizados, incluindo na indústria, por apresentarem vantagens como, serem práticos e simples de manusear, exigirem uma pequena quantidade de amostra e apresentarem os resultados de forma rápida. Ainda assim, apresentam algumas limitações [9]. De acordo com a Farmacopeia Portuguesa estes aparelhos contêm um sistema de arrefecimento (para congelação da amostra), um sistema para determinar a temperatura, através de uma resistência (resistor) acoplada a um dispositivo de medida da corrente ou da diferença de potencial que pode ser calibrado em abaixamento de temperatura ou diretamente em osmolalidade e, habitualmente, de um sistema de agitação da amostra [7].

Uma das limitações é o facto de não conseguir medir a osmolalidade de amostras que apresentem uma viscosidade substancialmente diferente da apresentada pela água, como os semissólidos. Tal como mencionado, o método baseia-se numa propriedade coligativa das soluções, pelo que se destina à medição de soluções apesar de, na prática ser aplicado a outros sistemas [10]. Para além disso, como os osmómetros apresentam um limite de valor de osmolalidade que é possível medir, soluções que apresentem uma osmolalidade superior a este também não poderão ser medidas [9], [11]. Este valor limite dependerá muito do aparelho em questão, mas o intervalo mais comum de medição será entre 0 e 2000 mOsm/Kg [6]. Isto acontece porque o princípio de funcionamento deste aparelho se baseia na congelação prévia da amostra para determinação do ponto de congelação e, como tal, não permite a determinação quando a quantidade de água da solução é demasiado reduzida para congelar à temperatura mínima atingida.

Em ambos os casos referidos, torna-se necessário diluir a amostra em água e proceder ao ajuste do valor da osmolalidade, consoante a diluição efetuada, multiplicando pelo fator de diluição. Contudo, esta prática assume que a relação entre a concentração e osmolalidade é linear, como ocorre nas soluções simples, o que nem sempre se verifica, e, portanto, pode levar a resultados incorretos, principalmente em soluções com mais de um soluto, já que é imprevisível a relação osmolalidade-concentração [9], [11]. O mesmo pode ocorrer em sistemas mais complexos como os semissólidos, apesar de este parâmetro ser utilizado na prática para a avaliação in vitro da sua segurança, tal como se discutirá adiante.

Para além da limitação metodológica descrita, acresce ainda que, tal como discutido, os valores de osmolalidade não têm em conta a permeabilidade de membranas a solutos pelo que, dependendo da composição da solução/produto, a osmolalidade poderá não ser representativa da sua tonicidade e, conseqüentemente do impacto na sua segurança. Uma abordagem biológica de medição in vitro permite avaliar a tonicidade em vez da osmolalidade.

1.3. Utilização de Eritrócitos para Determinação da Tonicidade

Como referido anteriormente, a tonicidade é a capacidade de uma solução para modificar o volume de células através da alteração do seu conteúdo em água. Desta forma, os eritrócitos são frequentemente utilizados como exemplo de células, até porque a tonicidade tem especial importância na administração intravenosa de soluções, o que torna o seu estudo particularmente útil [12].

Assim, sabe-se que os eritrócitos quando colocados numa solução de 0,9% de NaCl mantêm o seu volume celular, pelo que, podemos dizer que esta é uma solução isoosmótica e isotónica com o sangue. Por outro lado, quando colocados numa solução com 0,45% de NaCl, uma solução hipotónica e hipoosmótica, a entrada de água levará ao aumento de volume da célula, podendo causar inclusive hemólise, ou seja, lise do eritrócito [2].

Por sua vez, uma solução de 1,8% de ureia, apesar de ser isoosmótica com o eritrócito, também será hipotónica, podendo levar igualmente à hemólise da célula. Isto ocorre, tal como já foi referido, devido ao facto de a ureia poder permear a membrana celular e difundir-se na célula, pelo que irá haver movimento de água para o seu interior, de forma a equilibrar as concentrações de soluto entre a membrana [2].

Quando os eritrócitos entram em contacto com soluções hipotónicas e ocorre hemólise, um processo irreversível, pode verificar-se a presença de eritrócitos fantasma, que consiste numa estrutura membranosa isenta de hemoglobina, dado que esta foi libertada para o meio aquando da hemólise [13].

No caso de soluções hipertônicas, para além de se verificar uma diminuição do tamanho do eritrócito, é também possível perceber que a célula fica com um aspeto espinhoso [14]. Neste caso, os eritrócitos podem recuperar a sua forma quando o meio deixa de ser hipotónico.

Allen e colaboradores realizaram, em 1980, um estudo de avaliação metodológica do volume corpuscular médio de eritrócitos para fins clínicos e dos erros associados. Os resultados deste estudo mostram que é possível perceber que soluções hiperosmóticas, podem ser hipotónicas, como a ureia a 6,6% ou hipertónicas, como é o caso, do manitol a 20% [15]. O trabalho expresso neste artigo foi utilizado como base para o pré-desenvolvimento de um método para avaliação da tonicidade de soluções e semissólidos neste trabalho.

1.4. Osmolalidade de Semissólidos Vaginais: Implicações de Segurança

A via vaginal é amplamente utilizada para tratamento ou alívio de afeções locais sendo também utilizada para a veiculação sistémica de fármacos devido às suas particularidades anatómicas e fisiológicas. Entre as várias formas farmacêuticas descritas para esta via de administração, os semissólidos de base aquosa (tais como cremes e geles) são os mais frequentemente utilizados, quer pela sua aceitação entre as mulheres, quer pela simplicidade de desenvolvimento de formulação e fabrico industrial. Esta forma farmacêutica é utilizada tanto para o tratamento agudo de infeções e outras doenças, como para efeitos de lubrificação [16].

A UNFPA (*United Nations Fund for Population Activities*) define os lubrificantes como qualquer líquido, gel, creme ou líquido usado por profissionais de saúde durante o parto, exames vaginais ou retais ou, também, para uso pessoal com o intuito de aumentar o conforto durante relações sexuais [10]. A utilização de lubrificantes promove uma melhoria da saúde e bem-estar sexual e torna-se particularmente útil em casos de secura vaginal, associada ou não à menopausa, ou de dispareunia. Os lubrificantes vaginais são classificados no mercado europeu como dispositivos médicos [17].

Desta forma, estes produtos são amplamente utilizados de forma prolongada (ao contrário dos medicamentos), principalmente os que apresentam composição à base de água, ainda que existam outras opções disponíveis no mercado, tais como, formulações à base de silicone ou óleo [10].

Vários estudos recentes têm sugerido que a osmolalidade de produtos, incluindo os lubrificantes vaginais, podem influenciar a tolerância local, podendo causar irritação, sensação de ardor ou prurido, quando têm elevada osmolalidade [18]. Estas preocupações de segurança são ainda mais relevantes quando existe a utilização destes produtos em indivíduos saudáveis, por longos períodos.

De facto, lubrificantes hiperosmóticos demonstraram conduzir a lesões no epitélio, aumentando o risco de infecções, incluindo bacteriose vaginal (também mencionada na literatura como vaginose bacteriana), VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) e outras IST (Infecções Sexualmente Transmissíveis), quando comparado com lubrificantes isoosmóticos e hipoosmóticos [10], [19].

Devido a esta evidência científica, a OMS, em colaboração com a UNFPA e *Family Health International* (FHI360), emitiu em 2012 uma recomendação (“*Advisory Note*”) relativamente a parâmetros de segurança de lubrificantes, que foi recentemente revista [10], [20]. Nestes documentos, recomenda-se que os lubrificantes tenham uma osmolalidade inferior a 1200 mOsm/kg, de forma a diminuir o risco de lesões epiteliais. Contudo, a maioria destes produtos disponíveis no mercado, ultrapassam significativamente este limite. É também importante referir que os fluidos vaginais têm uma osmolalidade de 260 a 370 mOsm/kg, e portanto, o ideal seria que os lubrificantes não excedessem os 380 mOsm/kg, de forma a encontrarem-se na mesma gama de valores que os fluídos corporais, como as secreções vaginais e o sémen [10]. Estes valores não são frequentemente observados nos produtos comercializados [21]. Contudo, uma vez que desvios aos valores ideais ainda podem ser tolerados por fenómenos de compensação a recomendação dos documentos mencionados é que a osmolalidade de lubrificantes para uso vaginal não exceda os 1200 mOsm/Kg [10], [20].

Segundo a UNFPA, quando um lubrificante tem elevada osmolalidade irá retirar água das células epiteliais e pode ainda levar ao encolhimento das mesmas que pode conduzir a irritação vaginal ou retal e aumentar a suscetibilidade a infecções. Contudo, recordando os conceitos de osmolalidade e tonicidade, isto apenas se verificará se o produto for também hipertónico, já que é possível ser hiperosmótico, mas isotónico, por exemplo. Por outro lado, apesar de ser referido que os lubrificantes isoosmóticos são ideais por manterem as células em equilíbrio, também pode não ser totalmente verdade, já que poderá ser hipotónico, o que poderá causar a lise das células [8], [10]. Desta forma, a tonicidade será um parâmetro mais relevante do que a osmolalidade para avaliação de segurança destas formulações.

Entre os excipientes que mais contribuem para a elevada osmolalidade dos lubrificantes estão os glicóis, como, a glicerina e o propilenoglicol, que são pequenas moléculas frequentemente utilizadas para impedir que o produto seque durante a utilização e que são fundamentais para a sensação de lubrificação (eficácia do produto). Estas moléculas são encontradas em elevadas concentrações e considera-se que a diminuição da sua quantidade, conduzirá a uma redução da osmolalidade [10].

Num estudo realizado num modelo tridimensional do epitélio vaginal, concluíram que lubrificantes que continham glicerina, propilenoglicol e polietilenoglicol foram os que mais reduziram as propriedades barreira e causaram maiores lesões morfológicas no tecido [22].

Por esse motivo, e de forma a manter a osmolalidade abaixo dos 1200 mOsm/Kg, a concentração da glicerina não deve exceder os 9,9% (m/m) e a concentração de propilenoglicol não deve ser superior a 8,3%(m/m). No caso de ser utilizada uma mistura de glicóis, então o teor total de glicóis deve ser inferior a 8,3%(m/m) [20].

1.4.1. Impacto dos Lubrificantes na Fertilidade

Nos últimos anos, vários estudos têm sido conduzidos com o intuito de avaliar o impacto que os lubrificantes poderão ter ao nível da fertilidade, sendo consensual que alguns destes produtos apresentam efeitos negativos com particular impacto na viabilidade espermática durante o processo de concepção. Esta toxicidade tem sido atribuída à presença de certos compostos, baixo pH e elevada osmolalidade [23]–[25]. Exemplo disso, é o estudo realizado por Anderson L. et al. (1998), que sugeriu que a elevada osmolalidade de um dado lubrificante poderia estar associado com danos na cauda dos espermatozoides, que como resultado comprometiam a motilidade dos mesmos [23].

Isto pode representar um problema para casais que estejam a tentar engravidar e façam uso destes produtos, até porque estes casais representam um subgrupo no qual a secura vaginal é relativamente comum, o que promove a utilização destes produtos [24], [25]. Por esse motivo, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, criou um código de produto único (PEB) para os lubrificantes seguros para casais que tentam engravidar, e apesar de não ser estipulado um valor de osmolalidade que deve ser cumprido, os produtos com este código apresentam osmolalidades entre 260 e 400 mOsm/Kg [26].

A compilação e otimização de métodos de avaliação *in vitro* de segurança de lubrificantes vaginais para os processos chave que levam à fertilização é o tema central de uma tese de doutoramento em curso no nosso grupo de investigação.

Neste contexto, a osmolalidade de lubrificantes tem sido estudada e relacionada com a viabilidade espermática, de forma a perceber o seu potencial impacto (e da tonicidade), na fertilidade.

Tendo em conta a importância atribuída à osmolalidade de lubrificantes vaginais para segurança destes produtos e a diferença entre osmolalidade e tonicidade, considera-se relevante o estudo da tonicidade dos excipientes e produtos finais, de forma a desenvolver um método que permita avaliar o impacto destes nas células, que pode ser significativo para o ambiente vaginal. Os resultados da tonicidade podem ser assim utilizados para criar um paralelismo com o potencial surgimento de irritação como consequência do seu uso, até porque como referido anteriormente, o método atual para a avaliação da osmolalidade apresenta algumas limitações.

2. Objetivos

O objetivo primário deste estudo é avaliar o potencial de um método celular para determinar a tonicidade de produtos farmacêuticos (como lubrificantes vaginais e os seus excipientes) em alternativa à avaliação da osmolalidade recorrendo ao osmómetro.

Para além disso, pretende-se fazer ainda um estudo dos mesmos excipientes e produtos finais, avaliando o potencial tóxico dos mesmos na motilidade espermática, uma das características chave na avaliação da sua viabilidade, com recurso a espermatozoides bovinos criopreservados. O estudo do potencial impacto negativo dos lubrificantes, já descrito anteriormente, em processos-chave do ciclo reprodutivo, nomeadamente o impacto na motilidade dos espermatozoides permite aprofundar o conhecimento atual do seu verdadeiro efeito tanto de uma perspetiva de segurança global, como do ponto de vista da segurança para a capacidade reprodutiva.

Assim, tendo em conta a utilização clássica dos eritrócitos como modelo de avaliação da tonicidade e a experiência do grupo com a avaliação de funções celulares em espermatozoides como modelo de segurança de lubrificantes na fertilidade, pretende-se realizar estudos comparativos entre os dois modelos para desenho de uma abordagem representativa da segurança, reprodutível e de fácil acesso.

3. Materiais e Métodos

3.1. Soluções e Produtos Analisados

Para estabelecimento de metodologia e comparação da literatura foi utilizado como base o trabalho publicado por Allen e colaboradores em 1980 [15]. Deste modo, selecionaram-se como substâncias de estudo o NaCl (FisherChemical®, Estados Unidos), a Ureia (Escuder®, Espanha) e o Manitol (Escuder®, Espanha).

Para além destas substâncias foi estudado o impacto da glicerina (Escuder®, Espanha) e propilenoglicol (Labchem®, Estados Unidos), a diferentes concentrações.

Os produtos finais testados foram lubrificantes vaginais selecionados com base em trabalhos prévios do grupo. Foi, por isso, incluída a fórmula conhecida como Placebo Universal, que foi considerada como produto de referência, sendo um gel de hidroxietilcelulose fisiologicamente inerte [21], [27]. Este gel foi preparado como referido na literatura diluindo hidroxietilcelulose em água contendo cloreto de sódio e ácido sórbico [27]. Depois de preparado permaneceu no frigorífico entre 2 a 6° C. O segundo produto incluído no estudo foi o lubrificante Astroglide® Water-Based Liquid (BioFilm, Inc; Estados Unidos), cuja composição inclui Água Purificada,

Glicerina, Propilenoglicol e Polyquaternium-7. Este lubrificante foi selecionado por ser conhecido pela sua elevada osmolalidade, havendo diversos estudos que já mostram o seu potencial tóxico [18], [28]. Neste sentido, o Placebo Universal e o lubrificante Astroglide foram utilizados neste estudo para comparação com futuros produtos vaginais aos quais se aplique este método.

A tabela 1 apresenta as concentrações das soluções/produtos testadas ao longo do estudo.

Tabela 1 - Substâncias selecionadas para o estudo e concentrações testadas (expressas em % m/m).

Substância/Produto	Concentrações testada (% m/m)
NaCl	0,45 / 0,9 / 1,8 / 3,6
Manitol	20
Ureia	6,6
Glicerina	5 / 10 / 15 / 20 / 30 / 40
Propilenoglicol	4 / 8 / 16
Placebo Universal	100
Lubrificante Astroglide	100

3.2. Medição da Osmolalidade

A osmolalidade das soluções e lubrificantes foi medida com recurso a um osmómetro de abaixamento do ponto de congelação (Gonotec® Osmomat 3000, Alemanha). Previamente, foi realizada a calibração do osmómetro recorrendo a 3 soluções-padrão, água destilada, NaCl 300 mOsm/Kg e NaCl 850 mOsm/Kg. De seguida, foram colocados 50 µL de cada uma das soluções ou produtos em tubos eppendorf. Realizaram-se 3 medições independentes para cada uma das amostras. Para a determinação da osmolalidade do lubrificante Astroglide, apenas foi possível realizar uma medição com sucesso, sendo necessário recorrer à diluição com partes iguais de lubrificante e água purificada, dada a sua elevada viscosidade.

3.3. Determinação da Tonicidade em Modelo de Eritrócitos

3.3.1. Amostras de Sangue Animal

Para avaliação da tonicidade em modelo de eritrócitos foram realizadas colheitas de sangue na jugular em fêmeas das espécies: bovina e equina dos efetivos pecuários da Escola Superior Agrária de Castelo Branco (ESACB), para seringas de 10ml, contendo anticoagulante de heparina, por técnica especializada da ESACB. Os animais foram selecionados, de um efetivo saudável em que se cumpre o plano profilático e sanitário definido pelo Médico Veterinário da exploração e

Autoridades Competentes – DGAV. As fêmeas bovinas apresentavam, em média, quatro anos e a fêmea equina 11 anos.

Após colheita, o sangue foi transportado em caixa esferovite com acumulador de frio e armazenada em frigorífico com temperatura entre 2 a 6^o C, sendo utilizado após algumas horas ou no dia seguinte, dependendo dos casos.

3.3.2. Avaliação Experimental com Eritrócitos

A avaliação da tonicidade nos eritrócitos foi realizada com recurso ao sangue dos animais previamente referidos. Para o controlo negativo foi utilizado apenas sangue. O sangue e as soluções foram devidamente homogeneizados, recorrendo ao Vortex, antes de qualquer pipetagem.

Nos testes realizados em sangue de equino, foram estudadas as soluções de NaCl a 0,9% e Ureia a 6,6% e o lubrificante Astroglide. Para isso, o sangue foi colocado em contacto com cada uma das soluções numa proporção de 1:10 (1 parte de solução/produto para 10 partes de sangue). Foram realizados esfregaços que foram visualizados ao microscópio aos 0, 15, 30, 45 e 60 minutos de contacto com as soluções. Foi realizado um esfregaço para cada solução, a cada tempo. Neste caso, os resultados foram registados com recurso ao microscópio ótico invertido Olympus® IX51 (Olympus®, Japão), numa ampliação de 400×, e os eritrócitos foram analisados visualmente, apesar de também de terem sido tentados analisar consoante o seu diâmetro.

Com o sangue bovino, foram testadas as proporções 1:10, 1:1 e 1:2.

Nas proporções 1:10 e 1:1, os esfregaços foram realizados após 15 e 60 minutos de contacto com as soluções de NaCl a 0,9% e Ureia a 6,6%. Na proporção 1:10 foram ainda utilizadas as soluções de Manitol a 20% e Glicerina a 5% e 20%, com realização do esfregaço aos 15 minutos. Na proporção 1:2, todas as soluções e produtos referidos na tabela 1 foram testados, sendo realizados esfregaços aos 15 minutos de contacto. Foi realizado um esfregaço para cada solução/produto. A análise do tamanho dos eritrócitos foi realizada através da medição da área no *software* gratuito ImageJ®, como irá ser explicado no ponto 3.5.

Posteriormente, os esfregaços realizados com a proporção 1:2, foram observados no microscópio Axio Imager A1 (Carl Zeiss, Alemanha), com uma ampliação de 630×, com o auxílio de óleo de imersão, e foram guardadas imagens para análise recorrendo ao *software* e câmara do microscópio, AxioCamMR3 (Carl Zeiss, Alemanha).

Os restantes esfregaços de sangue bovino, nas proporções 1:10 e 1:1, foram observados no microscópio ótico (Nikon® YS100, Japão), com ampliação de 400× e as imagens foram registadas fotografando através da ocular.

A técnica de preparação dos esfregaços foi otimizada durante o estudo. Inicialmente, aquando da utilização de sangue equino, os esfregaços foram realizados com uma quantidade de sangue não quantificada e para dispersar o sangue na lâmina, sobrepunha-se paralelamente outra lâmina, até que o sangue se espalhasse completamente. Contudo, percebeu-se que era necessário recorrer a uma quantidade mais pequena de sangue para cada esfregaço, exatamente 5 μL , e o esfregaço passou a ser realizado com uma segunda lâmina a 45° que permitia que o sangue fosse arrastado uniformemente.

Os esfregaços foram secos à temperatura ambiente. Após secagem total, para permitir uma mais fácil visualização dos eritrócitos realizou-se a fixação e coloração dos esfregaços recorrendo ao kit Hemacolor® (Sigma-Aldrich®, Alemanha), que é composto por 3 reagentes (Metanol, Eosina e Azur B) nos quais foram imersos sequencialmente os esfregaços durante o período recomendado pelo fabricante. O excesso de coloração no final foi removido com água destilada. O passo da fixação e coloração não foi realizado para os testes em eritrócitos de equino.

3.4. Avaliação em Modelo de Sémen

3.4.1 Motilidade Espermática

Para o estudo da motilidade espermática foram utilizadas palhetas de sémen bovino criopreservadas em azoto líquido.

Para a realização deste estudo, as palhetas de sémen bovino criopreservadas foram descongeladas e o sémen foi colocado num tubo de ensaio, de seguida, procedeu-se a uma contagem da concentração inicial em duplicado com recurso a uma câmara de Makler, com observação no microscópio ótico (Nikon® YS100, Japão). Para isso, foram colocados 5 μL de sémen na câmara de Makler. Este dispositivo é constituído por duas peças de vidro, sendo que o local onde se coloca a amostra tem uma profundidade de 10 μm e tem uma grelha com 100 quadrados de 0,1 mm \times 0,1 mm. Desta forma, quando o vidro superior é colocado, o volume entre as duas peças é exatamente a milionésima parte do mL. Assim, o número de espermatozoides é determinado contando os espermatozoides presentes em pelo menos 10 quadrados e o valor é em seguida multiplicado por 100 000 de forma a obter a concentração em milhões por mL.

