



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

**Otimização da Fase Oleosa de Nanoemulsões de
Fenitoína
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação**

Diana Rita Martins Peixoto

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos

Covilhã, outubro 2017

Agradecimentos

Depois de todos estes anos chega ao fim um grande caminho de aprendizagem e descoberta tanto a nível profissional como pessoal.

Em primeiro lugar quero agradecer às pessoas que me ajudaram na realização desta investigação, professora doutora Adriana Santos que foi incansável e permitiu que este trabalho pudesse ser concluído e ao professor doutor Marco Reis da Universidade de Coimbra que auxiliou no desenho e interpretação do modelo experimental, o meu sincero agradecimento.

Seguidamente à minha família. À minha mãe que é a luz que me guia nesta vida, a mulher mais guerreira, amiga e compreensiva que eu conheço, o meu apoio sempre e para sempre e o modelo que eu pretendo seguir. Um dia sonho ser um bocadinho da mulher que a minha mãe é.

Ao meu padrinho que sempre foi como um pai para mim, sem a ajuda dele nunca teria sido possível realizar o sonho de ter um curso superior e dizer “sou farmacêutica”.

Aos meus avós que me educaram e deram ensinamentos que nunca poderei retribuir, agora é a minha vez de cuidar de vocês.

Aos meus tios e primos que sempre me ajudaram em tudo o que era preciso.

Por fim ao meu pai, a minha estrela pessoal, a voz que oiço sempre que preciso e que me garante que vai ficar tudo bem, mesmo quando nada parece correr bem e a vontade de desistir quase vence. A luta continua por ti, que nunca me abandonas e sabes sempre o que penso e sinto.

Aos amigos, especialmente os que a Covilhã me deu, nunca vos esquecerei, principalmente “aquele grupo de meninas”. Um grande agradecimento à Rita Nogueira, apercebemo-nos uma da outra um bocadinho tarde, já nos conhecíamos, mas esta relação de amizade, que não tem explicação, demorou o seu tempo a atingir a perfeição, agora tenho uma irmã e o resto da vida para a aproveitar.

A esta cidade, Covilhã, e às pessoas com quem tanto aprendi. Levo-vos no coração com a certeza de que a cidade da neve vai ter sempre a porta aberta para mim.

Resumo

O presente relatório foi realizado no âmbito da cadeira “Estágio” integrante no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior possuindo dois capítulos.

No capítulo um apresenta-se o trabalho de investigação, desenvolvido no Centro de Investigação de Ciências da Saúde na Universidade da Beira Interior intitulado “Otimização da Fase Oleosa de nanoemulsões de fenitoína”. Neste projeto foi aplicado o planeamento estatístico de experiências para estabelecer qual a melhor formulação anidra para dissolução do fármaco fenitoína e posterior obtenção da emulsão correspondente. Foram testadas diversas emulsões sendo avaliadas quanto às suas características de formação, tamanho hidrodinâmico, osmolalidade, transmitância e viscosidade, avaliando-se qual a emulsão que apresentava, no seu conjunto, as melhores características.

No capítulo dois apresenta-se descrito o período de estágio em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Ferreira Leite em Fafe (Braga, Portugal) por um período de 800 horas. Onde se apresentam as atividades realizadas, bem como todo o circuito do medicamento dentro de uma farmácia comunitária.

Palavras chave

Planeamento estatístico de experiências, nanoemulsões, fenitoína, farmácia comunitária.

Abstract

This report was written as part of the subject “Estágio” of the Pharmaceutical Sciences Masters Degree of University of Beira Interior having two chapters.

Chapter one presents the research work, developed at the Health Sciences Research Centre of University of Beira Interior entitled “Optimization of the oily phase in Phenytoin Nanoemulsions”. In this project was used the design of experiments to establish the best anhydrous formulation to promote the phenytoin dissolution and posteriorly elaboration of the correspondent emulsion. Several emulsions were tested in relation to their formation characteristics, hydrodynamic size, osmolality, transmittance and viscosity, evaluating which emulsion presented, as a whole, the best characteristics.