O sémen foi colocado em meio apropriado, neste caso, utilizou-se o meio comercial BO-SEMENPREP (IVF Bioscience®, Reino Unido). O tubo de ensaio com o sémen foi colocado num suporte sob o qual se encontrava uma placa aquecida a 35°C. O restante material como a câmara de Makler e tubos eppendorf foram igualmente colocados nesta placa para que não existissem diferenças de temperatura para o sémen.

Procedeu-se, em seguida, à capacitação de espermatozoides através da técnica *Swim Up*, de forma a seleccionar os espermatozoides viáveis, e, portanto, com maior motilidade. Para esta técnica foi

adicionado 2 mL de meio cuidadosamente sobre o sémen e levado a incubar num ângulo de 45° durante 45 minutos, depois deste tempo, será esperado que os espermatozoides com maior motilidade se tenham deslocado para cima, e, portanto, foi desta zona que recolhemos a amostra. Após este passo, a concentração de espermatozoides foi novamente avaliada e ajustada para 20×10^6 espermatozoides/mL. Para a diluição e capacitação do sémen foi utilizado meio comercial para sémen bovino referido anteriormente.

Para o estudo do efeito de excipientes de lubrificantes e produtos finais na motilidade espermática, os espermatozoides foram incubados com os excipientes mais comuns, a glicerina e o propilenoglicol, bem como Placebo Universal e o lubrificante Astroglide, este último já descrito anteriormente pelo seu impacto negativo na motilidade espermática, sendo por isso também utilizado como comparador positivo para citotoxicidade. Os espermatozoides foram ainda incubados apenas com meio de cultura, sem adição de qualquer composto, sendo este o controlo negativo do estudo. Para a glicerina foram testadas concentrações de 10%, 20% e 30% (v/v), para o propilenoglicol concentrações de 4%, 8% e 16% (v/v), o Placebo Universal foi testado na concentração de 20% (v/v) e o lubrificante Astroglide a uma concentração de 1% (v/v).

A análise da motilidade foi realizada, com recurso à câmara de Makler, aos 15 e aos 60 minutos após início de contacto e incubação com cada uma das soluções. Foram realizados 2 ensaios independentes com 3 contagens independentes aos 15 e aos 60 minutos para cada excipiente/produto por ensaio.

Os espermatozoides contados eram classificados de acordo com o manual para a examinação e processamento de sémen da OMS, em móveis progressivos, móveis não progressivos e imóveis. Os móveis progressivos são espermatozoides que se movem ativamente de forma linear ou em grandes círculos, independentemente da velocidade. Por sua vez, os móveis não progressivos, são todos os que apresentam ausência de progressão, por exemplo, os que se movem em pequenos círculos ou quando existe apenas um movimento da cauda. Os imóveis são os que não apresentam qualquer tipo de movimento [29]. Para o cálculo da percentagem de espermatozoides móveis progressivos, foi realizada a média de espermatozoides móveis progressivos, móveis não progressivos e imóveis das 3 contagens, e utilizada a equação 2.

Equação 2 – Cálculo da percentagem de espermatozoides móveis progressivos.

$$\% (\text{espermatozoides móveis progressivos}) = \frac{\text{espermatozoides móveis progressivos}}{\text{espermatozoides totais}} \times 100$$

3.5. Análise de Dados

Os gráficos foram realizados com recurso ao Microsoft Excel. Para análise estatística dos dados da motilidade espermática foi utilizado o *software* GraphPad Prism®, tendo sido realizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Os eritrócitos de bovino foram analisados através da determinação da área que foi realizada através do *software* gratuito ImageJ®. O programa, através do contraste entre o fundo e a cor dos eritrócitos, destacava-os, sendo que, para isso, estes tinham de estar completamente separados. Quando existiam sobreposições, o programa considerava como apenas uma célula e, portanto, era necessário eliminar esta medição. Por vezes, o programa também considerava impurezas, e nestes casos, também foi tido o cuidado de eliminar a análise referente. Dado que o ImageJ analisou o tamanho em pixéis, que seria uma unidade que dificultaria a análise, foi realizada a conversão dos valores para que a média da área do controlo negativo fosse 1 e tornasse a análise de resultados mais simples de interpretar. Desta forma, o número de eritrócitos analisados para cada amostra foi variável, sendo analisados sempre o máximo de eritrócitos que era possível para cada imagem (mínimo 50; máximo 649).

4. Resultados

Para a realização deste estudo foram selecionadas soluções isotónicas, hipotónicas e hipertónicas previamente estudadas por Allen et al. (1980) [15] de modo a ser possível discutir os resultados com a literatura. Por outro lado, uma vez que se pretende a aplicação do modelo a sistemas complexos (semisólidos) foram selecionados dois produtos vaginais: Placebo Universal, tratando-se de uma fórmula previamente estudada *in vitro* e *in vivo* que mostrou ter osmolalidade adequada e segurança para o ambiente vaginal [27], [30] e o produto comercial Astroglide foi selecionado como controlo positivo para toxicidade com base em resultados da literatura [22], [31].

4.1. Valores de Osmolalidade

Para avaliar eventuais diferenças entre a osmolalidade e tonicidade das soluções e produtos vaginais estudados, procedeu-se à determinação da osmolalidade pelo método do abaixamento do ponto de congelação (de acordo com o descrito na Farmacopeia Portuguesa 9.0) [7]. Os resultados da osmolalidade média de cada amostra estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2 - Valores médios de osmolalidade obtidos para as soluções e produtos em estudo (n=3; média \pm desvio padrão, exceto para o Astroglide n=1; concentrações apresentadas em % m/m).

Solução aquosa/produto vaginal	Osmolalidade média (mOsm/Kg) \pm desvio padrão
NaCl 0,45%	167 \pm 5,6
NaCl 0,9%	302 \pm 5,7
NaCl 1,8%	592 \pm 5,6
NaCl 3,6%	1181 \pm 2,1
Manitol 20%	1316 \pm 40,3
Ureia 6,6%	1104 \pm 5,0
Glicerina 5%	600 \pm 3,6
Glicerina 10%	1270 \pm 4,6
Glicerina 15%	2113 \pm 16,5
Glicerina 20%	3189 \pm 36,9
Propilenoglicol 4%	574 \pm 2,1
Propilenoglicol 8%	1191 \pm 4,5
Propilenoglicol 16%	2851 \pm 25,9
Placebo Universal 100%	397 \pm 5,0
Astroglide 100%	4062

Dos solutos apresentados sabe-se da literatura que os seguintes têm capacidade de atravessar as membranas dos eritrócitos humanos: ureia, glicerina e propilenoglicol [32]. Isto significa que, para as soluções/produtos que os contêm é provável que os resultados de osmolalidade apresentados não se correlacionem com os resultados de tonicidade.

4.2. Determinação da Tonicidade em Modelo de Eritrócitos

4.2.1. Avaliação da Viabilidade do Método em Eritrócitos de Equino

Numa primeira abordagem estudou-se viabilidade de avaliar a morfologia e o diâmetro de eritrócitos de equino em contacto com as soluções de NaCl a 0,9%, Ureia a 6,6% e Astroglide a 100% na proporção de 1:10 (sendo 1 a solução/produto e 10 a quantidade de sangue de equino). A concentração das soluções utilizadas, bem como a proporção de produto e sangue, foram ao encontro daquilo que Allen e colaboradores realizaram, em 1980 [15]. As concentrações apresentadas são as das soluções postas em contacto com o sangue que sofre, por isso uma diluição adicional.

Os resultados dos esfregaços com visualização no microscópio aos 0, 15, 30, 45 e 60 minutos de contacto com as soluções, estão apresentados na figura 1.

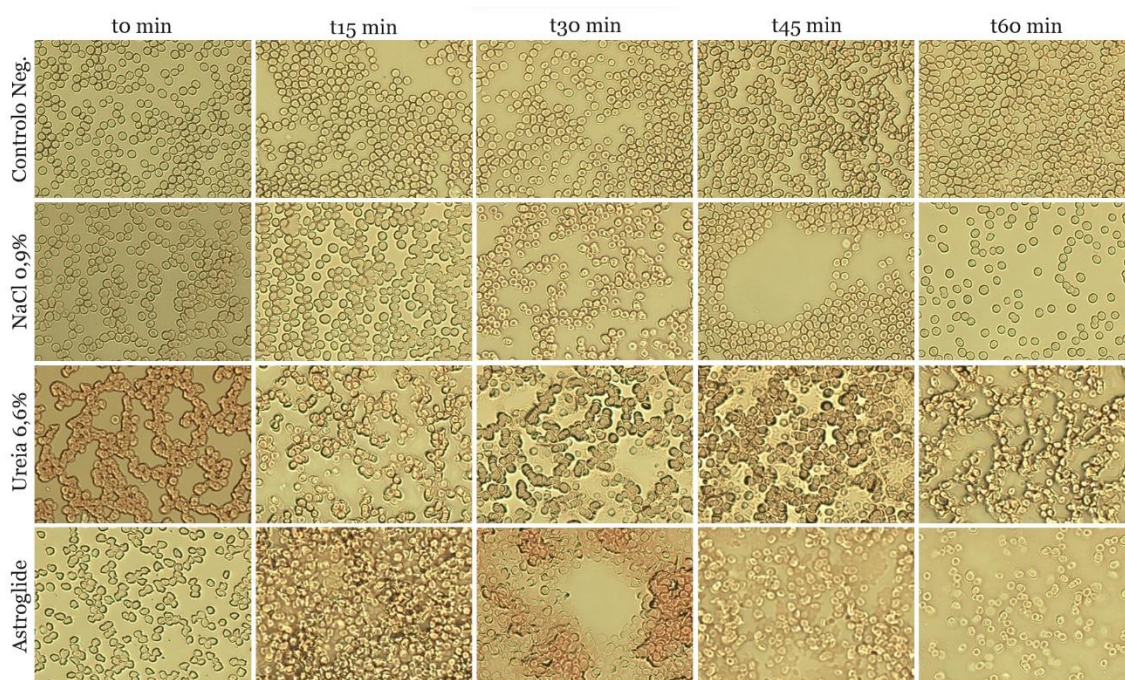


Figura 1 – Imagens dos esfregaços de sangue equino em contacto com as diferentes soluções/produto ao longo do tempo de contacto (1 esfregaço por amostra e por tempo). O controlo negativo representa apenas sangue de equino. As imagens representam visualização na objetiva 40×, microscópio Olympus IX51, sem coloração. A concentração utilizada de Astroglide foi de 100%. Concentrações apresentadas em % m/m antes da diluição no sangue equino.

Quando realizado o esfregaço na diluição 1:10 de solução/produto, em sangue de equino, observou-se microscopicamente que os eritrócitos se encontravam bastante sobrepostos o que condicionou a análise do seu tamanho (figura 1, particularmente para a ureia a 6,6% e Astroglide aos 15 minutos e 30 minutos). Foi, ainda possível observar que não houve uma diferença clara entre o tamanho dos eritrócitos do controlo negativo e as soluções de ureia e Astroglide, que seria o expectável, como é possível perceber com a análise das diferentes imagens, na figura 1, especialmente aos 30 e 45 minutos, cujas imagens permitem uma melhor visualização. Quanto ao NaCl 0,9%, o esperado era que não existisse qualquer diferença em relação ao controlo negativo. De facto, visualmente não se destaca uma diferença significativa. Considerou-se que a diluição de 1:10 pudesse ser demasiado elevada e, por isso mesmo, representar uma diluição muito significativa da concentração das substâncias de estudo nas amostras finais. Assim conclui-se que seria necessário prosseguir o estudo testando outra diluição.

Para além disso, conclui-se que os resultados poderiam ser pouco fidedignos devido à sobreposição dos eritrócitos que conduziu a que fossem seleccionadas as células das extremidades, que estavam mais separadas, e que podiam não ser representativas do total do esfregaço (Figura 2). Desta forma, colocou-se a hipótese de realizar um esfregaço com uma gota mais pequena de mistura solução/sangue e recorrer a outra técnica para o espalhamento, para corrigir a sobreposição dos eritrócitos planeando-se estas alterações para o seguimento do trabalho.

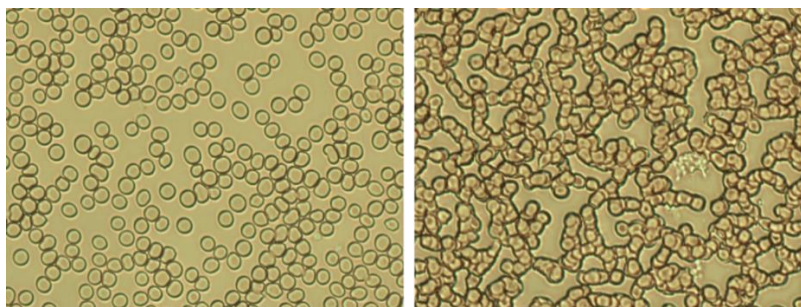


Figura 2 – Imagens representativas do controlo negativo (apenas sangue) de sangue de equino da mesma lâmina de esfregaço observadas aos 0 minutos do ensaio (objetiva 40×, microscópio Olympus IX51, sem coloração) mostrando sobreposição considerável de eritrócitos em algumas regiões (imagem à direita).

Observou-se também que os eritrócitos de equino apresentavam anisocitose, ou seja, existiam diferenças consideráveis de tamanho de uns eritrócitos para outros (figuras 1 e 2), o que está reportado como sendo relativamente normal em alguns animais, como os cavalos, mesmo quando saudáveis [33]. Contudo, esta heterogeneidade é indesejável porque influencia os resultados, dependendo dos eritrócitos escolhidos para a medição. Uma possível solução identificada para este problema passava então por, ao invés de selecionar alguns eritrócitos de todo o esfregaço e medir aleatoriamente, definir um campo do esfregaço e efetuar a medição de todos. Contudo, para aplicar esta solução, seria necessário que estes não se sobrepussem.

Nesta primeira abordagem, apesar de os resultados não serem os melhores, ainda assim, percebeu-se que a análise imediata ao tempo 0 minutos não faria sentido, dado que ainda não teria havido tempo de os eritrócitos realizarem qualquer alteração devido ao contacto com as soluções e, por isso, não se observava vantagem relativamente à comparação com o controlo negativo em todos os tempos.

Foi também possível concluir que a análise da área dos eritrócitos poderia ser um melhor método de análise, ao invés da medição do diâmetro que estava mais sujeito a desvios, já que ao tentar medir os diâmetros se percebeu que poderia ser difícil fazer a correta medição, que implicava que a linha traçada manualmente passasse exatamente pelo centro da célula.

Devido à sobreposição dos eritrócitos não foi possível proceder à medição objetiva do volume ou da área dos eritrócitos.

4.2.2. Otimização da Técnica de Esfregaço e Utilização de Eritrócitos de Bovino

Com base nos resultados anteriores, aplicou-se uma menor quantidade de sangue para realizar os esfregaços (descrição detalhada na secção de métodos). Recorreu-se ainda a uma técnica que permitiu que estes ficassem mais finos que os anteriores e houvesse uma maior separação dos

eritrócitos, como referido no tópico 3.3.2. Para além disso optou-se por utilizar uma técnica de coloração para melhorar a observação dos eritrócitos cujo resultado foi muito positivo.

Foi também alterada a espécie de animal utilizada para obtenção das amostras de sangue, dadas as discrepâncias de tamanho que os eritrócitos de equino apresentavam entre si, e ao facto de a literatura apontar as espécies bovina, ovina e suína, como as que mais se assemelham com os eritrócitos humanos na permeabilidade de compostos como a água e a ureia [34], [35]. Desta forma, seleccionou-se o sangue bovino, dada a disponibilidade e o tamanho dos eritrócitos que seria também semelhante.

Com estas alterações, obtiveram-se resultados mais favoráveis no que diz respeito à visualização dos eritrócitos. A figura 3 mostra que os eritrócitos ficaram mais distantes entre si, o que tornava possível a análise do seu tamanho, e a coloração também facilitou bastante a observação dos mesmos. Para a observação foi utilizado o microscópio ótico, dado que, para além de o microscópio invertido usado anteriormente também não ser o mais adequado para a observação de esfregaços, as cores ficavam muito mais vivas e permitia uma visualização com mais nitidez.

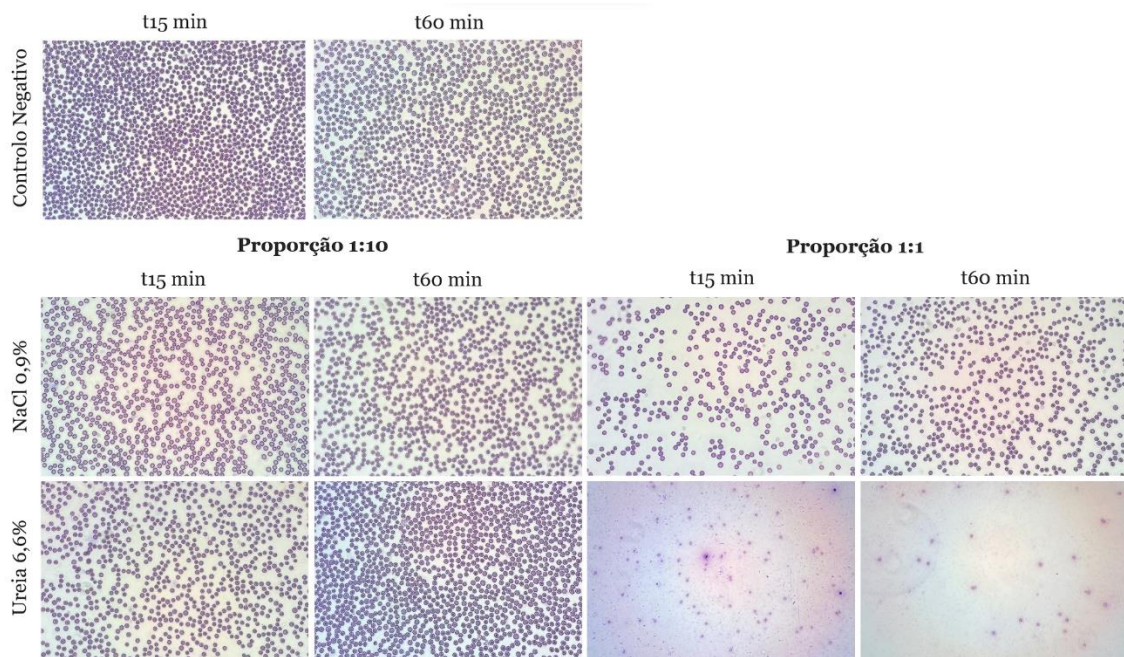


Figura 3 – Imagens dos esfregaços de sangue bovino em contacto com as diferentes soluções, a diferentes proporções, aos 15 e 60 minutos (1 esfregaço por amostra e por tempo). O controlo negativo representa apenas sangue de bovino. As imagens representam visualização na objetiva de 40×, microscópio ótico (Nikon® YS100, Japão), com fixação e coloração. Concentrações apresentadas em % m/m antes da diluição no sangue bovino.

Relativamente aos resultados obtidos com cada uma das soluções, era esperado que fossem ao encontro dos obtidos no artigo publicado por Allen e colaboradores [15], ou seja, era esperado que, em contacto com a solução de NaCl 0,9%, não houvesse qualquer alteração de tamanho. Por sua vez, o contacto com a ureia a 6,6% deveria provocar um aumento das células e até possivelmente lise dos eritrócitos devido à entrada da ureia nas células seguida da água para equilibrar

concentrações em ambos os lados da membrana. Pelo contrário, no caso do manitol a 20%, era expectável que os eritrócitos diminuíssem de tamanho porque a solução é hiperosmótica (1316 mOsm/Kg) e hipertónica, já que o manitol não permeia a membrana dos eritrócitos.

Os resultados com NaCl foram ao encontro do esperado em ambas as proporções e em ambos os tempos não se verificando alterações significativas na morfologia dos eritrócitos (figura 3).

Através dos resultados obtidos com a ureia, percebeu-se que a proporção 1:1 era demasiado elevada já que conduzia à lise completa das células (figura 3) que também não era o pretendido, já que, desta forma, não nos seria possível efetuar a medição da área dos eritrócitos. Para além disso, observou-se que na proporção 1:10 de ureia, aos 60 minutos, as células ficaram ligeiramente espinhosas (figura 3), que não seria o esperado, pelo que se colocou a hipótese de este tempo não ser o ideal para a observação por eventualmente ter passado demasiado tempo de contacto. Estes resultados sustentaram a seleção do tempo 15 minutos para observação do efeito das soluções nas células. Por fim, na proporção 1:10, aos 15 minutos, também não ocorreu o esperado, sendo que o aumento de volume dos eritrócitos não era muito evidente, nem havia presença de eritrócitos fantasma, que confirmaria a hipotonicidade da solução.

Para confirmar, realizou-se ainda com manitol 20% e glicerina 5% e 20%, mas com nenhuma das soluções não foram observadas alterações significativas nem dose dependentes (para a glicerina) (figura 4). Estes resultados podem eventualmente estar relacionados com o efeito da própria diluição da concentração inicial no sangue uma vez que a proporção utilizada é de 1:10 o que permitiria reduzir o impacto da solução de glicerina a 5% (osmolalidade de 600 mOsm/Kg) e 20% (osmolalidade superior a 3000 mOsm/Kg).

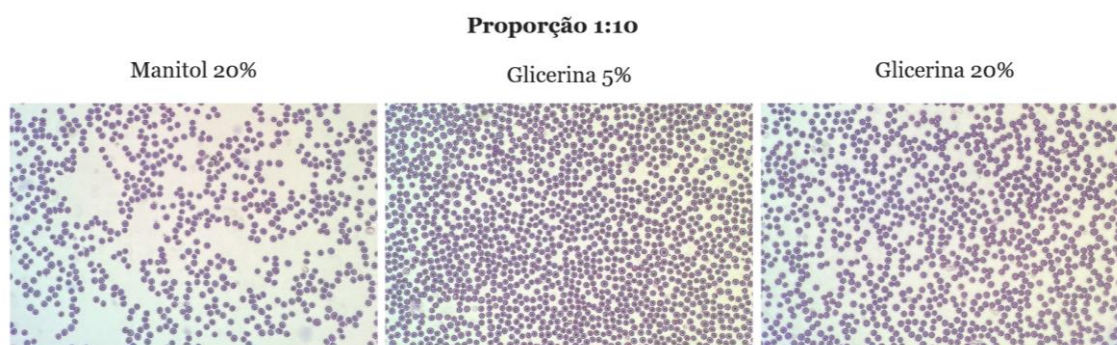


Figura 4 - Imagens dos esfregaços de sangue bovino em contacto com as soluções de manitol a 20% e glicerina a 5% e a 20%, numa proporção 1:10, aos 15 minutos. As imagens representam visualização na objetiva de 40×, microscópio ótico (Nikon® YS100, Japão), com fixação e coloração. Concentrações apresentadas em % m/m antes da diluição no sangue bovino.

Assim sendo, considerou-se a utilização de uma proporção intermédia das aplicadas até ao momento. Utilizando a técnica de esfregaço otimizada, a fixação e coloração dos eritrócitos, foi testada a proporção de 1:2 de solução/produto em sangue de bovino com observação aos 15 minutos (tempo selecionado com base nos resultados anteriores). Os resultados são apresentados na figura 5.

Proporção 1:2

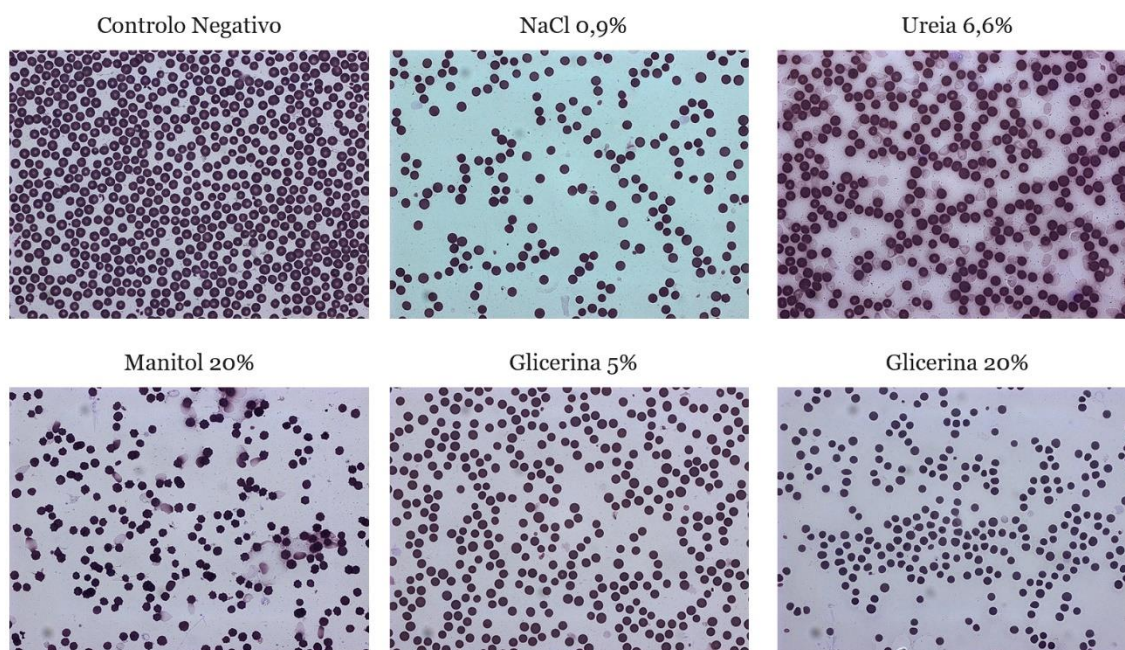


Figura 5 – Imagens dos esfregaços de sangue bovino em contacto com as diferentes soluções de teste, na proporção 1:2, aos 15 minutos (1 esfregaço por amostra). O controlo negativo representa apenas sangue de bovino. As imagens representam visualização na objetiva de 63 \times , microscópio Axio Imager A1 (Carl Zeiss, Alemanha), com fixação e coloração. Concentrações apresentadas em % m/m antes da diluição no sangue bovino.

Com a proporção 1:2 e visualização aos 15 minutos, foram finalmente obtidos os resultados esperados com as soluções de NaCl a 0,9%, Ureia a 6,6% e Manitol a 20% que sustentam a viabilidade de resposta do método (figura 5). Com o NaCl a 0,9% não houve uma alteração significativa de área dos eritrócitos em relação ao controlo negativo, sendo que a morfologia se manteve. Por sua vez, os eritrócitos em contacto com a ureia a 6,6% aumentaram de volume, sendo possível observar eritrócitos fantasma no esfregaço. No caso da solução de manitol, foi possível observar uma diminuição de volume e o aspeto espinhoso dos eritrócitos.

A visualização dos esfregaços foi realizada no microscópio Axio Imager A1 devido tanto à sua elevada qualidade de imagem, como ao facto de ter um *software* com câmara que permitia que todas as fotografias fossem registadas nas mesmas condições, o que era essencial para a análise da área, já que uma fotografia com os eritrócitos mais ampliados, iria ser interpretada como um aumento do volume celular.

Tendo sido obtidos resultados favoráveis com as soluções “controlo”, decidiu-se avançar com este procedimento para as restantes soluções em estudo. Assim, foi testada uma gama de concentrações de NaCl, glicerina e propilenoglicol (figura 6).

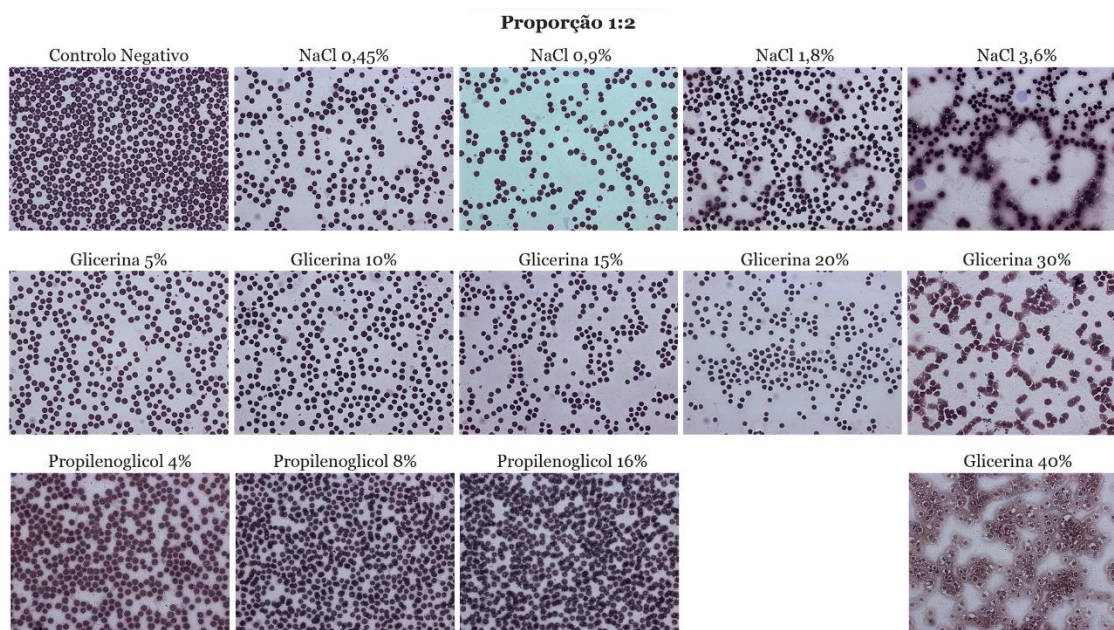


Figura 6 – Imagens dos esfregaços de sangue bovino em contacto com as diferentes soluções, com gradientes de concentração, na proporção 1:2, aos 15 minutos (1 esfregaço por amostra). O controlo negativo representa apenas sangue de bovino. As imagens representam visualização na objetiva de 63×, Microscópio Axio Imager A1 (Carl Zeiss, Alemanha), com fixação e coloração. Concentrações apresentadas em % m/m antes da diluição no sangue bovino.

O modelo foi depois avaliado com produtos acabados, representativos de semissólidos vaginais (Figura 7).

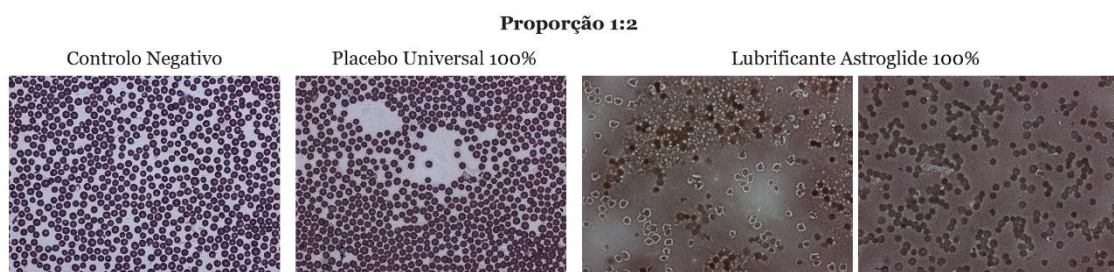


Figura 7 – Imagens dos esfregaços de sangue bovino em contacto com os produtos vaginais, na proporção 1:2, aos 15 minutos (1 esfregaço por amostra). O controlo negativo representa apenas sangue de bovino. As imagens representam visualização na objetiva de 63×, Microscópio Axio Imager A1 (Carl Zeiss, Alemanha), com fixação e coloração. Concentrações antes da diluição no sangue bovino.

A tabela 3 apresenta os valores de osmolalidade média compilados para todas as soluções e produtos analisados, comparados com os valores médios das áreas dos eritrócitos de bovino, estando também presente o número de eritrócitos analisados.

Tabela 3 – Resultados da análise das áreas médias dos eritrócitos de bovino (medidas através do *software* ImageJ) apresentadas em relação ao valor do controlo negativo (considerado como 1,0000), após contacto de 15 minutos com cada solução, comparados com os resultados de osmolalidade média. As concentrações das soluções são apresentadas em % m/m antes da diluição no sangue bovino.

<i>Amostra (% m/m)</i>	<i>Osmolalidade média (mOsm/Kg) ± desvio padrão</i>	<i>Área média dos eritrócitos ± desvio padrão</i>	<i>Número de eritrócitos avaliados</i>
Controlo Negativo	-	1,0000 ± 0,1536	649
NaCl 0,45%	167 ± 5,6	1,0064 ± 0,1343	249
NaCl 0,9%	302 ± 5,7	1,0023 ± 0,1582	192
NaCl 1,8%	592 ± 5,6	0,8555 ± 0,1449	316
NaCl 3,6%	1181 ± 2,1	0,5801 ± 0,1402	118
Manitol 20%	1316 ± 40,3	0,8116 ± 0,1290	165
Ureia 6,6%	1104 ± 5,0	1,2396 ± 0,1719	144
Glicerina 5%	600 ± 3,6	0,9458 ± 0,1436	373
Glicerina 10%	1270 ± 4,6	0,8529 ± 0,1241	375
Glicerina 15%	2113 ± 16,5	0,7708 ± 0,1245	306
Glicerina 20%	3189 ± 36,9	0,7206 ± 0,1181	278
Propilenoglicol 4%	574 ± 2,1	1,1811 ± 0,1754	170
Propilenoglicol 8%	1191 ± 4,5	0,8056 ± 0,1833	210
Propilenoglicol 16%	2851 ± 25,9	0,8027 ± 0,1672	50
Placebo Universal 100%	397 ± 5,0	1,0219 ± 0,1441	126
Astroglide 100%	4062	1,0555 ± 0,1639	69

As figuras 8 e 9 representam a média das áreas dos eritrócitos para cada solução/produto, e respetivo desvio-padrão, comparadas com a osmolalidade obtida pelo método do abaixamento do ponto de congelação. Nestas figuras, encontra-se ainda o número de eritrócitos avaliados para cada amostra.

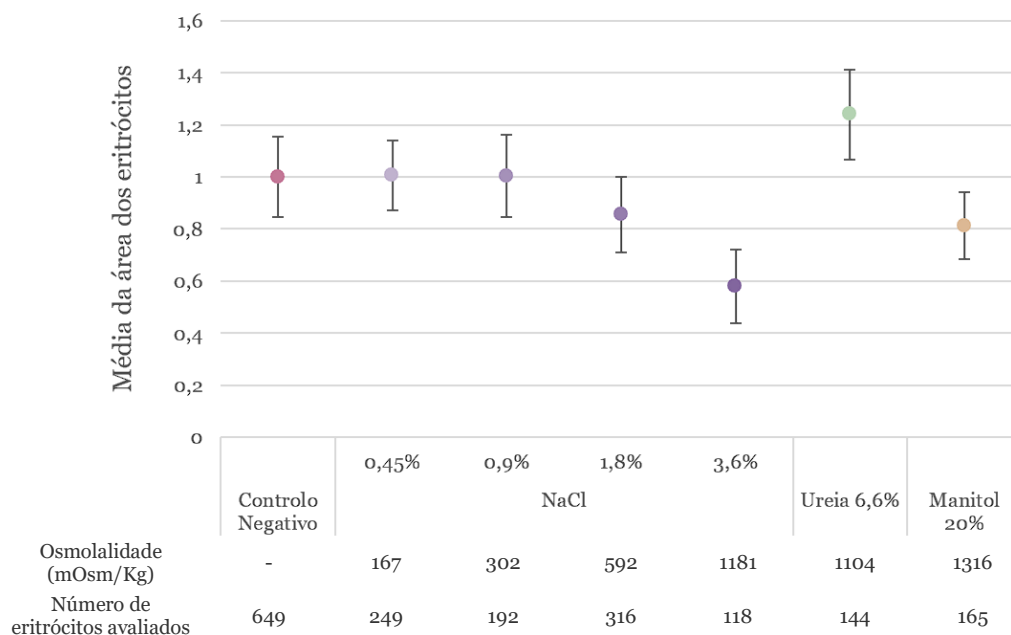


Figura 8 – Representação gráfica das médias das áreas dos eritrócitos de bovino obtidas para cada solução, comparadas com a osmolalidade e o número de eritrócitos avaliados. Concentrações apresentadas em % m/m antes da diluição no sangue bovino.

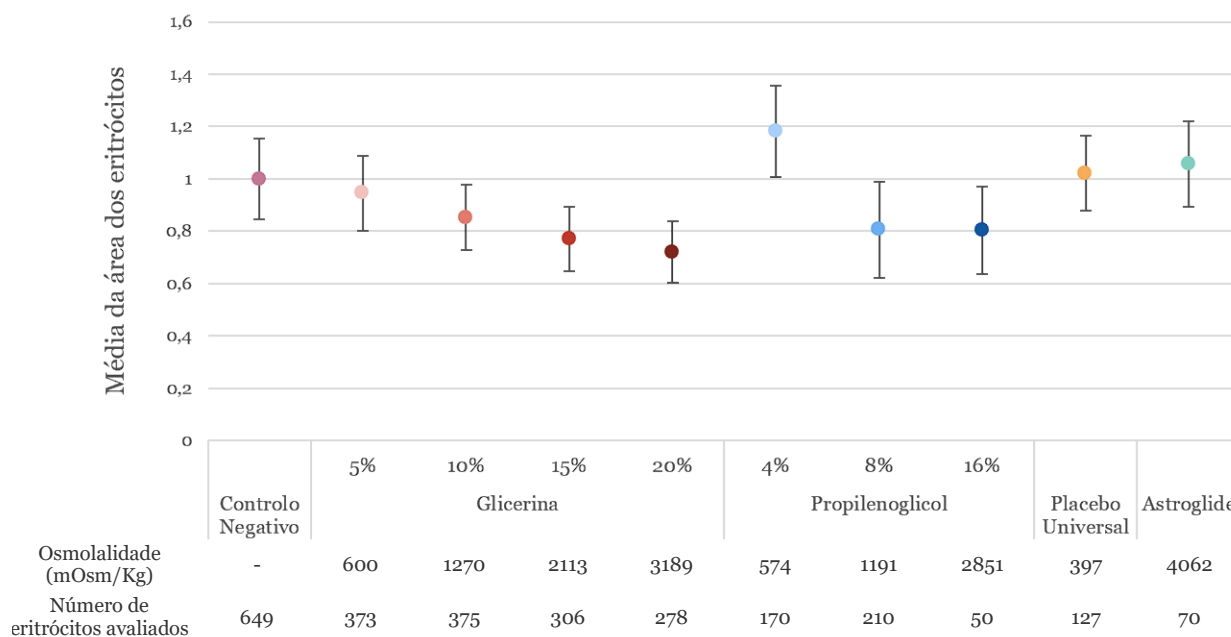


Figura 9 – Representação gráfica das médias das áreas dos eritrócitos de bovino obtidas para cada solução/produto, comparadas com a osmolalidade e o número de eritrócitos avaliados. Concentrações apresentadas em % m/m antes da diluição no sangue bovino.

Para o soluto NaCl verificou-se que para as concentrações hiperosmolares existia sem dúvida uma diminuição do tamanho das células (figuras 6 e 8), e confirmou-se, portanto, que eram também hipertónicas, indo ao encontro do esperado. Contudo, para a solução de 0,45% de NaCl, apesar de ser uma conhecida solução hipoosmótica e hipotónica, a área diferiu muito pouco em relação

ao controlo negativo e aos resultados com NaCl a 0,9%, sendo esperado que houvesse um aumento de volume.

Verificou-se, ainda, que tanto para a glicerina em concentrações entre 5 e 20%, como para o propilenoglicol, em concentrações superiores a 4%, o aumento da concentração levava à diminuição da área dos eritrócitos (figuras 6 e 9). Dado que não houve alterações significativas na morfologia dos eritrócitos em concentrações consideradas elevadas, como 20% (superior à concentração máxima recomendada para ser usada em lubrificantes que é de 9,9% [20]), testou-se ainda para 30% e 40%, e verificou-se que nestas concentrações havia uma completa alteração da morfologia do eritrócito, que não permitia a análise da sua área (figura 6). Uma vez que existe uma diluição no sangue de 1:2 é possível que esta influencie os resultados, apesar de as soluções iónicas terem gerado um comportamento semelhante ao expectável. Curiosamente, com propilenoglicol a 4% observou-se que os eritrócitos sofreram um aumento de volume, ao contrário das restantes concentrações. Carece, por isso, de mais investigação para confirmação e análise de causa.

No caso do Placebo Universal verificou-se que a área do eritrócito não sofreu grandes alterações em relação ao controlo negativo. Contudo, no que respeita à morfologia, as células apresentavam-se ligeiramente espinhosas (figuras 7 e 9).

Por fim, os resultados com Astroglide, um lubrificante com uma osmolalidade bastante elevada (4062 mOsm/Kg), apesar de ter sido possível analisar a área dos eritrócitos, que não se afastou muito da área obtida para o controlo negativo, a morfologia do eritrócito ficou bastante alterada, havendo inclusive alteração da cor do meio envolvente (figuras 7 e 9).

Apesar de não ter sido um parâmetro avaliado, ao realizar este protocolo, verificou-se que havia ligeiras alterações na cor que o sangue apresentava, consoante a solução que lhe era adicionada. Ainda que não tenha sido possível analisar este dado para todas as soluções, verificou-se que, no caso da mistura com ureia o sangue adotou uma cor mais escura, e no caso do manitol uma cor mais clara. Identificou-se a necessidade de explorar este parâmetro em estudos subsequentes.

Estes dados indicam que a medição da área como parâmetro exclusivo pode não ser representativa do impacto das soluções/produtos a nível celular.

4.3. Motilidade Espermática

Com vista a comparar o modelo em estudo com um modelo já estabelecido no laboratório que mostrou alterações dependentes da osmolalidade, as soluções/produtos em estudo foram analisados em sémen bovino no que respeita ao impacto na motilidade espermática.

Os resultados da análise da motilidade espermática encontram-se na figura 10, sendo que a percentagem da motilidade, representa a proporção de espermatozoides móveis progressivos.