The chapter two describes the period of internship in community pharmacy, held at the Farmácia Ferreira Leite in Fafe (Braga, Portugal) for a period of 800 hours. Where the activities performed within community pharmacy, as well as the whole circuit of the drug, are presented.

Keywords

Design of experiments, nanoemulsions, phenytoin, community pharmacy.

Índice

Capítulo 1- Otimização da Fase Oleosa de Nanoemulsões de Fenitoína

1. Introdução	1
1.1. Nanoemulsões.....	2
1.2. Fenitoína	3
1.3. <i>Pharmaceutical Quality by design</i>	3
1.3.1. Planeamento estatístico de experiências	4
2. Objetivo	5
3. Materiais e métodos	6
3.1. Reagentes e matérias-primas.....	6
3.2. Preparação das emulsões	6
3.3. Avaliação do tamanho da fase dispersa	9
3.4. Medição da transmitância das emulsões	10
3.5. Avaliação da precipitação de fenitoína	10
3.6. Medição da osmolalidade	10
3.7. Medição da viscosidade.....	10
3.8. Análise estatística.....	11
4. Resultados e discussão	12
4.1. Ensaio preliminares de desenvolvimento da formulação	12
4.2. Otimização da fase anidra	14
4.2.1. Características das emulsões durante a preparação	14
4.2.2. Precipitação da Fenitoína.....	16
4.2.3. Avaliação do grau de dispersão da fase interna.....	17
4.2.4. Avaliação da osmolalidade.....	18
4.2.5. Associação entre variáveis	18
4.2.6. Formulação final.....	20
5. Conclusão	23
6. Bibliografia	25

Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução	29
2. Localização, instalações e organização da Farmácia Ferreira Leite	30
2.1. Localização.....	30
2.2. Instalações gerais	30
2.3. Recursos Humanos	32
3. Fontes para consulta científica	34
4. Sistema Informático	35

5. Medicamentos e restantes produtos	36
6. Aprovisionamento e armazenamento	38
6.1. Fornecedores	38
6.2. Criação de encomendas	39
6.3. Receção de encomendas	39
6.4. Armazenamento	41
6.5. Controlo de prazos de validade	41
6.6. Devoluções	42
7. Dispensa de medicamentos	43
7.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica	43
7.2. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial	45
7.3. Comparticipações	46
7.4. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica	46
7.5. Medicamentos de uso veterinário	47
8. Preparação de medicamentos	49
8.1. Medicamentos manipulados	49
8.2. Preparações extemporâneas	49
9. Outros produtos de saúde	50
9.1. Produtos de dermocosmética e higiene	50
9.2. Produtos dietéticos pediátricos	51
9.3. Suplementos nutricionais e fitoterapêuticos	51
9.4. Dispositivos médicos	52
10. Outros cuidados de saúde	53
11. Gestão e contabilidade	54
12. Resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso	56
13. conclusão	57
14. Bibliografia	59
Anexos	61
Anexo 1 - Dados suplementares	61
Anexo 2 - Resultados suplementares	62
Anexo 3 - Circular n.º 0609-2016	65
Anexo 4 - Comparticipações	66
Anexo 5 - “Mais vale prevenir que remediar”	68
Anexo 6 - Introdução no mercado do Lixiana®	69
Anexo 7 - Algumas imagens da Farmácia Ferreira Leite	70

Lista de figuras

Figura 1 - Osmolalidade das emulsões com 70% a 90% de água na composição.....	
122	
Figura 2 - Imagens mostrando o resíduo de fenitoína nas formulações Anidra 14 (a), Anidra 24 (b) e Anidra 30 (c).	
144	
Figura 3 - Cristais de Fenitoína nas emulsões correspondentes a DOE.1 (a), DOE.3 (b), DOE.27 (c) e DOE.18 (d). A ampliação foi de 100X em todas as imagens.	17
Figura 4 - Relação da ordem de precipitação (eixo vertical) com z-ave (eixo horizontal), PDI (tamanho dos símbolos) e quantidade de PHT usada na fórmula (cor dos símbolos).	19
Figura 5 - Emulsões FINAL.1, FINAL.2 e FINAL.3, na ordem da direita para a esquerda.	20
Figura 6 - Formulações finais. FINAL.1 ampliação de 100X (a) e ampliação de 400X (b); FINAL.2 ampliação de 100X (c) e ampliação de 400X (d); FINAL.3 ampliação de 100X (e) e ampliação de 400X (f).	22