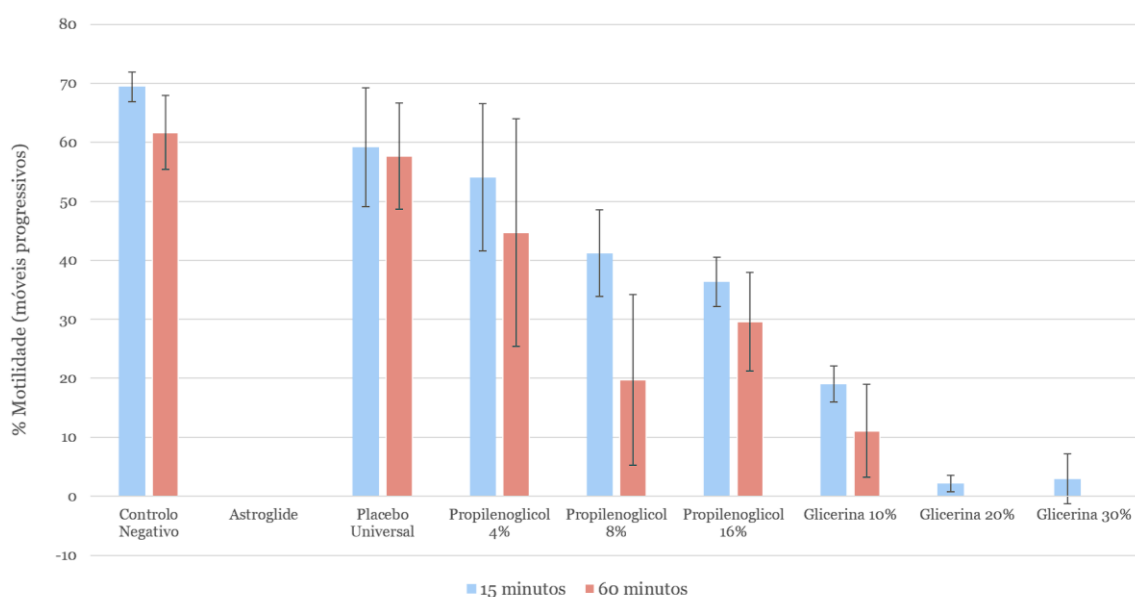


Figura 10 – Representação gráfica da percentagem de motilidade espermática (n=2) para os diferentes excipientes/ produtos e respetivo controlo aos 15 e 60 minutos de incubação. Concentrações apresentadas em % v/v.

Devido ao facto de apenas terem sido realizados 2 ensaios independentes para cada tempo, foi realizado um teste não paramétrico, o teste de Kruskal-Wallis, contudo à exceção do Astroglide aos 15 minutos, nenhum outro resultado obtido foi considerado estatisticamente significativo. Ainda assim, considerou-se evidente o decréscimo nas percentagem de motilidade, na maioria dos excipientes e produtos testados. Será, assim, relevante em estudos futuros realizar um número superior de ensaios.

Verificou-se que o lubrificante Astroglide, testado a uma concentração de 1%, teve um grande impacto na motilidade dos espermatozoides, como era esperado, não sendo possível observar nenhum espermatozoide móvel progressivo em nenhum dos ensaios, independentemente do tempo decorrido.

Pelo contrário, o Placebo Universal, a 20%, apresentou apenas uma ligeira diferença relativamente ao Controlo Negativo, mostrando assim, ter um baixo impacto na motilidade espermática.

Quanto aos excipientes estudados, glicerina e propilenoglicol, ambos demonstraram toxicidade dose-dependente. Contudo, a glicerina demonstrou ter uma toxicidade superior à verificada para o propilenoglicol. Inclusive, para o propilenoglicol a 4%, os resultados foram bastante favoráveis, não apresentando uma diferença expressiva em relação ao controlo negativo.

Foi ainda possível perceber que existe uma diminuição da motilidade espermática com a passagem do tempo, independentemente do lubrificante ou excipiente adicionado.

5. Discussão

5.1. Determinação da Tonicidade em Modelo de Eritrócitos

A longo deste trabalho experimental foram realizados estudos com eritrócitos com o objetivo de desenhar e analisar preliminarmente um modelo para o desenvolvimento de um método para avaliação da tonicidade de produtos de aplicação vaginal, como os lubrificantes.

De forma a perceber o impacto destes produtos para as células vaginais, através da tonicidade, o modelo celular ideal seriam células epiteliais vaginais. Contudo, os eritrócitos são o modelo mais clássico para estudos de tonicidade. Idealmente deveriam ser utilizados eritrócitos humanos, dado que, como referido anteriormente, pode haver diferenças de permeabilidade de membrana dependendo da espécie. Contudo, devido às restrições éticas de utilização de amostras humanas não foi possível, nesta fase do projeto, testar o modelo com sangue humano, tendo sido gerados dados de modelo animal que podem ser úteis para os investigadores que têm acesso mais fácil à população animal. Ficam também estabelecidas as bases metodológicas para testes futuros com sangue humano.

Uma vez que podem existir diferenças nas características dos eritrócitos de diferentes espécies foi realizada uma pesquisa bibliográfica que permitiu concluir que existem algumas evidências que os eritrócitos de certos mamíferos poderão ser bastante semelhantes aos humanos, havendo alguns estudos, que avaliaram a permeabilidade de compostos como a água e ureia, concluindo que as espécies com resultados mais próximos aos humanos seriam a bovina, ovina e suína [34], [35]. Por estas razões, optou-se por usar eritrócitos bovinos, com os quais se obtiveram os resultados esperados com o NaCl, a ureia e o manitol com o método otimizado.

Apesar dos resultados favoráveis com estas soluções “controlo”, a validação deste modelo animal depende da comparação direta dos resultados obtidos com eritrócitos humanos, já que é possível que exista uma permeabilidade semelhante para alguns compostos, como é o caso da ureia e do manitol, mas completamente diferente com outros. Depois da realização destes estudos laboratoriais, percebemos e confirmámos por comparação com um estudo publicado, que este é o caso da glicerina. No estudo em causa, é demonstrado que os eritrócitos humanos, ao contrário dos eritrócitos bovinos, apresentam uma elevada permeabilidade para a glicerina, devido à expressão de aquaporina 3 nos eritrócitos humanos [36].

Esta evidência vai ao encontro dos resultados obtidos com a glicerina e propilenoglicol nos eritrócitos bovinos, já que o aumento da concentração das soluções, levou à diminuição da área

das células, e conseqüentemente, são consideradas soluções hipertónicas. Contudo, isto não seria o expectável em eritrócitos humanos, dado que, segundo a literatura, tanto a glicerina como o propilenoglicol, têm uma elevada capacidade de permear a membrana dos eritrócitos. Portanto, o comportamento das soluções seria semelhante ao da ureia a 6,6%, que leva à entrada de água nos eritrócitos, sendo por isso, hipotónica [32]. Na prática, significa que em células humanas, soluções hiperosmóticas de glicerina e propilenoglicol não se comportarão como hipertónicas, ao contrário dos resultados que obtivemos.

O único dado obtido que foi menos expectável foi o facto de para o propilenoglicol a 4% a área média dos eritrócitos ter aumentado. Este resultado carece de investigação adicional já que as concentrações superiores se comportaram como hipertónicas provocando uma redução do tamanho dos eritrócitos. Eventualmente poderá estar em causa a permeabilidade da membrana dos eritrócitos bovinos ao propilenoglicol, que a baixas concentrações permite a visualização de um efeito hipotónico que se deixa de observar quando a concentração aumenta acima de um limiar.

Quanto aos resultados das concentrações de glicerina a 30% e 40%, bem como, os resultados com Astroglide, tornam-se difíceis de avaliar, já que a morfologia sofreu uma grande alteração, que pode ser motivada pela elevada osmolalidade destas soluções. Na literatura está descrito um fenómeno denominado eriptose que consiste na morte celular do eritrócito, que funciona como um mecanismo de proteção, e é causada devido a vários fatores como *stress* oxidativo, hiperosmolalidade ou exposição a metais pesados ou xenobióticos. A eriptose é caracterizada por encolhimento do eritrócito, formação de saliências na membrana com formação de ectossomas e exposição de fosfatidilserina da membrana, sendo possível que tenha sido o que ocorreu nestes casos [37]–[39].

Relativamente ao Placebo Universal, apesar de o modelo não ser o mais adequado, os resultados obtidos foram bastante interessantes, uma vez que, apesar de os eritrócitos terem sofrido uma alteração na morfologia, não houve alteração no seu tamanho, nem hemólise, o que é bastante positivo.

Para além disso, o facto de numa solução de tonicidade tão conhecida como a solução de NaCl a 0,45%, não se observarem as alterações esperadas, pode indicar que para soluções hipotónicas os resultados podem ser mais difíceis de interpretar. Isto porque a célula poderá inchar sem que haja uma diferença considerável da área, que foi o parâmetro escolhido para avaliar a tonicidade. Nestes casos, a presença de eritrócitos fantasma, poderá ser a única evidência de que se trata de uma solução hipotónica.

Desta forma, os resultados obtidos indicam que analisar apenas a área poderá não ser suficiente para concluir a tonicidade de uma solução, podendo ser necessário recorrer a outros parâmetros como a morfologia que a célula apresenta.

Um dado que também pode ser relevante ter em conta é a cor que o sangue adquire após o contacto com a solução já que estes resultados poderão indicar que para soluções hipertónicas, o sangue ficará mais claro, enquanto para hipotónicas ficará mais escuro. O facto de nas soluções hipotónicas o sangue adquirir uma tonalidade mais escura, parece estar relacionado como a hemólise dos eritrócitos que liberta hemoglobina para o meio, e quanto maior for o grau de hemólise, mais escuro ficará [40].

Dado que nos eritrócitos humanos, a glicerina e o propilenoglicol serão solutos penetrantes, que por isso, poderão conduzir à hemólise, seria talvez relevante também estudar estes excipientes e lubrificantes através da percentagem de sangue hemolisado, à semelhança do protocolo que foi realizado no artigo “*Measuring osmosis and hemolysis of red blood cells*” publicado por Lauren K. Goodhead e Frances M. MacMillan [40].

5.2. Motilidade Espermática

No presente estudo, cujo objetivo foi avaliar o impacto das diversas concentrações de excipientes na motilidade espermática e, conseqüentemente, na capacidade reprodutiva, foi possível perceber que elevadas concentrações de glicerina e propilenoglicol, apresentam potencial toxicidade para a motilidade dos espermatozoides.

Primeiramente, será necessário perceber que as concentrações de glicerina foram selecionadas também tendo em conta os resultados obtidos nos eritrócitos bovinos, que para elevadas concentrações não se verificavam grandes diferenças, daí serem superiores às utilizadas para o propilenoglicol. Contudo é importante notar que a glicerina a 10% já é a percentagem máxima recomendada para os lubrificantes, por isso, considera-se relevante que, num estudo futuro, concentrações mais baixas de glicerina sejam avaliadas [20].

Ainda assim, verifica-se que o impacto da glicerina na motilidade será sempre superior ao do propilenoglicol, dado que comparando os resultados obtidos para a glicerina a 10% e propilenoglicol a 16%, é evidente que os resultados do propilenoglicol, ainda assim, são mais favoráveis que os da glicerina.

Verifica-se ainda que a percentagem de espermatozoides móveis aos 60 minutos de contacto com o propilenoglicol a 8% menor que a obtida no mesmo tempo de contacto para o propilenoglicol a 16% o que deverá ser tido em conta num futuro ensaio de forma a compreender se este facto traduz uma variabilidade inerente ao próprio teste que apenas realizou dois ensaios independentes ou a existência de qualquer outro fator associado. Os valores de desvio-padrão apresentados confirmam a necessidade de aumentar o número de ensaios para obter maior fiabilidade dos resultados.

A análise integrada dos dois métodos mostra que, apesar das diferentes metodologias utilizadas, nomeadamente ao nível dos tipos de células utilizadas, existe um paralelismo nos efeitos negativos obtidos com cada modelo para os produtos testados, principalmente nos resultados obtidos com o Placebo Universal e o lubrificante Astroglide.

6. Conclusão e Perspetivas Futuras

A realização deste trabalho permitiu desenvolver as bases racionais da metodologia a ser utilizada para avaliar a tonicidade de produtos vaginais recorrendo a um modelo de eritrócitos. Apesar de terem sido utilizadas células de origem não humana realizaram-se observações relevantes que sustentam a necessidade de comparação de resultados com células humanas.

De facto, no decurso deste trabalho ficaram claras as diferenças entre eritrócitos de espécies diferentes ao nível da permeabilidade dos compostos, e desta forma, com eritrócitos humanos, o modelo seria muito mais próximo da realidade.

O trabalho permitiu a otimização da metodologia laboratorial sublinhando a relevância das técnicas de preparação de esfregaço e de coloração para a adequada leitura de resultados.

Seria também relevante aplicar este estudo a mais lubrificantes, com diferentes osmolalidades, dado que apenas nos foi possível testar um lubrificante e o Placebo Universal, o que limita as conclusões. Para além de avaliar a tonicidade através da área das células, também poderia ser importante incluir parâmetros como a morfologia e a percentagem de hemólise ou de alterações de conteúdo celular que justifiquem as alterações de cor do meio.

Observando os resultados obtidos aquando da avaliação do potencial tóxico de excipientes de lubrificantes e produtos finais na motilidade espermática, considera-se que o seu impacto negativo poderá ser relevante nomeadamente no que diz respeito à utilização destes produtos por casais em idade reprodutiva. Assim, futuramente, estudos mais aprofundados, englobando um maior número de compostos e avaliando o seu impacto em mais processos relevantes para a capacidade reprodutiva devem ser realizados.

Capítulo 2 – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária representa a área mais visível da intervenção do farmacêutico, que como especialista do medicamento, tem um papel fundamental na promoção da literacia em saúde, correto uso do medicamento, prevenção de interações e efeitos adversos dos medicamentos, fomentação de um estilo de vida mais saudável, deteção e controlo de certas doenças, determinação de parâmetros bioquímicos, entre outras funções de importância incontestável.

Devido à ampla distribuição geográfica e disponibilidade de horário das farmácias, estas são sem dúvida uma mais-valia para o fácil acesso a medicamentos, bem como para a prestação de cuidados de saúde, no geral, devido em grande parte à elevada competência dos seus recursos humanos.

O presente relatório diz respeito ao estágio realizado na Farmácia Henriques Pereira (FHP), sob orientação da Dra. Ana Maria Nunes Ferreira, no período de 6 de fevereiro de 2023 a 23 de junho do mesmo ano, com uma duração total de 800 horas. Para além de conhecimentos teóricos, aplicáveis a qualquer farmácia comunitária, este relatório descreve também conhecimentos práticos daquilo que tive oportunidade de vivenciar e aprender ao longo do estágio.

2. Organização e Caracterização da Farmácia Henriques Pereira

2.1. Espaço Físico da Farmácia

2.1.1. Espaço Exterior

No exterior, encontra-se o símbolo luminoso “cruz verde” que se encontra ligado quando a farmácia se encontra em funcionamento. Na fachada, a FHP possui um letreiro com a palavra “FARMÁCIA”, assim como uma placa com o nome da farmácia e o nome da Diretora Técnica (figura 11). A “cruz verde” ou o vocábulo “Farmácia” são de cariz obrigatório segundo o Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto [41].



Figura 11 - Fachada da FHP.

Na entrada, encontra-se ainda afixado o horário de funcionamento da farmácia, o contacto da mesma, um cartaz da linha 1400 e a calendarização das farmácias de serviço no concelho de Vagos.

O acesso é feito por uma única porta principal, estando assegurada a acessibilidade de todos os utentes. A farmácia dispõe ainda de vários lugares de estacionamento de forma a permitir uma fácil deslocação dos utentes à farmácia.

2.1.2. Espaço Interior

A FHP caracteriza-se por ser um espaço agradável, moderno e organizado que se pode dividir em 3 zonas distintas.

Espaço de atendimento ao público

A zona de atendimento (figura 12) é composta por 3 balcões de atendimento, cada um com computador com acesso ao sistema informático, leitor ótico, leitor de cartão de cidadão, terminal multibanco e impressora de talões. No balcão do meio é possível também a impressão de etiquetas com a posologia. Na zona atrás dos balcões encontra-se um caixeiro que auxilia nos pagamentos efetuados em numerário.

Neste espaço, encontram-se ainda lineares com diversos produtos expostos, principalmente de dermocosmética, suplementação, puericultura, higiene oral e ortopedia. Existe ainda uma gôndola no centro desta área que expõe produtos variados de acordo com a sazonalidade. Nos lineares atrás dos balcões podemos encontrar medicamentos de uso veterinário, medicamentos não sujeitos a receita médica e suplementos, que se encontram dispostos consoante a finalidade terapêutica. Também atrás dos balcões existem gavetas que acabam por acondicionar produtos mais solicitados e estão organizadas por categorias, entre as quais, homeopáticos, amamentação, nariz, garganta, ouvidos, distúrbios digestivos, antipiréticos, analgésicos, compressas e pensos.

Existe ainda, nesta zona, uma balança automática que permite aos utentes conhecer o seu peso, altura e índice de massa corporal (IMC), bem como cadeiras onde estes podem aguardar pela sua vez de forma mais confortável.



Figura 12 - Zona de atendimento da FHP.

Gabinetes

Do lado direito após entrar na farmácia é possível aceder a 3 espaços distintos (figura 13).

O primeiro é utilizado para fazer a medição da pressão arterial, tendo uma cadeira e uma pequena mesa sobre a qual se encontra o medidor. Para além disso, tem ainda uma estante que reúne diversos folhetos informativos que são particularmente úteis no aconselhamento.

Existe também um gabinete que possui uma secretária, um computador e uma impressora. Esta sala é útil tanto para formações à equipa, como para um diálogo mais privado com os utentes, inclusive, quando existem rastreios em que se torna necessário um local mais reservado.

Por fim, nesta zona temos ainda um local destinado à prestação de serviços como determinação de parâmetros bioquímicos, realização de testes rápidos, administração de injetáveis e serviços de enfermagem. Para isso, o local dispõe de uma marquesa, uma cadeira, uma bancada com diversas gavetas que torna possível a arrumação de todo o material necessário, bem como um lavatório e contentores para resíduos.

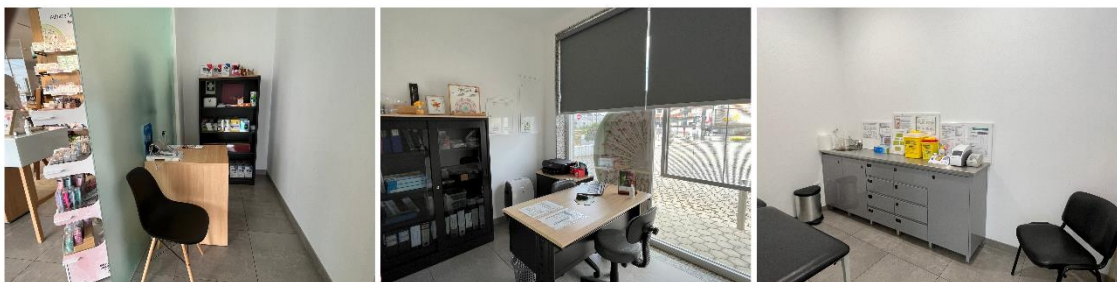


Figura 13 – Gabinetes da FHP.

Backoffice

Na parte posterior da farmácia encontra-se a área de armazém, de receção de encomendas, o gabinete da direção técnica, a sala para a equipa, o laboratório e as instalações sanitárias.

No armazém encontram-se os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), que não podem estar à vista dos utentes, mas também alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) que acabam por não estar expostos. O armazém pode dividir-se em duas áreas, uma que são as gavetas deslizantes onde se encontram a maioria dos medicamentos e outra que são as estantes que acondicionam produtos de maiores dimensões ou com elevado stock. Existe ainda um frigorífico onde são colocados medicamentos que necessitam de refrigeração.

A zona de receção de encomendas encontra-se equipada com um computador, um leitor ótico, uma impressora de etiquetas para marcação de preços e outra impressora para documentos. Existem ainda duas gavetas, uma destinada à reserva de produtos pagos e outra a não pagos, de forma que sejam acondicionados assim que se processe a sua entrada.

É no gabinete da direção técnica e na sala para a equipa onde podemos encontrar os diversos livros que compõem a biblioteca da farmácia.

O laboratório é a zona onde se procede à preparação de medicamentos manipulados e de preparações extemporâneas. Neste encontra-se todo o material necessário e obrigatório, segundo a Deliberação n.º 1500/2004 de 7 de dezembro, para este efeito, tais como, almofarizes, balanças, pedra para preparação de pomadas ou tamises [42]. É ainda neste local que se procede à preparação individualizada da medicação (PIM).

Existe ainda uma entrada traseira na farmácia que é onde os fornecedores fazem entrega das encomendas.

2.2. Localização, Perfil dos Utentes e Horário de Funcionamento

A FHP localiza-se na Estrada Nacional 109, número 167, em Calvão, no distrito de Aveiro. Recentemente, mudou de instalações, pelo que é uma farmácia muito moderna, localizando-se num local mais movimentado.

Quanto ao perfil dos utentes, verifica-se uma grande heterogeneidade na população que a visita, abrangendo várias faixas etárias, diferentes grupos socioeconómicos, e também diferentes graus de escolaridade. Ainda assim, nota-se uma maior afluência da população mais idosa e polimedicada, sendo a maioria já clientes habituais, havendo, portanto, uma maior proximidade e confiança com a equipa. Contudo, devido à sua localização e ao fácil acesso, acabam por se dirigir à farmácia também novos utentes.

A FHP encontra-se aberta nos dias úteis das 9h às 20h, com pausa para almoço das 13h às 14h, aos sábados das 9h às 19h, com pausa para almoço das 13h às 15h e aos domingos e feriados encontra-se em funcionamentos das 9h às 13h. Após o horário de encerramento, é, no entanto, possível contactar a farmácia de forma que alguém se possa dirigir a esta numa urgência.

Este horário vai de encontro àquilo que é exigido na Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro, que obriga ao funcionamento semanal mínimo de 44 horas, assim como a abertura de segunda a sexta-feira das 10h às 13h e das 15h às 19h [43].

2.3. Recursos Humanos

Segundo o disposto no Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto, as farmácias têm de dispor, de pelo menos, um diretor técnico e de outro farmacêutico e estes podem ser coadjuvados por técnicos de farmácia ou por outro pessoal devidamente habilitado. De acordo com o mesmo, compete, principalmente, ao diretor técnico diversas funções, tais como: assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos, promover o uso racional do medicamento, garantir que os medicamentos são fornecidos em bom estado de conservação, verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica, entre outras [41].

O quadro profissional da FHP é composto por 7 elementos, a Dra. Ana Maria Nunes Ferreira (Proprietária e Diretora Técnica), a Dra. Marilin Santos (Farmacêutica Adjunta/Substituta), a Dra. Marina Domingues (Farmacêutica), a Dra. Liliana Marques e o Dr. Leandro Neves (Técnicos de Farmácia), Dra. Isolina Ferreira (Técnica Auxiliar de Farmácia) e a Sra. Paula Oliveira, a quem competem funções indiferenciadas.

As funções desempenhadas por cada elemento, encontram-se bem definidas. O atendimento é realizado por todos, com exceção da Sra. Paula, que é responsável por diversas outras tarefas, tais como a realização da PIM e a limpeza da farmácia. A Dra. Marilin é responsável, por exemplo, pela gestão de receituário, correção de stocks e supervisão da PIM. A Dra. Marina, para além de outras funções, é responsável pela gestão da medicação enviada para o Centro de Dia de Calvão e pela organização dos Serviços Farmacêuticos prestados. À Dra. Liliana e ao Dr. Leandro estão atribuídas tarefas como comunicação digital, registo dos valores de temperatura/humidade e gestão de campanhas promocionais a decorrer. A Dra. Isolina, entre outras tarefas, está responsável pela realização da PIM e verificação de stocks.

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de trabalhar com esta equipa diversificada e muito competente, que prima pelo respeito e responsabilidade e que sem dúvida contribuiu imenso para a minha formação, enquanto futura farmacêutica.

2.4. Sistema Informático

Na FHP, o Sistema Informático implementado é o Sifarma, desenvolvido pela Glintt[®], tanto na versão Sifarma2000, como na sua versão mais recente. Este encontra-se instalado em 4 computadores, sendo 3 deles na zona de atendimento e 1 na zona de receção de encomendas.

Devido ao facto de o novo módulo ainda apresentar algumas limitações face ao seu antecessor, torna-se necessário alternar entre os dois programas. Em ambos, cada elemento da equipa entra no sistema com as suas credenciais para que todas as tarefas realizadas sejam facilmente identificadas.

O novo módulo do Sifarma é utilizado unicamente para o atendimento, funcionando de uma forma mais intuitiva e organizada, apresentado ainda algumas vantagens como, ser possível gerir vários utentes no mesmo atendimento e a possibilidade de retroceder em qualquer momento do atendimento. O Sifarma 2000 é utilizado também no atendimento quando é necessário fazer uma venda suspensa, dado que no novo módulo não existe distinção entre esta e uma venda normal.

Este sistema informático, é bastante útil também dado que permite, no momento do atendimento, um rápido acesso a informações relativas ao medicamento (indicações terapêuticas, contraindicações, advertências, interações medicamentosas e posologia), bem como aceder ao histórico de dispensa do doente, caso este tenha ficha na farmácia, o que garante uma maior eficácia no acompanhamento e aconselhamento.

Para além disso, o Sifarma torna-se essencial para gestão de stocks e gestão financeira da farmácia, mas também para atividades como a realização e receção de encomendas, gestão de utentes, consulta de vendas e gestão de devoluções.

2.5 Informação e Documentação Científica

Durante a prática farmacêutica podem surgir dúvidas, e, por isso, torna-se essencial a consulta de fontes de informação fidedigna. Atualmente, as informações sobre um dado medicamento podem ser facilmente consultadas no momento do atendimento através do Sifarma, contudo, poderão existir dúvidas que não serão esclarecidas apenas com recurso a esta ferramenta.

Segundo a Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos das Boas Práticas De Farmácia Comunitária da Ordem dos Farmacêuticos, são consideradas fontes de acesso obrigatório no momento da dispensa, as seguintes fontes de informação: Farmacopeia Portuguesa, Prontuário Terapêutico, Resumo das Características dos Medicamentos (RCM), Formulários relevantes para a atividade, Legislação Farmacêutica e Documentação oficial de regulação da atividade [44].

Desta forma, a FHP dispõe de uma pequena biblioteca que inclui diversas edições da Farmacopeia Portuguesa, o Formulário Galénico Português, e múltiplos livros relevantes para a prática farmacêutica, como “Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica”, “Manual Merck”, “Farmacología & Materia Médica Homeopática”, “Direito Farmacêutico”, entre outros.

Para além disso, existem ainda o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME), disponibilizado pela Associação Nacional das Farmácias (ANF) e o Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos que poderão ser contactados sempre que necessário. É ainda possível aceder a fontes de informação disponíveis *online* como o Infomed, ou documentos que possam ser relevantes na ANFonline.

Durante o estágio recorri diversas vezes ao *site* Infomed, por ser uma ferramenta muito fácil e prática de usar, para consultar os RCM, verificar a comparticipação de medicamentos ou até a sua disponibilidade no mercado. Consultei também o Formulário Galénico Português para a realização de um manipulado, como irei referir posteriormente.

3. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde

3.1. Medicamentos

Sendo o farmacêutico responsável por dispensar e aconselhar medicamentos e outros produtos de saúde é essencial que saiba as diferenças entre estes e tenha presente alguns conceitos relevantes.

Assim, de acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto define-se por medicamento “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser

utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [45].

Já um medicamento genérico, é definido como um “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” [45].

Relativamente aos medicamentos manipulados, estes podem ser considerados um preparado oficial, se for “preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço” ou uma fórmula magistral, se for um “medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente” [45].

Existem também medicamentos que requerem especial atenção por parte do farmacêutico que os dispensa, são eles os psicotrópicos e estupefacientes. Os medicamentos psicotrópicos “atuam sobre o sistema nervoso central, afetando os processos mentais e alterando a percepção, as emoções e/ou os comportamentos” [46]. Por sua vez, os medicamentos estupefacientes têm propriedades analgésicas e sedativas, atuando também ao nível do sistema nervoso e cujo uso prolongado causa habituação e dependência [47]. Estes medicamentos são extremamente importantes para a medicina quando utilizados da forma correta, contudo, estão associados a atos ilícitos, nomeadamente ao tráfico e consumo de drogas, sendo por isso bastante controlados [48].

Ainda dentro do conceito de medicamento, existem os medicamentos homeopáticos que são “medicamentos obtidos a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que podem conter vários princípios” [45].

3.2. Classificação de Medicamentos

Os medicamentos podem ser classificados de diversas formas, entre as mais utilizadas estão a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*), a classificação farmacoterapêutica e classificação por forma farmacêutica.

Em relação à classificação ATC, esta foi criada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e classifica as substâncias ativas em 5 níveis. No primeiro nível, que engloba 14 grupos principais, os fármacos são divididos consoante o órgão ou sistema sobre o qual atuam. No segundo, terceiro

e quarto, são classificados de acordo com o subgrupo terapêutico, farmacológico e químico. Por fim, o quinto, diz respeito à substância química propriamente dita [49].

A classificação farmacoterapêutica é semelhante à ATC, sendo utilizada no Prontuário Terapêutico e no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. Neste caso, existem 20 grupos consoante a finalidade terapêutica. No Despacho n.º 4742/2014, de 2 de abril é possível encontrar a correspondência com a classificação ATC [50].

Quanto à classificação por forma farmacêutica, como o próprio nome indica, os fármacos são agrupados de acordo com as formas farmacêuticas existentes, que podem ser sólidas (comprimido, supositório, pó), líquidas (solução, xarope, suspensão), semissólidas (pomadas, cremes, pastas) ou gases.

4. Aprovisionamento e Armazenamento

O aprovisionamento de uma farmácia deve ser regular e planeado, de forma a suprir as necessidades dos doentes de forma imediata e a garantir a sustentabilidade do serviço, evitando, no entanto, existências até ao termo do prazo de validade, para que não exista desperdício [44]. Para isso, é necessário que exista uma correta gestão de stocks, que está diretamente relacionada com diversos fatores como o tipo de público-alvo, hábitos de prescrição dos médicos daquela zona e sazonalidade.

Foi nesta etapa que iniciei o estágio, tendo começado por rececionar as encomendas e arrumar os produtos. A receção permitiu que me familiarizasse com os diversos medicamentos e produtos, incluindo indicações terapêuticas, nomes comerciais e classificação quanto à dispensa. Já o facto de ter armazenado os produtos fez com que se tornasse mais fácil encontrá-los, mais tarde, durante o atendimento.

4.1. Seleção de Fornecedores

A seleção dos fornecedores é feita tendo em conta diversos fatores, desde fatores financeiros, como os preços praticados e descontos aplicados, a outros fatores, como a rapidez nas entregas, facilidade na resolução de problemas, cumprimento de prazos, variedade de produtos comercializados e a qualidade do serviço de forma geral.

Os principais fornecedores da FHP são a Plural - Cooperativa Farmacêutica e a Alliance Healthcare. Ambos os fornecedores fazem duas entregas por dia, nos dias úteis e sábados, uma logo de manhã, e outra a meio da tarde; aos domingos e feriados não fazem entregas.

No entanto, alguns produtos, como de dermocosmética, suplementos alimentares, de ortopedia, ou até alguns MNSRM, são encomendados diretamente ao laboratório ou empresa.

4.2. Encomendas

A principal forma de realizar encomendas é através da encomenda diária que é gerada automaticamente pelo Sifarma, consoante os stocks mínimos e máximos fixados na ficha do produto. Ou seja, quando se vende um determinado produto e este atinge o stock mínimo é proposto pelo programa que se encomende o mesmo em quantidade que permita atingir o stock máximo. Com base neste princípio, as propostas de encomendas são geradas, sendo necessário conferi-las, efetuando as devidas alterações, e aprová-las. Na FHP estas encomendas são realizadas duas vezes por dia, uma antes da pausa para almoço (13h) e outra perto da hora de fecho (20h).

Para além desta forma, é ainda possível realizar encomendas instantâneas que são efetuadas principalmente durante o atendimento, através do Sifarma, quando o utente necessita de um produto que não existe em stock ou que não existe em quantidade suficiente. Neste caso, é necessário informar o utente de quando chegará a encomenda, dado que existem produtos que não têm disponibilidade imediata e, por isso, poderão demorar mais tempo que o habitual.

Quando uma farmácia não dispõe de stock de um dado medicamento é também possível adquiri-lo excecionalmente através da “via verde do medicamento”, caso este faça parte da lista de medicamentos abrangidos. Este é um projeto do Infarmed que visa que os utentes consigam ter acesso a medicamentos que se encontram em rutura de stock. No entanto, só é possível realizar mediante a leitura do número de prescrição de uma receita que contenha o medicamento.

É também possível fazer pedidos através de contacto telefónico com os fornecedores, ou por compra direta ao laboratório.

Ao longo do meu período de estágio tive a oportunidade de realizar por diversas vezes encomendas diárias e instantâneas de forma autónoma. Quanto às restantes formas, não realizei diretamente, mas acompanhei a equipa na sua realização.

4.2.1. Receção de Encomendas

As encomendas dos fornecedores habituais chegam à FHP em contentores de plástico, acompanhadas da respetiva fatura. Nesta fatura deve constar o número da mesma, os produtos que foram enviados, incluindo o seu código nacional do produto (CNP), a quantidade fornecida e os preços. Caso não tenha sido possível fornecer determinados produtos, por exemplo, em caso de se encontrarem esgotados, estes vêm discriminados no final da fatura.

Os medicamentos que necessitam de refrigeração são acondicionados em caixas térmicas, dentro dos contentores, para que a temperatura se mantenha baixa. Estes produtos são imediatamente guardados no frigorífico, numa prateleira destinada a medicamentos que ainda não foram rececionados.

A receção propriamente dita é realizada com recurso ao Sifarma. No separador da receção de encomendas seleccionando a encomenda através do número de guia. Algumas encomendas poderão não ter número de guia, por exemplo, no caso de ter sido realizada via telefone ou diretamente ao laboratório. Nestes casos é necessário criar a encomenda manualmente antes de efetuar a sua receção.

Depois de seleccionada a encomenda, introduzimos o número de fatura, o valor total, o número de embalagens, e, se aplicável, o valor *Fee* (apenas nas encomendas da Alliance Healthcare).

De seguida, é necessário ler os códigos dos produtos, de preferência através do código QR, ou quando não é possível, pelo CNP. Ao mesmo tempo, é necessário verificar a validade inscrita na caixa e se esta está de acordo com a que se encontra no sistema. Caso se trate de um produto com stock zero, a validade deve corresponder à que se encontra na caixa a rececionar. Porém, caso exista stock na farmácia do mesmo produto, apenas se altera a validade caso esta seja mais curta. No caso dos produtos do protocolo da diabetes, como as tiras de controlo de glicemia e lancetas, a validade registada deve ser 3 meses inferior àquela que é apresentada na cartonagem.

Para além disso, é também preciso verificar o Preço de Venda ao Público (PVP) que se encontra marcado no produto, no caso de MSRM e dispositivos médicos com comparticipação. Durante o estágio verifiquei por diversas vezes alterações no PVP dos medicamentos. Nestes casos, se não houvesse stock o PVP era imediatamente alterado, contudo, caso o medicamento se encontrasse em stock era necessário verificar qual era o PVP do mesmo, pois se fosse diferente, o medicamento a rececionar tinha de ser marcado com uma etiqueta de novo PVP. Desta forma, os produtos com o PVP antigo deveriam ser vendidos primeiro e só depois é que se alterava para o novo PVP no sistema.

Durante este processo é também essencial verificar o estado da embalagem, garantindo que não se encontra danificada.

Depois de verificados estes parâmetros, os produtos são colocados num carrinho, consoante o stock do sistema, existindo uma prateleira para os stocks 0, 1, 2 ou mais de 2. Assim, quando se procede à arrumação consegue-se perceber se o stock do sistema se encontra correto. Os produtos que tiverem stocks negativos são colocados de parte, pois correspondem a reservas pagas.

Depois de lidos todos os produtos, verifica-se se o número de embalagens rececionadas corresponde ao número faturado e procede-se à confirmação dos preços de venda à farmácia, bem como os descontos aplicados. São ainda ajustadas as margens dos MNSRM e outros produtos de saúde, como será referido no seguinte tópico.

Para terminar, os produtos que não foram rececionados são enviados para o outro armazenista e no caso de existirem medicamentos estupefacientes e psicotrópicos é necessário registar o número da fatura. Após terminar, as etiquetas são impressas para marcar o preço dos produtos sem preço impresso na caixa (PIC).

No final, a fatura é assinada pelo elemento que a rececionou e arquivada na devida gaveta.

4.2.2. Marcação de Preços e Margens Legais de Comercialização

Ao contrário dos MSRM e dispositivos médicos com comparticipação que os PVP se encontram impressos na caixa, no caso dos MNSRM e outros produtos de saúde, os preços são estabelecidos pela farmácia.

As margens de lucro diferem consoante o tipo de produto e o IVA aplicável. O preço final tem sempre por base o preço de custo para a farmácia, e, portanto, sempre que se receciona um produto que sofreu alteração de preço de custo é necessário recalcular o PVP. Caso seja um produto que a farmácia tenha em stock é necessário remarcar-lo com o novo preço.

4.2.3. Devoluções

Após a receção, existem alguns motivos que podem levar à devolução de um produto, por exemplo, o prazo de validade reduzido, embalagem incompleta ou danificada, produto incorreto, ou se tiver sido pedido por engano. Estes tipos de devoluções têm um prazo para serem feitas após a entrega.

No entanto, existem devoluções que podem ser feitas após este prazo, como acontece quando existe a retirada um lote do mercado, um produto vai ser descontinuado ou o prazo de validade está perto de expirar.

Para realizar a devolução, recorre-se mais uma vez ao Sifarma, sendo necessário indicar o fornecedor, o produto a devolver, bem como o motivo da devolução, número da fatura, lote, prazo de validade e preço de custo. Desta forma, é emitida uma nota de devolução em triplicado, que tem de ser carimbada e assinada, sendo que uma fica na farmácia e as restantes seguem junto com o produto.

Quando as devoluções são aceites é possível realizar troca do produto, caso a embalagem esteja danificada, por exemplo, ou pode ser emitida uma nota de crédito com o valor a devolver. Se por outro lado, não for aceite o produto é enviado novamente para a farmácia.

Durante o estágio tive oportunidade de realizar diversas devoluções, sendo os motivos mais comuns, o prazo de validade curto, embalagem danificada e erros no pedido. Apesar de não ser tão comum, também realizei uma devolução devido à retirada de um determinado lote do mercado.

4.3. Armazenamento

Após a receção, os produtos têm de ser acondicionados nos respetivos locais para que sejam facilmente encontrados durante o atendimento.

A maioria dos MSRM, nas formas farmacêuticas comprimidos, cápsulas e adesivos transdérmicos, são acondicionados em gavetas deslizantes por ordem alfabética, no entanto, são também acondicionados nestas gavetas alguns MNSRM. Para além da arrumação geral por ordem alfabética, nas gavetas também existem as seguintes divisões: Suplementos Alimentares, Ampolas, Carteiras, Antibióticos (exceto os que sejam na forma de comprimidos), Bombas e medicamentos para inalação, Colírios e Pomadas oftálmicas, Xaropes, Uso Externo, Supositórios, Injetáveis e Soros.

Ao lado das gavetas deslizantes, temos armários, onde nas prateleiras são dispostos diversos produtos, como infusões, suplementos alimentares, produtos de dermocosmética, dispositivos médicos, leites em pó, produtos dietéticos para alimentação especial e fraldas. Para além das prateleiras, nestes armários existem gavetas mais pequenas que as referidas anteriormente, onde são acondicionados os produtos da seguinte forma: Gotas e Soluções Orais, Gotas e Soluções Nasais/Auriculares, Colutórios, Medicamentos de Uso Veterinário, Seringas e Diabetes (onde são colocadas a tiras de medição de glicemia, lancetas e agulhas para as canetas).

Existe ainda um armário deslizante onde são arrumados os medicamentos que pelas suas dimensões ou elevado stock não podem ficar nas gavetas. Para além disso, tal como referido anteriormente, os medicamentos que necessitam de refrigeração são colocados no frigorífico e no local de atendimento ao público, existem também diversos lineares, gavetas e uma gôndola onde são colocados os mais variados produtos.

Como durante a receção os produtos são separados num carrinho consoante o seu stock, quando se procede ao armazenamento, verifica-se se o stock está correto, através da prateleira do carrinho em que se encontra. Caso seja detetado algum erro, o CNP é apontado numa folha para que se proceda à correção.

Na FHP, os produtos são sempre arrumados de acordo com a data de validade, ou seja, segundo o princípio FEFO, "*first expire, first out*", de forma a garantir que os que têm um prazo de validade mais curto são dispensados primeiro.

Os medicamentos reservados, devem ser guardados nas gavetas para o efeito, consoante já se encontrem pagos ou não.

4.4. Controlo de Prazos de Validade

Como durante a receção, apenas são alterados prazos de validade caso o stock seja zero ou caso a validade seja inferior à registada no sistema, é necessário que seja efetuado um acerto confirmando as validades de alguns produtos mensalmente. Este controlo é efetuado no fim de cada mês, através de uma lista aleatória que pode abranger qualquer produto que esteja em stock na farmácia e para além de se corrigir o prazo de validade, também se verifica se o stock está correto.

Para além disso, no final de cada mês é também emitida uma listagem dos produtos que, no sistema, o prazo de validade irá terminar no final do mês seguinte. Efetua-se uma verificação e caso os produtos estejam realmente com o prazo a expirar são retirados do local onde estão armazenados, para serem devolvidos, se possível; se a data de validade estiver incorreta, procede-se ao seu acerto. Durante o estágio pude auxiliar nesta tarefa, algumas vezes.

4.5 Controlo de Temperatura e Humidade

Na FHP existem 3 termohigrómetros que registam os valores de temperatura e humidade em 3 zonas distintas: na zona de atendimento, no armazém e no frigorífico. Idealmente, na zona de atendimento e armazém, os valores de temperatura devem ser inferiores a 25°C e a humidade sempre inferior a 60%, já no frigorífico, a temperatura deve estar compreendida entre os 2°C e 8°C.

Semanalmente, os valores registados são descarregados no computador, sendo necessário verificar que os estes se encontram dentro do normal. Os termohigrómetros são calibrados periodicamente de forma a garantir a veracidade dos resultados obtidos.

5. Interação Farmacêutico – Utente – Medicamento

O farmacêutico, como profissional de saúde, deve primar pela saúde e bem-estar dos utentes, desempenhando um papel fundamental para o correto uso do medicamento e garantindo que a população usufrui ao máximo do benefício dos medicamentos [44]. Assim, é essencial que tenha conhecimentos científicos sempre atualizados, sendo a formação contínua uma obrigação. Contudo, é também necessário que apresente qualidades como o respeito, empatia e compreensão.