Lista de tabelas

Tabela 1. Atributos-alvo da nanoemulsão de fenitoína.....	5
Tabela 2 - Composição das formulações anidras usadas nos ensaios preliminares.....	6
Tabela 3 - Variáveis de input, critérios usados na definição dos níveis das variáveis e sua justificção.....	7
Tabela 4 - Composição mássica das formulações anidras (em g) da série de otimização da formulação obtida por DOE.....	8
Tabela 5 - Composição da formulação anidra final.....	8
Tabela 6 - Transmitância das emulsões 10%-90% água.....	13
Tabela 7 - Características essenciais observadas durante a preparação de cada emulsão da série de DOE.	15
Tabela 8 - Tempo até ocorrência de precipitação do fármaco, z-ave, PDI e transmitância das emulsões da série DOE. Só é apresentado valor de z-ave (média de 2 a 3 determinações) para as amostras que cumpriram os critérios de qualidade.....	16
Tabela 9 - Correlações mais significativas entre respostas relacionadas com a qualidade da dispersão e os fatores de formulação.....	19
Tabela 10 - Resumo da caracterização das emulsões finais.	21

Lista de Acrónimos

ANF	Associação Nacional de Farmácias
CCF	Centro de Conferências de Faturação
CNP	Código Nacional do Produto
DCI	Denominação Comum Internacional
DOE	Design of experiments
FDA	Food and Drug Administration
FEFO	First Expired First Out
EHL	Equilíbrio hidrofílico-lipofílico
IMC	Índice de Massa Corporal
IVA	Imposto de valor acrescentado
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
PDI	Índice de polidispersão
PHT	Fenitoína
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
SNS	Sistema Nacional de Saúde

Capítulo 1 - Otimização da Fase Oleosa de Nanoemulsões de Fenitoína

1. Introdução

O desenvolvimento de novas formulações para administração de fármacos está sujeito a diversas variáveis o que implica um adequado planeamento e investimento, sendo cada vez mais necessários meios para que as experiências realizadas sejam reduzidas para assim descerem os custos (1) e aumentarem a qualidade da informação delas extraída.

Quando estamos perante um fármaco lipofílico, como a fenitoína, a sua formulação em soluções líquidas torna-se muito complicada. Têm sido testados sistemas alternativos para a administração oral da fenitoína, uma vez que as preparações líquidas apresentam baixa capacidade de solubilização deste fármaco e ainda possuem diversos problemas de estabilidade (2, 3) utilização de sistemas autoemulsionantes tem sido um dos caminhos utilizados para ultrapassar estas limitações. No entanto, apesar de se melhorar a estabilidade da preparação, continua a existir o problema da fenitoína apresentar uma absorção oral muito errática (3). Existe assim o interesse do estudo de novas vias de administração para este fármaco, como a via intranasal, sendo que esta apresenta bastante interesse no que diz respeito a absorção de fármacos com ação no sistema nervoso central (4). Esta via de administração requer a utilização de formulações com algumas características diferentes das destinadas à absorção oral, uma vez que, propriedades como a viscosidade e a mucoadesão se tornam fatores de extrema importância para a absorção do fármaco (5). Na via nasal acresce ainda a preocupação com a quantidade de co-solvente e com a tonicidade das preparações para garantir a sua segurança.

Neste trabalho experimental pretendeu-se otimizar a formulação da fase oleosa de emulsões, recorrendo ao planeamento estatístico de experiências, levando à obtenção de uma nanoemulsão de fenitoína, de formação espontânea, para administração intranasal.

A restante introdução pretende esclarecer os conceitos base antes de se expor o trabalho efetuado.

1.1. Nanoemulsões

As emulsões são formulações compostas por duas fases imiscíveis, sendo uma das fases oleosa e a outra aquosa. Dependendo de qual das fases é a dispersa e qual a dispersante, podemos estar perante uma emulsão óleo em água (O/A), quando o óleo se encontra disperso na água, ou água em óleo (A/O), quando as posições são invertidas (6, 7).

Para fármacos com ação no sistema nervoso central, como o caso da fenitoína, tem sido muito explorada a utilização de emulsões O/A, devido à baixa solubilidade aquosa da mesma e a maior facilidade de absorção obtida com estes sistemas (8, 9).

A formação de uma emulsão está dependente da escolha dos seus constituintes. A água é o único que está presente em todas as emulsões utilizando-se, geralmente, água purificada (destilada ou desionizada) pois alguns sais podem destabilizar a emulsão. A fase oleosa pode ser constituída por um só óleo ou uma mistura de óleos, sendo a fase onde os fármacos lipofílicos se vão solubilizar. Os agentes emulsivos são os principais responsáveis pela formação da emulsão uma vez que reduzem a tensão entre a fase oleosa e a fase aquosa, facilitando a dispersão de uma fase na outra. Estes são ainda fundamentais para a estabilidade da emulsão, uma vez que criam uma barreira entre as duas fases, promovendo a estabilidade termodinâmica (6). A solubilidade dos agentes emulsivos é caracterizada pela escala de equilíbrio hidrofílico-lipofílico (EHL), sendo possível escolher o indicado conforme a emulsão que se pretende formar. Os surfatantes que apresentam EHL entre 8 e 16 favorecem a formação de emulsões O/A enquanto que entre valores de 3 e 9 forma-se uma emulsão A/O (6, 10).

Apesar da utilização de agentes emulsivos as emulsões são termodinamicamente instáveis, podendo a fase interna sofrer quatro tipos de mecanismos que levam à sua desagregação, sendo eles a formação de creme, floculação, coalescência, e maturação ou envelhecimento de Ostwald. Sendo os primeiros dois processos reversíveis com uma ligeira agitação da emulsão, enquanto que os outros dois processos formam agregados das partículas (ou fusão das gotículas) impedindo a fácil normalização da emulsão (11).

Nanoemulsões são, na generalidade, avaliadas pelo tamanho das gotículas da sua fase interna, no entanto não se encontra um consenso na literatura quanto ao tamanho que as nanoemulsões podem apresentar, variando significativamente; contudo, os valores mais aceites encontram-se entre 20 e 200 nm (9, 10). Estas apresentam elevada estabilidade cinética comparativamente a macroemulsões, sendo essa característica uma grande mais-valia para a sua utilização (12). Existem diversos grupos terapêuticos para os quais já existem nanoemulsões como forma farmacêutica para administração, desde anti-hipertensivos, antibióticos e anticonvulsivantes (4, 13, 14). No caso da fenitoína ainda não se encontram disponíveis para administração este tipo de formulações, sendo de interesse a obtenção de uma.

1.2. Fenitoína

A fenitoína é um anticonvulsivante utilizado no tratamento de estados epilépticos atuando através da estabilização da configuração inativa dos canais de sódio dependentes de voltagem prolongando o seu período refratário e impedindo novo estímulo.

No entanto, em Portugal, só se encontram disponíveis formulações orais sólidas e líquidas injetáveis (15-17).

A fenitoína possui uma baixa solubilidade aquosa, o que dificulta a sua utilização em formulações líquidas, sendo importante garantir uma boa fase lipídica para aumentar a solubilidade e evitar a precipitação do fármaco (18). A sua janela terapêutica é muito reduzida (10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (15), tendo uma cinética de eliminação saturável e provocando um difícil ajuste de dose.