No contexto de farmácia comunitária, principalmente quando há grande diversidade de clientes, torna-se crucial adaptar o discurso a cada um deles, tendo em conta fatores como a idade e o nível de escolaridade, que vão influenciar diretamente a forma como as informações são percebidas. É de máxima importância que o utente saia da farmácia tendo compreendido toda a informação relevante relativa ao medicamento, tal como, a posologia, a via de administração ou condições especiais de armazenamento. Para auxiliar a correta passagem de informação podemos recorrer a etiquetas, inclusive com pictogramas no caso de pessoas que não consigam ler. Quando se referem os efeitos adversos dos medicamentos é necessário ter especial atenção para não alarmar o doente e não comprometer a adesão à terapêutica, principalmente se forem efeitos raros.

Desta forma, é importante entender que a comunicação que o farmacêutico estabelece com os utentes é capaz de influenciar as decisões dos mesmos, ao nível da saúde, e por isso, os farmacêuticos devem promover um estilo de vida saudável, o correto uso do medicamento e a prevenção de doenças.

5.1. Farmacovigilância

A farmacovigilância tem como objetivo melhorar a segurança dos medicamentos através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos (RAM) [51].

Qualquer RAM pode e deve ser notificada, quer por profissionais de saúde, como pelos utentes, por via online, ou em papel. A notificação deve ser realizada o mais rápido possível, e com o máximo de informação de forma a facilitar a avaliação da mesma.

É dever da farmácia colaborar com o Infarmed e notificar as situações que tenha conhecimento, contribuindo assim para um uso mais seguro do medicamento. Apesar de entender a importância da identificação de RAM e de ter conhecimento de como realizar a notificação da mesma, durante o estágio não contactei com nenhum caso que pudesse notificar.

5.2. VALORMED

A VALORMED trata-se de uma sociedade sem fins lucrativos que é responsável pela gestão dos resíduos de medicamentos e embalagens fora de uso [52]. Para isso, são disponibilizados contentores de cartão onde os utentes podem colocar, por exemplo, os medicamentos que passaram de validade ou já não vão usar, as cartonagens dos medicamentos e os folhetos informativos.

Quando estes contentores atingem a capacidade máxima são fechados e é utilizado o programa Sifarma para que seja feita a sua recolha. Insere-se o lote e o número de série, e é selecionado um

dos armazenistas. Assim, é criada uma guia que deve ser colocada no contentor e rubricada. O contentor irá ser recolhido quando o fornecedor fizer a entrega das encomendas.

Esta iniciativa acaba por ter um grande impacto quer a nível ambiental, já que este tipo de resíduos é bastante prejudicial, quer a nível da saúde da população que, por vezes, acumula a medicação que já está fora de uso e utiliza-a para automedicação indevida.

Na FHP existem dois contentores, um na zona de atendimento e outro na zona onde se realiza a PIM. Pude reparar que os utentes conhecem esta iniciativa e há uma grande adesão por parte da população, tendo recebido várias vezes produtos para colocar no contentor da VALORMED.

5.3. Preparação Individualizada da Medicação

De acordo com a Norma Geral de Preparação Individualizada da Medicação da Ordem dos Farmacêuticos, a PIM define-se como o “serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, (...) tendo por objetivo auxiliar o utente na correta administração dos medicamentos e promover uma melhor adesão à terapêutica” [53].

Este serviço tem principal relevância para doentes polimedicados e com esquemas terapêuticos complexos, principalmente idosos, que têm também mais dificuldade em gerir a medicação.

Na FHP, a PIM é realizada tanto para os utentes de um lar próximo, como para utentes da farmácia que necessitem do serviço. No decorrer do estágio, elaborei a preparação da medicação para os utentes que não pertenciam ao lar.

A preparação é feita semanalmente e os medicamentos são organizados num sistema de reacondicionamento do tipo blister, com as diferentes tomas do dia. Normalmente, os medicamentos são retirados do seu acondicionamento primário, salvo algumas exceções, como no caso de medicamentos higroscópicos, medicamentos sensíveis à luz ou quando a substância ativa é instável.

Cada PIM é identificada com o nome do utente a quem se destina, período de utilização da mesma e data de preparação. No seu interior encontra-se ainda o mapa terapêutico do utente, que é particularmente útil em caso de hospitalização, dado que fica facilmente perceptível a sua medicação habitual (Anexo I).

Para garantir a inexistência de erros de preparação, é feita dupla verificação. Para além disso, é feito o registo da quantidade disponível de cada medicamento para cada utente, que permite perceber se foi usada a quantidade correta e também controlar os medicamentos que vão faltar na semana seguinte.

6. Dispensa de Medicamentos

Uma das principais funções dos farmacêuticos comunitários é a dispensa de medicamentos aos utentes e define-se, segundo as Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, como “o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos 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” [44].

Apesar de ser uma tarefa realizada inúmeras vezes ao longo do dia de um farmacêutico é importante que perceber que se trata de um ato de grande responsabilidade, sendo fundamental garantir que a posologia e a forma farmacêutica são adequadas, o utente percebeu as instruções de utilização, não existem interações entre medicamentos, são evitadas reações adversas e os tratamentos desnecessários são minimizados [44].

Desde o início do estágio pude observar o funcionamento do atendimento ao público, sendo que comecei a realizar atendimentos, ainda que com supervisão, no primeiro mês. Com o decorrer do estágio, fiquei mais autónoma nesta tarefa, apesar de, por vezes, ser necessário esclarecer dúvidas que surgiam no decorrer do atendimento com a equipa da FHP, que esteve sempre muito disponível para me auxiliar.

6.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, MSRM são todos aqueles que “possam constituir um risco para a saúde do doente mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica”; “possam constituir um risco para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam”; “contenham substâncias cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar” ou caso se destinem a ser administrados por via parentérica. Estes medicamentos só podem, portanto, ser dispensados mediante a apresentação de uma prescrição médica válida [45].

Ao longo do estágio dispensei inúmeros MSRM, e, sem dúvida, que representam a maioria das dispensas que realizei. Procurei sempre perceber junto do doente se era a primeira vez que ia tomar a medicação que estava prescrita, ou se já estava a fazê-la há mais tempo.

Caso já estivesse a tomar era necessário ter o cuidado de verificar qual o laboratório que o utente tinha optado, que era possível ver através do histórico de compras da farmácia, ou caso não tivesse levantado na FHP, através de diálogo com o utente. Nesta situação, era ainda necessário também perceber se a pessoa estava a cumprir a posologia e reforçar a importância da adesão à terapêutica.

Por outro lado, se fosse uma situação de primeira toma era necessário explicar a posologia e garantir que o utente tinha entendido a necessidade daquele medicamento. Para além disso, questionava o utente relativamente à preferência por marca ou genérico, e caso este optasse por

um medicamento genérico, era necessário informar os laboratórios disponíveis e o respetivo preço. Segundo o Regime jurídico dos medicamentos de uso humano, as farmácias devem ter disponíveis pelo menos 3 medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, entre os 5 com preço mais baixo, devendo dispensar o de menor preço, salvo se a escolha do utente for outra [45].

6.1.1. Prescrições Médicas

A prescrição médica pode ser de dois tipos, manual ou eletrónica, sendo que a eletrónica poderá ser materializada ou desmaterializada (Receita Sem Papel) [54]. Regra geral, a prescrição deve ser eletrónica desmaterializada, existem, contudo, situações que podem justificar excecionalmente a prescrição manual, como falência do sistema informático, indisponibilidade da prescrição através de dispositivos móveis ou caso o utente não consiga receber a prescrição desmaterializada ou forma de a materializar [55].

Independentemente do tipo de receita, esta deve ter a seguinte informação: número da receita, local de prescrição, identificação do médico e do utente, entidade financeira responsável, data, participações especiais e identificação do medicamento. A prescrição de um medicamento tem de incluir a denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, quantidade e posologia. Excecionalmente, a prescrição poderá ser feita através da denominação comercial ou marca, caso não exista medicamento genérico participado ou só exista de marca, se houver justificação técnica do prescriptor quanto à insuscetibilidade de substituição do medicamento prescrito, por exemplo, em medicamentos de margem terapêutica estreita ou suspeita fundada de reação adversa a outro medicamento com aquela substância ativa [55].

Nas prescrições eletrónicas, o acesso à receita, no Sifarma, acaba por ser mais fácil e quase automático, e conseqüentemente mais rápido e até mais seguro, dado que nas prescrições manuais a letra do médico pode gerar dúvidas quanto ao que foi escrito, e outra vantagem das receitas sem papel é o facto de o utente não ter de levar toda a medicação prescrita de uma vez, como acontece nas receitas manuais. Para além disso, as prescrições manuais exigem uma avaliação especialmente rigorosa da autenticidade e validade da receita, sendo ainda necessário guardá-la para quando se processar o receituário, como será referido posteriormente. Durante o estágio consegui contactar com ambos os tipos de prescrição, ainda que as receitas manuais fossem muito mais raras.

6.1.2. Regimes de Participação

A legislação atual permite realizar participação de medicamentos através do regime geral e o regime especial. Quando se trata do regime geral de participação, o Estado é responsável pelo pagamento de uma percentagem do PVP, que pode variar entre 90% e 15%, consoante o escalão, que é definido tendo em conta a classificação farmacoterapêutica [54].

O regime especial de comparticipação é representado pelas letras “R” e “O”, sendo a letra “R” para utentes pensionistas abrangidos pelo regime especial de comparticipação e a letra “O” para utentes abrangidos por outro regime especial de comparticipação identificado por menção ao respetivo diploma legal, como acontece para determinadas patologias como a psoríase, a doença de alzheimer ou o lúpus [54].

Existem também alguns protocolos especiais como a comparticipação de produtos destinados ao autocontrolo da diabetes mellitus, produtos dietéticos com carácter terapêutico, câmaras expansoras, dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados, com incontinência ou retenção urinária. Destes, os que mais surgiram durante os atendimentos foram os produtos para autocontrolo da diabetes mellitus como as tiras-teste para determinação de glicemia, que têm uma comparticipação de 85% sob o PVP, e também as agulhas, seringas e lancetas que são comparticipadas em 100% [54].

Os medicamentos manipulados podem ser comparticipados em 30%, desde que constem no anexo da Portaria n.º 160/2023 de 12 de junho e a prescrição cumpra as condições referidas no mesmo documento, como o facto de serem prescritos via eletrónica e não poder haver menção a marcas de medicamentos ou produtos de saúde [56].

Para além da comparticipação dada pelo Estado, existem regimes de complementaridade através de organismos como Serviço de Assistência Médico-Social (SAMS) do Sindicato dos Bancários, Multicare e EDP-Sãvida. Nestes casos, é importante que o utente apresente o documento que comprove com o nome e número de beneficiário.

Outro caso é a comparticipação realizada pelos laboratórios do próprio medicamento, como acontece com o medicamento Betmiga[®] (mirabegron).

6.2. Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Os medicamentos classificados como estupefacientes ou psicotrópicos, que se encontram nas tabelas I a II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro e no artigo 86º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, não podem ser prescritos numa receita materializada ou manual onde constem outros medicamentos ou produtos de saúde [55].

Para além disso, estes medicamentos requerem que durante a dispensa se registre informações do doente, como o nome, data de nascimento, morada e número e validade do cartão de cidadão, o número de prescrição, a identificação da farmácia e a identificação do medicamento. Caso o medicamento não seja adquirido pelo utente será necessário também registar os dados do adquirente [55].

No final do atendimento, é emitido um documento com os dados relativos à dispensa que é arquivado no local devido, sendo que tem de ser mantido na farmácia durante 3 anos [55].

6.3. Dispensa de Medicamentos Provenientes da Farmácia Hospitalar – Dispensa de Proximidade

A dispensa em proximidade consiste na dispensa em farmácia comunitária de medicamentos de uso exclusivo hospitalar e outros, dispensados em regime de ambulatório pela Farmácia Hospitalar. Esta medida permite minimizar os constrangimentos económicos e de mobilidade dos utentes, que podem condicionar a adesão à terapêutica por falta de acessibilidade ao medicamento [57].

Portanto, caso se verifique uma situação clínica estável e houver comportamentos de adesão à terapêutica, será então possível ao utente escolher a farmácia comunitária onde quer levantar a medicação. Os medicamentos são depois enviados pelo hospital para a farmácia e assim que são rececionados, a pessoa é notificada pelo farmacêutico para que os possa ir levantar.

No estágio consegui acompanhar algumas vezes este processo de dispensa, no qual era necessário introduzir os dados do utente, data de dispensa, designação e quantidade do medicamento e dados do farmacêutico que efetua a dispensa. No final, é necessário que o utente assine em como recebeu aquela medicação.

6.4. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Os medicamentos podem ser classificados quanto à dispensa em MSRM e MNSRM, sendo que nos MNSRM se incluem os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF). Por apenas estarem disponíveis em farmácias, a dispensa de MNSRM-EF encontra-se sob responsabilidade da intervenção farmacêutica de acordo com os protocolos de dispensa publicados [58].

Todos os medicamentos que não satisfazem nenhum dos critérios para serem considerados sujeitos a receita médica, são, portanto MNSRM, apesar de também poderem ser recomendados pelo médico. Normalmente, estes medicamentos não são comparticipados e podem ser adquiridos noutros locais para além das farmácias, como em parafarmácias.

Contudo, apesar de serem medicamentos que não obrigam à apresentação de receita, continuam a ser medicamentos que apresentam efeitos adversos e contraindicações, e, portanto, o

aconselhamento profissional é de extrema importância, tendo o farmacêutico um papel fundamental na dispensa destes produtos.

7. Automedicação

Segundo o Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto, a automedicação é definida como a utilização de MNSRM com a finalidade de aliviar e tratar queixas de saúde passageiras e sem gravidade, sem recomendação médica. Este mesmo Despacho apresenta a lista de situações passíveis de automedicação [59].

Atualmente, devido ao fácil acesso a informação de saúde e medicamentos por parte dos consumidores, a automedicação sem aconselhamento farmacêutico é uma prática cada vez mais comum. Contudo, nem sempre esta informação é suficiente ou adequada, o que pode acarretar alguns riscos, que podem incluir o simples facto de não tratar o problema, ou algo mais grave como reações adversas, interações medicamentosas, resistências (que se aplica principalmente no caso dos antibióticos) e, para além disso, pode ainda aliviar os sintomas, sem tratar a causa do problema, que pode levar ao seu agravamento. Por isso, é importante que nestas situações os utentes se dirijam à farmácia para que seja feito o devido aconselhamento, que vai permitir um uso racional do medicamento.

Assim, o farmacêutico é responsável por avaliar cada caso de forma a perceber as situações que são necessários cuidados médicos, e, portanto, devem ser encaminhadas; as que são passíveis de automedicação, e pode então realizar-se o aconselhamento de um MNSRM; e aquelas que será suficiente apenas medidas não farmacológicas.

No caso de ser recomendado um MNSRM devem ser dadas todas as indicações necessárias para o correto uso do mesmo, tais como, posologia, via de administração e precauções de utilização, assim como ter em atenção possíveis patologias e medicação que podem impossibilitar o uso daquele medicamento.

Durante o estágio os problemas de saúde que talvez mais surgiram ao balcão e nos quais tive oportunidade de aconselhar MNSRM, foram dor de garganta, diarreia, obstipação, micoses interdigitais e herpes labial. Nestes casos, procurei sempre avaliar a severidade e duração das queixas, outros tratamentos já realizados na tentativa da sua resolução e problemas de saúde pré-existentes, bem como, realizar o correto aconselhamento para o uso dos medicamentos.

8. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde

Para além de medicamentos, a FHP oferece uma grande variedade de outros produtos de saúde, que apesar de serem produtos que podem ser adquiridos noutros espaços, o aconselhamento farmacêutico acaba por ser uma mais-valia, assim, é importante que se conheça os produtos disponíveis na farmácia.

8.1. Produtos de Dermofarmácia e Cosmética

De acordo com o Regulamento nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009, um produto cosmético é “qualquer substância destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano, como epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais” [60].

Tendo em conta esta definição, a FHP tem disponíveis diversos cosméticos que se encontram expostos consoante a marca e a indicação. Os produtos destinados à pele, que foram os que mais me foram solicitados, como hidratantes, produtos de limpeza e protetores solares, têm diversas gamas de forma a dar resposta às necessidades de cada pessoa, havendo, por isso, produtos para os vários tipos pele - oleosa, seca, mista, atópica, sensível, com tendência acneica, pele do bebé – e para várias preocupações – rugas, manchas, desidratação, estrias, vermelhidão, acne. Para além dos produtos mencionados, existem ainda desodorizantes/antitranspirantes, perfumes, batons, produtos de higiene íntima, higiene oral e para cuidado capilar.

Durante o estágio os produtos que mais aconselhei foram cremes e sérums antirrugas, limpeza e hidratação para peles acneicas, cremes antiestrias para grávidas, produtos de higiene íntima e com o aproximar do verão, aumentou também a procura de protetores solares.

Caso clínico

Como caso particular de um aconselhamento que realizei de produtos dermocosméticos, tive o caso de uma senhora que se dirigiu à farmácia à procura de um produto para o filho adolescente que apresentava “pontos negros” no nariz.

Os comedões abertos, comumente designados por “pontos negros”, são lesões não inflamatórias que resultam da abertura do folículo piloso, com oxidação de lípidos e deposição de melanina e surgem frequentemente no nariz e centro do rosto. A implementação de uma rotina com produtos adequados, pode, portanto, ajudar a eliminar os lípidos e impurezas depositados na pele e impedir a sua acumulação nos folículos [61].

Neste sentido, recomendei os produtos da ISDIN® da gama Acniben, uma gama pensada precisamente para peles com tendência acneica na adolescência. Um dos produtos foi a Espuma de Limpeza Purificante, para primeira etapa da rotina, e expliquei que o produto se destinava à limpeza da pele, e, portanto, era para ser utilizado após humedecer o rosto e enxaguado no final. Para o segundo passo da rotina, aconselhei o Gel-Creme Controlo do Brilho e Borbulhas, que por conter niacinamida ajuda no controlo da oleosidade e devido à presença de ácido hialorónico permite também a hidratação, que é bastante importante independentemente do tipo de pele. Recomendei que fizesse esta rotina de manhã e à noite.

8.2. Dispositivos Médicos

Os dispositivos médicos, tal como os medicamentos, têm como propósito prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença, contudo, diferem no facto de o principal efeito pretendido no corpo humano não ser alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos [62].

Consoante os potenciais riscos decorrentes da utilização do dispositivo médico, estes dividem-se em 4 classes: Classe I (baixo risco), Classe IIa (baixo médio risco), Classe IIb (alto médio risco) e Classe III (alto risco). Para além disso, os dispositivos médicos devem ter a marcação CE de modo legível [63], [64].

No decorrer do estágio os que mais dispensei foram materiais de penso, testes de gravidez, tiras para controlo da glicemia, termómetros, seringas, soro fisiológico e alguns produtos Apoteca Natura que pela forma de ação, são considerados dispositivos médicos, como o xarope para a tosse, a solução para higiene nasal e as pastilhas para a dor de garganta.

8.3. Alimentos Dietéticos Destinados a Fins Medicinais Específicos

Os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos têm como objetivo a suplementação ou substituição da dieta, de forma a fornecer os nutrientes essenciais à vida. Estes têm uma especial importância para crianças, idosos com doenças crónicas e pessoas em recuperação ou que sofram de doenças graves [65].

8.3.1. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial

A alimentação especial destina-se a pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais ou cujo processo de metabolismo se encontra alterado, necessitando destes produtos para satisfazer necessidades nutricionais [66].

Apesar de nunca ter dispensado nenhum destes produtos, encontravam-se disponíveis na FHP, por exemplo, espessantes (para doentes com disfagia), pós ou soluções hiperproteicos e hipercalóricos e papas.

8.3.2. Produtos Dietéticos para Populações Infantis

Apesar de o aleitamento materno ser a melhor opção para fornecer nutrientes, existem situações em que as mães não podem ou optam por não amamentar, sendo necessário recorrer a fórmulas infantis para substituir o leite materno. Para os bebés até seis meses, as fórmulas para lactentes são os únicos produtos aceites como fonte única de alimentação, para além do leite materno. A partir dos seis meses, existem fórmulas de transição que permitem complementar a alimentação. As fórmulas podem ainda ser adaptadas a necessidades especiais, como intolerâncias e alergias alimentares, cólicas, obstipação [67].

Para além de fórmulas de leite, enquadram-se nestes produtos, por exemplo, as papas, purés de fruta e alimentos lácteos.

A FHP dispõe de uma pequena gama destes produtos e pode dispensar, ainda que poucas vezes, fórmulas de leite infantil. Neste âmbito, o farmacêutico deve garantir que o produto é adequado às necessidades e idade do bebé e explicar o modo de preparação e conservação do mesmo.

8.4. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário

Um medicamento veterinário é uma substância ou associação de substâncias que possui propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais, ou se destina a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas ao exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, também pode ser utilizado para fazer um diagnóstico médico ou realização de eutanásia, em animais [68].

Por sua vez, um produto de uso veterinário não possui indicações terapêuticas ou profiláticas, destinando-se aos animais, para promoção do seu bem-estar e higiene, podendo coadjuvar tratamentos; ou ao ambiente que os rodeia [69].

A FHP tem diversos produtos e medicamentos de uso veterinário, sendo os antiparasitários, tanto internos, como externos, os mais frequentemente pedidos. No caso dos internos, é importante perguntar qual a espécie do animal e o seu peso. Nos antiparasitários externos, por se encontrarem disponíveis em diversas apresentações, é necessário também perceber a preferência do cliente, se pipeta, comprimidos, coleira ou spray. Para além destes, encontram-se ainda disponíveis vacinas, anticoncepcionais, complementos alimentares, produtos para higiene, entre outros. Tive ainda a oportunidade de dispensar medicamentos normalmente de uso humano, sob prescrição médica veterinária.