1.3. Pharmaceutical Quality by design

O termo de “Quality by design” foi inicialmente utilizado por Joseph M. Juran, sendo ele o impulsionador da aplicação do sentido de qualidade na obtenção de produtos, serviços e processos (19). Sendo que, em 2004 a agência americana do medicamento (FDA, *Food and Drug Administration*) aplica pela primeira vez o termo “Pharmaceutical Quality by design”, definindo-o como uma abordagem sistemática para a desenvolvimento de medicamentos, tendo em vista os objetivos e processos predefinidos, para obtenção de um produto com o máximo de qualidade e segurança (20).

O desenvolvimento de um processo de qualidade farmacêutica tem por base alguns pressupostos tais como: começar com o perfil do produto alvo, tendo em conta o seu uso, segurança e eficácia; reunir o máximo de informação sobre o fármaco, excipientes e processos a utilizar; desenhar a formulação identificando os pontos críticos que podem afetar a qualidade; desenvolver o processo tendo em conta os parâmetros críticos identificados e que necessitam de ser controlados; estabelecer uma estratégia de controlo para avaliação do produto ao longo de todo o processo (20).

O planeamento da qualidade, feito logo a partir da fase de planeamento (design) do medicamento, apresenta muitas vantagens como: o melhor entendimento dos processos, menos erros de produção, maior controlo nas mudanças possíveis, e uma redução nos custos da investigação (21).

Uma grande quantidade de investigações farmacêuticas já utiliza este sistema para o controlo de qualidade, nas diversas fases de produção de medicamentos, desde desenvolvimento de

fármacos à otimização de processos, reduzindo, significativamente, o número de experiências a realizar (22-25).

A utilização de um sistema de qualidade necessita de ferramentas estatísticas aplicáveis e ajustadas a cada situação, nomeadamente para lidar mais facilmente com as inúmeras variáveis a considerar no desenvolvimento de uma formulação ou do seu processo de fabrico, tal como o *Design of experiments*, ou, em português, planeamento estatístico de experiências.

1.3.1. Planeamento estatístico de experiências

O planeamento estatístico de experiências é utilizado em vários setores da indústria, sendo muito utilizado, por exemplo, para o desenvolvimento e otimização de processos de produção e analíticos, identificação de fatores relevantes (*screening*), formulação de misturas, teste de métodos e teste de produtos (1, 21).

Para a aplicação de um planeamento estatístico de experiências é fundamental a formulação do problema, tendo por base os seguintes aspetos: seleção do objetivo, definição dos fatores, definição das respostas, seleção do modelo adequado, formulação do desenho. As respostas são as variáveis que vão caracterizar um produto, sendo diretamente influenciadas pelos fatores. Quanto ao modelo, este é a expressão matemática que liga as mudanças nos fatores com as mudanças da resposta (1).

O planeamento estatístico de experiências é mais utilizado em testes *screening*, otimização e robustez. Os testes de *screening* pretendem avaliar a importância de cada fator e a sua relação com a resposta; nos testes de otimização procura-se a combinação ideal dos níveis dos fatores para maximização do desempenho da resposta; por fim os testes de robustez pretendem entender como regular os fatores para que a resposta apresente máxima consistência em torno do *target* (dispersão mínima) (1).

2. Objetivo

O objetivo geral deste trabalho experimental foi contribuir para o desenvolvimento de uma emulsão de fenitoína de formação espontânea, para administração nasal, com os atributos-alvo expressos na Tabela 1. Em particular, procurou-se otimizar a composição da fase oleosa para atingir uma dosagem elevada do fármaco e tamanho médio de gotícula característico de nanoemulsões, de forma a favorecer a sua estabilidade física. Adicionalmente, teve-se a intenção de reduzir a quantidade de co-solvente e conseguir uma preparação isotônica ou ligeiramente hipertônica para promover a compatibilidade com a via nasal.

Tabela 1. Atributos-alvo da nanoemulsão de fenitoína

Atributo	Alvo	Justificação
Dosagem de fenitoína	Maximizar (≥ 30 mg/g)	Manter ou melhorar o atingido numa formulação anterior (2). Minimizar o volume e número de administrações.
Tipo de emulsão	O/A	Biocompatibilidade da fase contínua (26).
Diâmetro hidrodinâmico médio das gotículas (Z-ave)	Minimizar (< 200 nm)	200 nm é o limite superior de tamanho médio considerado para nanoemulsões. Quanto menores, maior a estabilidade cinética, mais depressa difundem, sendo estabelecido mais rapidamente o equilíbrio da quantidade de fármaco dissolvido entre a fase oleosa e aquosa (26).
Índice de polidispersão	Minimizar ($< 0,4$)	Um baixo índice de polidispersão (PDI) confere uma maior estabilidade cinética à nanoemulsão (27).
Potencial zeta	< -25 ou > 25 mV	Um elevado valor modular de potencial zeta confere uma maior estabilidade à nanoemulsão e facilita a adesão às mucinas do epitélio nasal (5).
Ph	7 - 7,4	Um pH próximo do da mucosa nasal (ligeiramente ácido) permite reduzir possíveis efeitos irritantes causados pela formulação, mas quanto maior o pH, maior a solubilidade da fenitoína na fase aquosa (a pH 7,2 - o melhor compromisso - estará 50% na forma ionizada) (28, 29).
Bioadesividade	Bioadesiva	Para não escorrer da cavidade nasal.
Viscosidade	< 50 mPa.s	Importante haver alguma para a preparação não escorrer da cavidade nasal (e não asfixiar animais anestesiados que recebem a formulação em ensaios pré-clínicos), no entanto para translação à clínica deve permitir a administração e não afetar por muito tempo o movimento ciliar (4).
Osmolalidade	290 a 600 mOsmol/Kg	Preparações aquosas para administração nasal são, geralmente, isotônicas (30). A isotonia (290 mOsmol/Kg de solutos que não permeiam a membrana biológica) garante o conforto da preparação, mas podem ser administradas sem desconforto preparações ligeiramente hipertônicas, que poderão promover a permeação do fármaco. Uma osmolalidade baixa poderá ser facilmente corrigida com um agente isotonizante (26).
Estabilidade Cinética	Máxima	Garantir estabilidade durante o tempo de armazenamento.

3. Materiais e métodos

3.1. Reagentes e matérias-primas

A preparação das emulsões envolveu o uso de diversas matérias-primas desde óleos, co-solvente, surfatantes hidrofílico e hidrofóbico, água e ainda os fármacos.

O óleo (triglicérido de cadeia curta, Miglyol 812), o surfatante hidrofílico polissorbato 80 (Tween 80) e o surfatante hidrofóbico oleato de sorbitano (Span 80) foram adquiridos à Acofarma® (Terrasa, Barcelona, Espanha). O óleo mono oleato de glicerilo (Imwitor 948) foi gentilmente cedido pela Cremer Oleo GmbH & Co. KG (Witten, Alemanha). O co-solvente éter monoetílico de dietilenoglicol (Transcutol P) e o cloreto de sódio foram adquiridos à Sigma-Adrich, Inc. (St. Louis, Missouri, Estados Unidos da América).

O fármaco fosfenitoína sódica (> 99%) foi oferecido pela JPN Pharma (Mumbai, Índia) e o fármaco 5,5-difenil-hidantoína (Fenitoína ácida, > 99%) foi obtido através da Acrós Organics (Geel, Bélgica). A água ultrapura foi obtida através de um sistema de purificação Milli-Q® da Milli-pore (Billerica, Massachusetts, Estados Unidos da América) existente nas instalações do Centro de Investigação em Ciências da Saúde.

3.2. Preparação das emulsões

O primeiro passo da preparação das emulsões consistiu na pesagem cumulativa das matérias-primas, com exceção da água, em balança de precisão (KERN® ABJ 120-NM), da mais viscosa para a menos viscosa, obtendo-se o que se designou de mistura ou formulação anidra (fase oleosa). Foram utilizadas formulações anidras de diferente composição ao longo do trabalho. A composição das formulações anidras utilizadas nos ensaios preliminares é apresentada na Tabela 2. A formulação anidra 1 (F.1) teve por base a formulação desenvolvida por Isabel Moreira (2). Na formulação anidra 2 (F.2) testou-se um óleo alternativo e na F.1.PHT adicionou-se o fármaco fenitoína (PHT é a sigla, em Inglês, universalmente utilizada para este fármaco).