8.5. Suplementos Alimentares e Fitoterapia

Os suplementos alimentares “são géneros alimentícios que se destinam a complementar ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico” [70]. Durante o estágio pude reparar que os utentes procuram muitas vezes suplementos alimentares, sendo que os multivitamínicos, tónicos cerebrais para aumento da concentração e memória, suplementos de magnésio e suplementos para ossos e articulações são os mais adquiridos.

Quanto aos fitoterápicos, que são produtos à base de plantas, a FHP oferece uma vasta gama, principalmente através das Arkocápsulas que oferecem resposta a diversas necessidades, como reforço imunitário, conforto urinário, energia e vitalidade, resistência emocional e bem-estar circulatório. Para além disso, existem ainda algumas infusões disponíveis.

Na dispensa destes produtos é essencial questionar se existem patologias ou medicação que faça habitualmente, de forma a evitar interações ou reações adversas.

Caso clínico

Durante o estágio percebi que existe uma grande procura por fitoterapia/suplementos alimentares com o intuito de ajudar a adormecer, exemplo disso, foi um senhor na casa dos 30 anos, que se dirigiu à farmácia e explicou que ultimamente tinha dificuldade em adormecer e acordava várias vezes durante a noite, estando associado ao facto de se encontrar mais ansioso.

Questionei o senhor se tinha alguma doença ou fazia alguma medicação, para que não houvesse interações, e se já tinha experimentado algum produto para esse efeito, para perceber se tinha existido alguma reação adversa, bem como receber algum *feedback* do efeito de um produto que pudesse já ter experimentado, ao que este respondeu que não.

Desta forma, optei por aconselhar o suplemento alimentar ArkoSono[®] Forte 8h, que é à base de melatonina, extratos de plantas e vitamina B6. O comprimido é constituído por uma dupla camada que permite que haja libertação imediata de uma maior dose de melatonina, passiflora e valeriana, que permitem que adormeça mais rápido; mas que ao longo da noite continua a libertar melatonina e extratos de papoila da califórnia, o que conduz à diminuição dos despertares noturnos. Expliquei que deveria tomar um comprimido 1 hora antes de se deitar, com um grande copo de água.

Uma vantagem dos suplementos alimentares e fitoterápicos relativamente aos medicamentos com o mesmo objetivo terapêutico é que não causam habituação nem sonolência ao acordar ou ao longo do dia.

9. Preparação de Medicamentos

9.1. Medicamentos Manipulados

Segundo a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, entende-se por medicamento manipulado “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” [71].

Atualmente, a preparação de medicamentos manipulados é cada vez menos frequente devido à grande oferta que a indústria farmacêutica já dispõe. Contudo, existem situações que requerem a sua preparação tais como, preparações para uso pediátrico que necessitam de ajuste de dosagem ou preparações de aplicação tópica que não existem comercializadas.

Assim, durante o estágio tive a oportunidade de realizar a preparação de uma Pomada de Ácido Salicílico a 5% (Anexo II), que havia sido prescrita pelo médico para o tratamento da psoríase. Para esta preparação, recorri à ficha de preparação que consta no Formulário Galénico Português, e pude realizar o preenchimento a ficha, o procedimento e o rótulo. O cálculo do preço foi realizado recorrendo a uma folha de cálculo disponibilizada pela ANFOnline.

Posteriormente, arqueei a ficha de preparação numa capa destinada a esse efeito, que compila todos os medicamentos manipulados já preparados na farmácia.

Para além disso, registei ainda o ácido salicílico como matéria-prima. Para isso, preenchi uma folha com as informações relativas ao mesmo, tais como, fornecedor, número da fatura, lote, quantidade recebida, validade, entre outras. Esta folha foi também arquivada, de forma a manter os dados relativos à sua abertura, aquisição e quantidade disponível (Anexo III).

9.2 Preparações Extemporâneas

Preparações extemporâneas são pós ou grânulos que por serem instáveis na água é necessário que a adição desta seja feita apenas no momento antes da administração. Desta forma, os medicamentos apresentam uma maior estabilidade, e conseqüentemente, um prazo de validade também maior.

Ao longo do estágio, reconstituí alguns antibióticos no momento da dispensa tais como Betamox[®] Plus 400, Zithromax[®] e Cipamox[®]. Para tal, depois de agitar o frasco de forma a soltar o pó, adicionava a quantidade de água purificada indicada pelo fabricante e agitava vigorosamente até à homogeneização da mistura.

No momento da dispensa, deve haver o cuidado de informar o utente quanto às condições de armazenamento, prazo de validade após reconstituição, posologia e também o facto de ser necessário agitar a suspensão antes de cada administração.

10. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia

10.1. Medição de Pressão Arterial

A medição da Pressão Arterial (PA) é um serviço bastante requisitado pelos utentes da FHP e de elevada importância já que permite controlar e detetar hipertensão arterial (HTA), uma doença crónica e com graves consequências quando não tratada, como acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca e perda da visão [72]. Na FHP realiza-se através de um tensiómetro digital que inclui um sistema de deteção de fibrilhação auricular e que realiza 3 medições, apresentando no fim uma média dos valores de PA sistólica (PAS), PA diastólica (PAD) e frequência cardíaca.

Para a realização da medição o utente é convidado a sentar-se por alguns minutos, e de seguida, é importante lembrar que deve manter as costas apoiadas na cadeira e não deve cruzar os membros, sendo também importante que não fale durante a medição. No fim, os valores devem ser registados e deve-se informar o resultado, bem como a sua interpretação, que deve ser feita segundo a classificação da tabela 3. Contudo, é necessário ter em conta que um resultado elevado isolado não é diagnóstico de HTA. Caso os valores estejam permanentemente elevados, o utente deve ser referenciado ao médico de forma a rever a terapêutica instituída ou para diagnóstico da doença. É ainda importante verificar se existe adesão à terapêutica, nos casos em que haja diagnóstico prévio e ressaltar as medidas não farmacológicas como a redução do consumo do sal, prática de exercício físico, cessação tabágica e restrição do consumo de álcool.

Tabela 3 – Classificação da PA em adultos segundo a DGS (Direção-Geral da Saúde) [73].

Valores (mmHg)	Classificação
PAS <120 e PAD <80	Ótima
PAS 120-129 e/ou PAD 80-84	Normal
PAS 130-139 e/ou PAD 85-89	Normal Alta
PAS 130-139 e/ou PAD 85-89	HTA Grau I
PAS 160-179 e/ou PAD 100-109	HTA Grau II
PAS ≥180 e/ou PAD ≥110	HTA Grau III
PAS ≥140 e PAD <90	HTA sistólica isolada

Este foi um serviço que tive oportunidade de realizar diversas vezes, ao longo do estágio, tendo verificado que são várias as razões que levam as pessoas a efetuar a medição da PA, seja por mera curiosidade, para verificar o sucesso da terapêutica já estabelecida ou também por recomendação do médico devido a valores elevados registados na consulta.

10.2. Medição de Parâmetros Bioquímicos

Na FHP é possível realizar a medição de parâmetros bioquímicos como colesterol (total, LDL e HDL), triglicéridos, hemoglobina glicada A1c (HbA1c), glicemia capilar e ácido úrico.

As determinações da glicemia capilar e do ácido úrico são realizadas através de um medidor (Wellion LUNA Trio) que permite a medição de glicose, colesterol total e ácido úrico, consoante a tira de teste que se coloque.

Para a determinação do colesterol e triglicéridos é realizado o teste de perfil lipídico recorrendo ao aparelho Cobas b 101 (Roche®, Suíça). Este mesmo aparelho mede também a hemoglobina glicada, sendo, no entanto, realizado um teste diferente. Dependendo do teste a realizar, os discos onde são colocadas as amostras de sangue têm cores diferentes de forma a evitar erros.

O procedimento a realizar é muito semelhante para todos os casos, o utente deve efetuar a higienização das mãos, de seguida, deve-se escolher o dedo do qual se vai colher a amostra, massajar ligeiramente e efetuar a desinfeção com álcool deixando que este evapore totalmente. De seguida, com uma lanceta efetua-se a punção e recolhe-se a amostra de sangue para a tira ou disco, conforme o teste. No fim, é importante ceder uma compressa ao doente para colocar no local da punção e informar o doente dos resultados.

Em relação à determinação do colesterol e triglicéridos, esta tem elevada importância para a deteção e controlo de dislipidemias, sendo que para a sua realização a pessoa deve estar em jejum. Os valores alvo para estes parâmetros encontram-se, em seguida, na tabela 4. Quando os níveis estão elevados, há um maior risco de doenças cardiovasculares e, portanto, devem existir alterações no estilo de vida, tais como cessação tabágica, alterações na dieta (que deve ser pobre em gorduras e rica em legumes, verduras e frutas), prática de exercício físico (30 a 60 minutos, pelo menos 4 dias por semana), restrição do consumo de álcool e manutenção do peso normal. Nestes casos, deve haver também acompanhamento médico, e quando as medidas não farmacológicas não forem suficientes, deve recorrer-se a um regime terapêutico.

Tabela 4 – Valores alvo para colesterol e triglicérides, segundo a DGS [74].

	Valores alvo
Colesterol Total	Quando baixo risco cardiovascular: < 190 mg/dL
Colesterol LDL	Quando baixo risco cardiovascular: < 115 mg/dL
Colesterol HDL	Homens: > 40 mg/dL Mulheres: > 45 mg/dL
Triglicérides	< 150 mg/dL

Quanto à glicemia capilar, a medição deve ser efetuada idealmente em jejum, apesar de também ser possível realizar a medição pós-prandial, sendo importante saber qual é a situação em cada medição dado que altera os valores de referência. Em jejum, valores entre 70 e 100 mg/dL são considerados normais e duas horas após a refeição os valores devem estar inferiores a 140 mg/dL [75].

Por sua vez, na determinação hemoglobina glicada não é necessário estar em jejum, sendo que esta medição permite avaliar o nível de glicose média nos últimos meses. Neste caso, valores até 6,5% são considerados normais, contudo, é também possível convertê-los para Glicemia Média Estimada (GME) através da fórmula: $GME (mg/dL) = 28,7 \times HbA1c (\%) - 46,7$. Porém, para facilitar no momento do aconselhamento, a FHP dispunha de uma tabela já com os valores convertidos [76].

Ambos os parâmetros são úteis no controlo e diagnóstico de diabetes mellitus, que quando não controlada origina complicações graves. Por isso, aquando da realização do teste é essencial questionar o utente se tem diagnóstico prévio e, em caso afirmativo, a terapêutica instituída para o controlo, bem como se está a cumprir o esquema posológico.

No que diz respeito à determinação do ácido úrico, foi a única que não realizei durante o meu estágio. Ainda assim, reconheço a sua importância para detetar ou controlar a hiperuricemia, e consequentemente, as suas complicações como gota e insuficiência renal. Os valores de ácido úrico no sangue devem encontrar-se abaixo dos 6,8 mg/dL, dado que, quando é ultrapassada esta concentração aumenta o risco de cristalização [77].

No aconselhamento farmacêutico de doentes com gota, é relevante referir que está recomendada uma dieta restrita em purinas, já que o ácido úrico deriva do metabolismo das mesmas, o que inclui carnes gordas, vísceras, charcutaria, conservas de peixe, marisco, café, chocolate e álcool. É também benéfica a ingestão de 2 a 3 litros de água por dia. O tratamento farmacológico é feito muitas vezes com colquicina, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e hipouricemiantes, como o alopurinol. Durante as crises agudas a aplicação de gelo é bastante efetiva [77].

10.3. Medição do Peso, Altura e IMC

O serviço de medição do peso e altura é efetuado através de uma balança automática, que após a medição dos parâmetros realiza o cálculo do IMC. Desta forma, o utente pode realizá-lo de forma autónoma, apesar de também poder solicitar a ajuda de um profissional de saúde da FHP caso tenha alguma dúvida na utilização do equipamento ou na interpretação dos resultados.

O IMC é um indicador que permite detetar obesidade e magreza extrema, através de uma fórmula que relaciona o peso e a altura (Kg/m^2). Os valores de referência são apresentados na tabela 5. Caso os valores se encontrem fora do considerado normal, deve-se aconselhar o utente a seguir um estilo de vida mais saudável, através da realização de exercício físico e de uma alimentação equilibrada.

Tabela 5 – Classificação do peso segundo a OMS a partir do IMC [78].

IMC	Classificação
< 18,5	Abaixo do peso normal
18,5 – 24,9	Peso normal
25,0 – 29,9	Excesso de peso
30,0 – 34,9	Obesidade grau I
35,0 – 39,9	Obesidade grau II
> 40	Obesidade grau III

10.4. Testes Rápidos

Na FHP é também possível realizar alguns testes rápidos como por exemplo, para deteção de *Helicobacter Pylori*, *Streptococcus A*, SARS-CoV-2 e Influenza A/B, infeção urinária e teste de gravidez. No entanto, é importante referir que estes não servem de diagnóstico, mas sim apenas de despiste, sendo que caso o farmacêutico verifique algum resultado anormal ou que necessite de avaliação médica, deve encaminhar o doente, para que o médico proceda à sua avaliação e instaure o respetivo tratamento, se necessário.

Caso clínico

De todos os testes acima referidos, tive a oportunidade de realizar o teste de despiste de infeção urinária, dado que era uma queixa bastante frequente na farmácia. Para a realização do teste era apenas necessário mergulhar uma tira de teste na urina, que preferencialmente, deveria ser a primeira do dia. Este teste rápido permite avaliar diversos parâmetros da urina, como leucócitos, nitritos, sangue, pH, corpos cetónicos e proteínas, consoante as cores que surgem na tira é possível analisar se estão normais ou alterados.

No caso em específico que realizei, a senhora apresentava diversos sintomas que indicavam tratar-se de uma infecção urinária, tais como disúria, urgência em urinar e urina turva. Pelo que lhe foi sugerida a realização do teste, no qual vários parâmetros surgiram alterados, inclusive leucócitos, nitritos e sangue. Desta forma, a utente foi aconselhada a dirigir-se ao médico para confirmar o resultado e proceder ao tratamento. Para além disso, foi explicado que era essencial a ingestão de água e não reter muito tempo a urina, já que podia agravar os sintomas.

Dado que a senhora referiu que já não era a primeira vez que apresentava sintomas de infecção urinária, foi-lhe também apresentado um suplemento alimentar à base de arando vermelho que favorece o bem-estar e normal funcionamento das vias urinárias, e, portanto, podia evitar a repetição das infeções, após realizado o tratamento recomendado pelo médico.

11. Contabilidade e Gestão

11.1. Receituário

No início de cada mês, é necessário enviar as prescrições materializadas, do mês anterior, às entidades responsáveis pela comparticipação das mesmas, de forma a receber o montante que é participado.

Primeiro, no momento da dispensa, é necessário conferir que a receita está válida. Utilizando o exemplo mais comum, as receitas manuais comparticipadas pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), verifica-se sempre que estão presentes: o nome do utente, o número de beneficiário, no caso dos pensionistas é necessário que esteja identificada pela letra R ou que tenha uma vinheta de cor verde, estar presente a vinheta e assinatura do médico prescriptor, justificação para a prescrição manual, as rasuras devem ser assinadas pelo médico e data da prescrição. É ainda necessário garantir a receita se encontra dentro do prazo de validade. Após a dispensa, é impresso no verso desta o documento de faturação, que inclui o número do lote e série que são atribuídos de forma sequencial, consoante o plano de comparticipação.

As receitas devem ainda estar carimbadas e assinadas pela farmácia e pelo doente, sendo necessário garantir que os medicamentos dispensados correspondem aos que se encontram na receita.

Ao longo do mês, as receitas são agrupadas por lotes, sendo cada lote composto por até 30 receitas. No último dia do mês, procede-se ao fecho dos mesmos, no Sifarma, e são emitidos os verbetes de lotes, a relação resumo de lotes, as faturas e a guia de transporte para os CTT. O verbete de lote é carimbado e anexado ao respetivo lote de receitas, o resumo sistematiza os lotes de cada organismo e a guia de transporte é necessária dado que o envio se faz através dos CTT.

No caso das receitas que são compartilhadas por outra entidade diferente do SNS, tal como seguros de saúde e entidades bancárias, estas são separadas e enviadas para a ANF que envia posteriormente para a entidade em questão.

Caso alguma receita apresente erros, esta é devolvida à farmácia para que o possa corrigir, caso não seja possível, a farmácia perde o reembolso.

Para as receitas eletrônicas, este processo é mais fácil, existindo um único lote eletrônico que é fechado automaticamente no último dia do mês e são enviadas automaticamente, através do Sifarma.

Durante o estágio pude realizar a conferência das receitas e acompanhar o processo de organização do receituário para posterior envio.

11.2. Documentos Contabilísticos

Na gestão de uma farmácia é essencial ter presente a definição de alguns documentos contabilísticos, como os enunciados em seguida.

A guia de remessa é um documento que é necessário estar presente quando existe transporte de qualquer tipo de mercadorias, neste caso, os medicamentos e produtos de saúde. Este documento deve acompanhá-los até ao momento da descarga na farmácia e tem que obrigatoriamente conter certos dados, como o número de identificação fiscal e morada, tanto do remetente como do destinatário e a designação dos produtos fornecidos, incluindo a sua quantidade e preço.

A fatura é o documento emitido sempre que há aquisição de um produto sujeito a IVA e é um comprovativo que o produto foi vendido ou o serviço foi prestado, portanto, este documento é emitido pela farmácia quando vende produtos aos utentes e emitido para a farmácia quando esta adquire produtos para o seu stock. Por outro lado, o recibo certifica que o pagamento foi realizado.

Quanto à nota de devolução, é o documento emitido quando se procede a uma devolução a um fornecedor. Por sua vez, a nota de crédito é gerada quando o fornecedor aceita a devolução, de forma a regularizar o valor em dívida.

12. Outras Atividades

12.1. Formações

Sendo a formação contínua uma obrigação dos farmacêuticos, durante o meu período de estágio tive a oportunidade de realizar diversas formações, tanto presenciais, na FHP, como *online*.

As formações presenciais foram dadas pelas próprias marcas com o intuito de dar a conhecer os produtos, para que a equipa pudesse realizar um melhor aconselhamento dos mesmos. Dentro destas, passo a enumerar algumas:

- Formação sobre Arkocápsulas, que consistem em suplementos alimentares à base de plantas que dão resposta aos mais diversos problemas, por exemplo, o gengibre para os enjoos, a passiflora para os despertares noturnos e a uva-ursina para auxílio do tratamento de infeções urinárias.
- Formação do grupo Raul Vieira que apresentou medicamentos homeopáticos, como Luffeel[®] (para as alergias), Euphorbium[®] (para a sinusite) e Oculoheel[®] (colírio para a secura ocular).
- Formação do grupo Moreno, que deu a conhecer diversos produtos, como Benergina[®] (pomada para picadas e queimaduras), Evacol[®] (picossulfato de sódio - laxante de contacto em gotas orais) e Toloxim[®] (mebendazol para parasitas intestinais).
- Formação Apoteca Natura e Aboca, na qual apresentaram produtos naturais como o NeoFitoroid pomada (para aliviar dor e prurido provocado por hemorroidas), Arnica D+ fast gel (para alívio da tensão muscular) e Sollievo (para obstipação).
- Formação da marca D'Aveia[®] na qual foi dada a conhecer toda a gama de produtos dermocosméticos, como produtos para bebé, cuidado íntimo, champôs e hidratantes.

Os *webinar* que assisti *online* eram promovidos principalmente pela Escola de Pós-Graduação em Gestão e Saúde, mas também pela Apoteca Natura e Mais Farmácia e tinham como principal objetivo aprofundar conhecimentos em determinados temas, apesar de em alguns também haver apresentação de produtos específicos. Nas formações online posso destacar algumas temáticas como: dispositivos inalatórios, infeções urinárias, dor crónica, otite, qualidade do sono, suplementos alimentares e contraceção hormonal combinada.

Estas formações foram essenciais tanto para aumentar os meus conhecimentos, como para melhorar o aconselhamento prestado.

12.2. Apoteca Natura

A FHP faz parte da rede de farmácias Apoteca Natura, que oferece uma vasta gama de produtos naturais para tratamento e prevenção de diversas doenças. Para além disso, promove a realização de rastreios e campanhas de sensibilização que são de grande importância .

No meu estágio pude contactar e aconselhar diversos produtos Apoteca Natura, assim como, participar em formações realizadas para a apresentação dos mesmos. Para além disso, participei também no rastreio cardiovascular dinamizado por esta rede, durante o mês de maio, que permitia perceber o risco de AVC e eventos cardiovasculares nos próximos 10 anos, através da identificação de possíveis fatores de risco (tabaco, diabetes, hipercolesterolemia, hipertensão, excesso de peso e sedentarismo). Este risco era obtido recorrendo a um questionário sobre estilo de vida e a medição de parâmetros como a pressão arterial, valores de colesterol e glicemia, IMC e perímetro abdominal. Esta campanha tinha como público-alvo os utentes acima de 40 anos, sendo que o principal objetivo era consciencializar as pessoas para os seus fatores de risco, mas também encaminhar para o médico as situações que necessitassem de intervenção.

13. Considerações Finais

O estágio curricular foi o culminar de 5 anos de muita aprendizagem e trabalho, no qual pude pôr em prática tudo o que aprendi, mas principalmente adquirir novos conhecimentos daquilo que é realmente ser um farmacêutico comunitário.