Tabela 2 - Composição das formulações anidras usadas nos ensaios preliminares.

Matéria-prima	F.1	F.2	F.1.PHT
Tween 80 (T80)	24%	24%	23%
Span 80 (S80)	10%	10%	9%
Transcutol	55%	55%	54%
Miglyol 812	11%	0%	11%
Imwitor 948	0%	11%	0%
Fenitoína	0%	0%	3%

A especificação das formulações usadas resultou de um planeamento estatístico de experiências (*DOE*, do Inglês “*design of experiments*”) efetuado com apoio do software *JMP*® (*SAS*), usando o módulo de planeamento customizado, o qual se baseia numa metodologia de “planeamento ótimo” de experiências (mais especificamente, *D-optimal designs*). Esta metodologia permite incorporar restrições adicionais na realização do planeamento, bem como lidar simultaneamente com fatores de processo e mistura. Na obtenção deste plano foram tidos em conta os critérios da Tabela 3.

Tabela 3 - Variáveis de input, critérios usados na definição dos níveis das variáveis e sua justificação.

Componente	Crítérios	Justificação
Surfatante hidrofílico: T80 Surfatante hidrofóbico: S80	T80 + S80 = 30 a 90%	Os surfatantes são os responsáveis pela formação e estabilização da emulsão. A emulsificação espontânea pretendida requer geralmente uma elevada proporção de agente emulsivo.
Co-Solvente: Transcutol	≤ 55%	Para aumentar a compatibilidade com a administração nasal deve diminuir-se o co-solvente.
Óleo: Miglyol 812	5% - 20%	A fase oleosa deve existir para solubilização do fármaco, mas sabe-se que quanto maior mais difícil será conseguir a emulsificação espontânea na forma de nanoemulsão.
Transcutol + S80	≥ 10%	Espera-se que quer a solubilização da fenitoína, quer a formação da emulsão, necessitem do auxílio de pelo menos um dos dois excipientes, não fazendo sentido omitir os dois ao mesmo tempo.
Fenitoína	≤ 15 mg/g	Não se elevou demasiado a dosagem de fenitoína para evitar ter excessivas condições com precipitação muito rápida que inviabilizasse o estudo das características de dispersão da fase interna

Obtiveram-se desta forma 32 fórmulas de misturas anidras (**Anidra 1 a Anidra 32**), preparadas numa quantidade total de 2 g de formulação (Tabela 4). A composição real obtida do registo das pesagens com precisão de 0,1 mg é apresentada em anexo (Anexo 1).

Tabela 4 - Composição mássica das formulações anidras (em g) da série de otimização da formulação obtida por DOE.