O farmacêutico é um profissional de saúde no qual é depositada muita confiança por parte da população, sendo que muitas vezes é o primeiro a quem recorrem antes de se dirigirem ao médico. Em farmácia comunitária, por existir um grande contacto com as mais diversas pessoas, é essencial que para além de conhecimentos científicos haja uma adaptação de linguagem e muita empatia.

Sem dúvida que estas 20 semanas de estágio foram muito importantes para o meu futuro enquanto farmacêutica e estou profundamente grata a toda a equipa da FHP por toda a paciência, disponibilidade e simpatia.

Fontes bibliográficas

- [1] B. M. Koeppen and B. A. Stanton, “Physiology of Body Fluids,” *Ren. Physiol.*, pp. 1–14, Jan. 2013, doi: 10.1016/B978-0-323-08691-2.00001-6.
- [2] E. S. Debnam, “Osmolarity and partitioning of fluids,” *Surg.*, vol. 26, no. 3, pp. 81–85, Mar. 2008, doi: 10.1016/J.MPSUR.2008.02.005.
- [3] P. Constable, K. Hinchcliff, S. Done, and W. Grünberg, “Disturbances of Free Water, Electrolytes, Acid-Base Balance, and Oncotic Pressure,” *Vet. Med.*, pp. 138–139, 2017, doi: 10.1016/B978-0-7020-5246-0.00005-X.
- [4] L. Spencer Lima, “Propriedades coligativas,” *Rev. Ciência Elem.*, vol. 2, 2014. Disponível em: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3044x.image.r=raoult.f176.langFR>, (Acedido a 17 de agosto de 2023)
- [5] “Fluid Physiology: 2.3 Osmolality and Tonicity.” https://www.anaesthesiamcq.com/FluidBook/fl2_3.php (Acedido a 17 de agosto de 2023).
- [6] M. C. Larkins and A. Thombare, “Osmometer,” *StatPearls*, Dec. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589659/> (Acedido a 17 de agosto de 2023).
- [7] Infarmed, “2.2.35 Osmolalidade,” in *Farmacopeia Portuguesa 9.0*, IX Edição., Lisboa, 2009, p. 64,65.
- [8] P. Vujovic, M. Chirillo, and D. U. Silverthorn, “Learning (by) osmosis: an approach to teaching osmolarity and tonicity,” *Adv. Physiol. Educ.*, vol. 42, no. 4, pp. 626–635, 2018, doi: 10.1152/ADVAN.00094.2018.
- [9] Advanced Instruments, “Freezing Point Depression Theory.” <https://www.aicompanies.com/education-training/osmolality/theory-of-freezing-point-depression/> (Acedido a 23 de agosto de 2023).
- [10] UNFPA, “SAFE LUBRICANTS FOR ALL - Procurement specifications for lubricants used with male and female condoms,” 2022. <https://www.unfpa.org/publications/safe-lubricants-all-procurement-specifications-lubricants-used-male-and-female-condoms> (Acedido a 29 de agosto de 2023).
- [11] T. E. Sweeney and C. A. Beuchat, “Limitations of methods of osmometry: measuring the osmolality of biological fluids,” *Am. J. Physiol.*, vol. 264, no. 3 Pt 2, 1993, doi: 10.1152/AJPREGU.1993.264.3.R469.
- [12] K. A. Maldonado and S. S. Mohiuddin, “Biochemistry, Hypertonicity,” *StatPearls*, Aug.

2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541095/> (Acedido a 24 de agosto de 2023).

- [13] V. Gómez Flores, A. Martínez-Martínez, J. A. Roacho Pérez, J. A. Bezada, F. S. Aguirre-Tostado, and P. E. G. Casillas, “Biointeraction of Erythrocyte Ghost Membranes with Gold Nanoparticles Fluorescents,” *Materials (Basel)*, vol. 14, no. 21, Nov. 2021, doi: 10.3390/MA14216390.
- [14] C. M. Baumgarten and J. J. Feher, “Osmosis and the Regulation of Cell Volume,” *Cell Physiol. Source B*, pp. 180–211, Jan. 1995, doi: 10.1016/B978-0-12-656970-4.50021-X.
- [15] S. C. Allen, I. C. Balfour, and C. C. Wise, “The red cell osmometer. A useful inaccuracy in measurement of mean corpuscular volume in hyperosmolar states.,” *J. Clin. Pathol.*, vol. 33, no. 5, p. 430, 1980, doi: 10.1136/JCP.33.5.430.
- [16] J. das Neves, R. Palmeira-de-Oliveira, A. Palmeira-de-Oliveira, F. Rodrigues, and B. Sarmiento, “Vaginal Mucosa and Drug Delivery,” in *Mucoadhesive Materials and Drug Delivery Systems*, V. V. Khutoryanskiy, Ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014, pp. 99–132.
- [17] C. E. Kennedy, P. T. Yeh, J. Li, L. Gonsalves, and M. Narasimhan, “Lubricants for the promotion of sexual health and well-being: a systematic review,” *Sex. Reprod. Heal. Matters*, vol. 29, no. 3, 2022, doi: 10.1080/26410397.2022.2044198.
- [18] E. Adriaens and J. P. Remon, “Mucosal irritation potential of personal lubricants relates to product osmolality as detected by the slug mucosal irritation assay,” *Sex. Transm. Dis.*, vol. 35, no. 5, pp. 512–516, May 2008, doi: 10.1097/OLQ.0B013E3181644669.
- [19] E. J. Fuchs *et al.*, “Hyperosmolar sexual lubricant causes epithelial damage in the distal colon: potential implication for HIV transmission,” *J. Infect. Dis.*, vol. 195, no. 5, pp. 703–710, Mar. 2007, doi: 10.1086/511279.
- [20] World Health Organization, “Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: WHO/UNFPA/FHI360: advisory note,” 2012. <https://iris.who.int/handle/10665/76580?&locale-attribute=pt> (Acedido a 25 de agosto de 2023).
- [21] A. R. Cunha, R. M. Machado, A. Palmeira-de-Oliveira, J. Martinez-de-Oliveira, J. Das Neves, and R. Palmeira-de-Oliveira, “Characterization of Commercially Available Vaginal Lubricants: A Safety Perspective,” *Pharm. 2014, Vol. 6, Pages 530-542*, vol. 6, no. 3, pp. 530–542, Sep. 2014, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS6030530.
- [22] S. Ayehunie, Y. Y. Wang, T. Landry, S. Bogojevic, and R. A. Cone, “Hyperosmolal vaginal lubricants markedly reduce epithelial barrier properties in a three-dimensional vaginal

- epithelium model,” *Toxicol. reports*, vol. 5, pp. 134–140, 2017, doi: 10.1016/J.TOXREP.2017.12.011.
- [23] L. Anderson, S. E. M. Lewis, and N. McClure, “The effects of coital lubricants on sperm motility in vitro,” *Hum. Reprod.*, vol. 13, no. 12, pp. 3351–3356, 1998, doi: 10.1093/HUMREP/13.12.3351.
- [24] R. S. Sandhu, T. H. Wong, C. A. Kling, and K. R. Chohan, “In vitro effects of coital lubricants and synthetic and natural oils on sperm motility,” *Fertil. Steril.*, vol. 101, no. 4, pp. 941–944, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.024.
- [25] S. C. Mackenzie and S. A. Gellatly Id, “Vaginal lubricants in the couple trying-to-conceive: Assessing healthcare professional recommendations and effect on in vitro sperm function,” 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0209950.
- [26] United States Food and Drug Administration, “Product classification: lubricant, personal, gamete, fertilization, and embryo compatible.,” 2017. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpdc/classification.cfm?id=peb> (Acedido a 6 de outubro de 2023).
- [27] D. Tien *et al.*, “In vitro and in vivo characterization of a potential universal placebo designed for use in vaginal microbicide clinical trials,” *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 21, no. 10, pp. 845–853, Oct. 2005, doi: 10.1089/AID.2005.21.845.
- [28] E. M. Wilkinson, P. Łaniewski, M. M. Herbst-Kralovetz, and R. M. Brotman, “Personal and Clinical Vaginal Lubricants: Impact on Local Vaginal Microenvironment and Implications for Epithelial Cell Host Response and Barrier Function,” *J. Infect. Dis.*, vol. 220, no. 12, pp. 2009–2018, Nov. 2019, doi: 10.1093/INFDIS/JIZ412.
- [29] World Health Organization, “WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen,” 2010. <https://www.who.int/docs/default-source/reproductive-health/srhr-documents/infertility/examination-and-processing-of-human-semen-5ed-eng.pdf> (Acedido a 5 de outubro de 2023).
- [30] R. M. Machado, A. Palmeira-de-Oliveira, J. Martinez-de-Oliveira, and R. Palmeira-de-Oliveira, “Vaginal semisolid products: Technological performance considering physiologic parameters,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 109, pp. 556–568, Nov. 2017, doi: 10.1016/J.EJPS.2017.09.009.
- [31] E. Adriaens and J. P. Remon, “Mucosal irritation potential of personal lubricants relates to product osmolality as detected by the slug mucosal irritation assay,” *Sex. Transm. Dis.*, vol. 35, no. 5, pp. 512–516, 2008, doi: 10.1097/OLQ.0bo13e3181644669.
- [32] A. W. Jay and S. Rowlands, “The stages of osmotic haemolysis,” *J. Physiol.*, vol. 252, no.

- 3, pp. 817–832, Nov. 1975, doi: 10.1113/JPHYSIOL.1975.SP011172.
- [33] L. C. Sharkey and E. N. Burton, “Alterations in the Erythron,” in *Large Animal Internal Medicine*, Sixth Edit., B. Smith, D. Metre, and N. Pusterla, Eds. Mosby, 2020, pp. 424–428.e1.
- [34] G. Benga, “Comparative studies of water permeability of red blood cells from humans and over 30 animal species: an overview of 20 years of collaboration with Philip Kuchel,” *Eur. Biophys. J.*, vol. 42, no. 1, pp. 33–46, 2013, doi: 10.1007/S00249-012-0868-7.
- [35] L. Liu *et al.*, “Erythrocyte permeability to urea and water: comparative study in rodents, ruminants, carnivores, humans, and birds,” *J. Comp. Physiol. B.*, vol. 181, no. 1, pp. 65–72, Jan. 2011, doi: 10.1007/S00360-010-0515-5.
- [36] E. Campos, T. F. Moura, A. Oliva, P. Leandro, and G. Soveral, “Lack of Aquaporin 3 in bovine erythrocyte membranes correlates with low glycerol permeation,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 408, no. 3, pp. 477–481, May 2011, doi: 10.1016/J.BBRC.2011.04.057.
- [37] J. W. Harvey, “Evaluation of Erythrocytes,” *Vet. Hematol.*, pp. 49–121, Jan. 2012, doi: 10.1016/B978-1-4377-0173-9.00004-X.
- [38] F. Lang, E. Lang, and M. Fller, “Physiology and pathophysiology of eryptosis,” *Transfus. Med. Hemother.*, vol. 39, no. 5, pp. 308–314, Oct. 2012, doi: 10.1159/000342534.
- [39] L. Repsold and A. M. Joubert, “Eryptosis: An Erythrocyte’s Suicidal Type of Cell Death,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/9405617.
- [40] L. K. Goodhead and F. M. MacMillan, “Measuring osmosis and hemolysis of red blood cells,” *Adv. Physiol. Educ.*, vol. 41, no. 2, pp. 298–305, 2017, doi: 10.1152/advan.00083.2016.
- [41] “Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto | DR.”
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148> (Acedido a 17 de junho de 2023).
- [42] “Deliberação n.º 1500/2004, de 29 de dezembro | DR.”
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/deliberacao/1500-2004-3185393> (Acedido a 18 de junho de 2023).
- [43] “Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro | DR.”
<https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/portaria/2012-167808470> (Acedido a 18 de junho de 2023).

- [44] Ordem dos Farmacêuticos, “Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária.” https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf (Acedido a 24 de junho de 2023).
- [45] “Regime jurídico dos medicamentos de uso humano | DR.” <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/decreto-lei/2006-34530575> (Acedido a 24 de junho de 2023).
- [46] Farmácias Portuguesas, “Medicamentos Psicotrópicos.” <https://www.farmaciasportuguesas.pt/blog/medicamentos-psicotropicos> (Acedido a 24 de junho de 2023).
- [47] Dicionário Infopédia de Termos Médicos, “Estupefaciente.” <https://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/estupefaciente> (Acedido a 24 de junho de 2023).
- [48] Infarmed, “Psicotrópicos e Estupefacientes.” https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf (Acedido a 24 de junho de 2023).
- [49] World Health Organization, “Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification.” <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification> (Acedido a 25 de junho de 2023).
- [50] “Despacho n.º 4742/2014, de 2 de abril | DR.” <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/4742-2014-25681511> (Acedido a 25 de junho de 2023).
- [51] Infarmed, “Farmacovigilância.” <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia> (Acedido a 27 de junho de 2023).
- [52] Valormed, “Quem somos - Valormed Institucional.” <https://valormed.pt/quem-somos/> (Acedido a 27 de junho de 2023).
- [53] Ordem dos Farmacêuticos, “Norma Geral - Preparação Individualizada da Medicação.” https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_o_o_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf (Acedido a 21 de maio de 2023).
- [54] Infarmed, “Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde .” https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispenza/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790 (Acedido a 28 de junho de 2023).

- [55] “Regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e obrigações de informação a prestar aos utentes | DR.” <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/portaria/2015-74448401> (Acedido a 28 de junho de 2023).
- [56] “Portaria n.º 160/2023, de 12 de junho | DR.” <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/160-2023-214252944> (Acedido a 26 de junho de 2023).
- [57] Ordem dos Farmacêuticos, “Norma Geral - Dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade.” https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2023/_www/consulta_publica/marco_2023/00_nge_00_001_01_norma_dispensa_proximidade_consulta_publica_vf.pdf (Acedido a 26 de junho de 2023).
- [58] Infarmed, “Questões Frequentes sobre Medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia.” https://www.infarmed.pt/documents/15786/2013278/Questões+frequentes+MNSRM_EF.pdf/a3bc886b-3e13-40e6-97ee-8c7ac6689d28 (Acedido a 4 de julho de 2023).
- [59] “Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto | DR.” <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/17690-2007-3189825> (Acedido a 30 de junho de 2023).
- [60] “Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009.” <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex%3A32009R1223> (Acedido a 17 de julho de 2023).
- [61] A. P. Mendes, “Acne - Tratamento Atual,” *Boletim do CIM - Ordem dos Farmacêuticos*, 2019. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_out_dez2019_14049509285e3da4342125c.pdf (Acedido a 8 de agosto de 2023).
- [62] Infarmed, “Dispositivos médicos.” <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos> (Acedido a 18 de julho de 2023).
- [63] “Decreto-Lei n.º 145/2009 | DR.” <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/decreto-lei/2009-34519175> (Acedido a 25 de julho de 2023).
- [64] Infarmed, “Dispositivos médicos na farmácia.” https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia (Acedido a 25 de julho de 2023).
- [65] Associação Nacional da Indústria de Alimentação Infantil e Nutrição Entérica e


- Parentérica, “Alimentos destinados a fins medicinais específicos.”
<https://www.anid.pt/produtos/alimentos-destinados-a-fins-medicinais-especificos>
(Acedido a 25 de julho de 2023).
- [66] DGAV, “Alimentos para Grupos Específicos.”
<https://www.dgav.pt/faq/conteudo/alimentacao/alimentacao-humana/seguranca-alimentos/alimentos-para-grupos-especificos/> (Acedido a 25 de julho de 2023).
- [67] Associação Nacional da Indústria de Alimentação Infantil e Nutrição Entérica e Parentérica, “Fórmulas para lactentes e fórmulas de transição.”
<https://www.anid.pt/produtos/formulas-para-lactentes-e-formulas-de-transicao>
(Acedido a 25 de julho de 2023).
- [68] DGAV, “Medicamentos Veterinários .”
<https://www.dgav.pt/medicamentos/conteudo/medicamentos-veterinarios/> (Acedido a 26 de julho de 2023).
- [69] DGAV, “Produtos de Uso Veterinário.”
<https://www.dgav.pt/medicamentos/conteudo/produtos-de-uso-veterinario/> (Acedido a 26 de julho de 2023).
- [70] DGAV, “Suplementos Alimentares.” <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>
(Acedido a 26 de julho de 2023).
- [71] “Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho | DR.”
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/594-2004-261875> (Acedido a 30 de junho de 2023).
- [72] SNS 24, “Hipertensão arterial.” <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#o-que-e-a-hipertensao-arterial> (Acedido a 4 de agosto de 2023).
- [73] DGS, “Norma da Direção-Geral da Saúde - Hipertensão Arterial: definição e classificação.” https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/hipertensao-arterial_definicao-e-classificacao.pdf (Acedido a 4 de agosto de 2023).
- [74] DGS, “Norma da Direção-Geral da Saúde: Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto.” <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/abordagem-terapeutica-das-dislipidemias-no-adulto.pdf> (Acedido a 4 de agosto de 2023).
- [75] Farmácias Portuguesas, “Diabetes: valores de glicemia.”
<https://www.farmaciasportuguesas.pt/blog/diabetes-valores-glicemia>. (Acedido a 4 de

agosto de 2023).

- [76] DGS, “Norma da Direção-Geral da Saúde: Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c.” <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/prescricao-e-determinacao-da-hemoglobina-glicada-a1c.pdf> (Acedido a 4 de agosto de 2023).
- [77] C. Miguel and M. J. Mediavilla, “Abordagem actual da gota,” *Acta Med. Port.*, vol. 24, pp. 791–798, 2011.
- [78] World Health Organization, “A healthy lifestyle - WHO recommendations.” <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations> (Acedido a 2 de agosto de 2023).

Anexos

Anexo I – Preparação Individualizada da Medicação


Farmácia Henriques Pereira
 Estrada Nacional 109, número 167, Fracção A, 3640-045 Carvão
 Tel. 234788033

NOME	18 MAIO 2023												24 MAIO 2023					31 MAIO 2023					7 JUNHO 2023													
	Q1	J	PA	A	I	JA	D	QF	Q1	J	PA	A	I	JA	D	QF	Q1	J	PA	A	I	JA	D	QF	Q1	J	PA	A	I	JA	D	QF				
Candesartan+HCTZ 16+12,5mg			X					102		X					95		X					85		X												
Lercanidipina 10mg			X		X			55		X		X			41		X		X			27		X		X										
Vipodomex 850/12,5mg			X		X			28		X		X			14		X		X			0	56	X		X										
Dol-U-Ron F 500+30mg			X		X			23		X		X			9		X		X			15		X		X										
Capilarona 75mg			X		X			46		X		X			31		X		X			74		X		X										
Xarelto 20mg			X					16		X					9		X					2	28	X												
Folifer (B)			X					23		X					16		X					9		X												
Atorvastatina 20mg					X			10				X			3				X			24				X										
TOTALS	0	5	2	0	5	0		0	5	2	0	5	0		0	5	2	0	5	0		0	5	2	0	5	0									
CONFIRMAÇÃO	0	5	2	0	5	0		0	5	2	0	5	0		0	5	2	0	5	0																
ASSINATURA OPERADOR	[Redacted]																																			
ASSINATURA SUPERVISOR	[Redacted]																																			
DATA ENTREGA	18.05.2023							26 MAIO 2023							03 JUNHO 2023																					
ASSINATURA UTENTE																																				

Figura 14 – Folha de registo de medicamentos da PIM.

**Farmácia Henriques Pereira**Estrada Nacional 109, número 167, Fregção A, 3840-041 Calvão
Tel: 234785038

NOME	[REDACTED]	Data: 18/05/2023
Nº UTENTE		
CONTACTO		

NOME	JEIUM	PEQUENO-ALMOÇO	ALMOÇO	LANCHE	JANTAR	DEITAR
Candesertan+HCTZ 16+12,5		1				
Lercanidipina 10mg		1			1	
Vipdomet 850/12,5mg		1			1	
Dol-U-Ron F 500+30mg		1			1	
Capilarema 75mg		1			1	
Xareito 20mg			1			
Folifer			1			
Atorvastatina 20mg					1	

OUTROS MEDICAMENTOS:

Figura 15 – Mapa terapêutico para elaboração da PIM.

Anexo II – Preparação de Medicamento Manipulado



Figura 17 – Fotografias da preparação da Pomada de Ácido Salicílico a 5%.

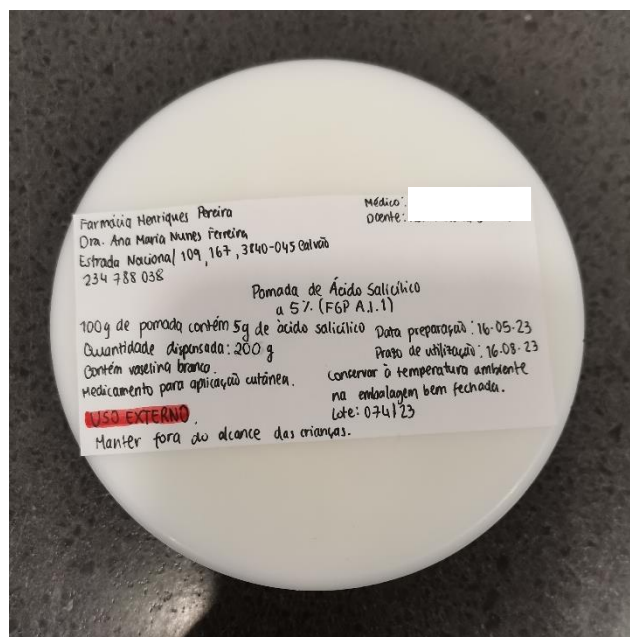


Figura 18 – Rótulo da Pomada de Ácido Salicílico a 5%.