Nome de código da formulação	Miglyol 812	T80	S80	Transcutol	Fenitoína
Anidra 1	0,1000	1,0438	-	0,8412	0,0150
Anidra 2	0,1000	0,9589	0,8411	0,1000	-
Anidra 3	0,2469	0,9848	0,5863	0,1670	0,0150
Anidra 4	0,4000	0,5860	0,5140	0,5000	-
Anidra 5	0,3000	0,6000	-	1,1000	-
Anidra 6	0,4000	1,4000	-	0,2000	-
Anidra 7	0,1000	1,3856	0,4144	0,0700	0,0300
Anidra 8	0,4000	0,3196	0,2804	1,0000	-
Anidra 9	0,1000	0,8000	-	1,1000	-
Anidra 10	0,2483	1,5217	-	0,2000	0,0300
Anidra 11	0,4000	0,3196	0,2804	0,9700	0,0300
Anidra 12	0,1000	1,7000	-	0,2000	-
Anidra 13	0,1000	0,9589	0,8411	0,1000	-
Anidra 14	0,4000	0,8364	0,7336	-	0,0300
Anidra 15	0,4000	1,3700	0,2000	-	0,0300
Anidra 16	0,1000	0,7700	-	1,1000	0,0300
Anidra 17	0,2200	0,9590	0,2459	0,5752	-
Anidra 18	0,4000	0,6000	-	0,9700	0,0300
Anidra 19	0,1000	1,4036	0,3964	0,1000	-
Anidra 20	0,1000	0,4262	0,3738	1,1000	-
Anidra 21	0,1000	1,6700	-	0,2000	0,0300
Anidra 22	0,2195	1,5180	0,2475	-	0,0150
Anidra 23	0,4000	1,3700	-	0,2000	0,0300
Anidra 24	0,4000	0,8364	0,7336	-	0,0300
Anidra 25	0,1000	0,4182	0,3668	1,1000	0,0150
Anidra 26	0,4000	0,9075	-	0,6775	0,0150
Anidra 27	0,1000	0,6845	0,6005	0,5850	0,0300
Anidra 28	0,4000	0,8523	0,7477	-	-
Anidra 29	0,2530	0,3287	0,2883	1,1000	0,0300
Anidra 30	0,1000	0,9589	0,8411	0,0700	0,0300
Anidra 31	0,4000	1,4000	0,2000	-	-
Anidra 32	0,1000	0,7700	-	1,1000	0,0300

Foi ainda preparada uma outra formulação anidra, designada de “final”, baseada na composição da **Anidra 26**, com a composição apresentada na Tabela 5.

Tabela 5 - Composição da formulação anidra final.

Nome da matéria-prima	Porcentagem (m/m)	Massa (g)
Miglyol	20	1,003
T80	45,37	2,2687
Transcutol	33,88	1,6943
Fenitoína	0,75	0,0375

Quando a fórmula continha fenitoína, esta foi dissolvida na mistura anidra à temperatura ambiente, com agitação em vórtex, sendo por vezes necessário aguardar 24 h para que ocorresse dissolução total. A emulsão foi obtida com adição faseada da fase aquosa à fase oleosa, com agitação magnética, na proporção pretendida. Na série de 32 formulações planeadas por *DOE*, o protocolo utilizado para a preparação das emulsões foi dividido em duas partes. Primeiramente, foram preparadas as formulações anidras contendo fenitoína, conforme descrito anteriormente, para assegurar a dissolução da mesma, e em seguida as restantes, num total de 2 g. Foram preparadas, posteriormente, as emulsões correspondentes a cada fase anidra, na ordem aleatória do desenho e na proporção de 90% de água para um total de 5 mL de emulsão (0,5 g de fase anidra e 4,5 g de água filtrada), excluindo as formulações anidras que não apresentavam dissolução total da fenitoína 15 dias após a preparação da mesma. O procedimento adotado foi o seguinte: pesagem de 0,5 g de formulação anidra, em balança analítica, para um frasco de vidro, adição de 0,5 g de água sob agitação magnética a 200 rotações por minuto (rpm) em banho-maria termostaticado a 20 °C, colocado sobre placa de agitação (*Lab mix-25* da Fisher Scientific, Massachusetts, Estados Unidos da América), aguardando até a emulsão primária estar homogénea. Em algumas formulações foi necessário efetuar agitação em vórtex para ocorrer homogeneização, devido à formação de um gel semi-sólido ou sólido. Em seguida, adição dos restantes 4 g de água, em contínuo, mantendo a agitação de 200 rpm por mais 15 min, garantindo homogeneidade. As emulsões foram armazenadas a 20 °C num agitador orbital (*Agitorb 200*, Aralab, Portugal).

Uma vez selecionada a emulsão com melhores características, esta foi novamente preparada (formulação final) substituindo a água por uma solução de fosfenitoína sódica a 36 mg/mL, com ajuste de pH a 7,2, descontando a percentagem de humidade do pó descrita no respetivo boletim de análise. A solução foi conservada a 4 °C até a utilização, sendo termostaticada a 20 °C. As respetivas emulsões finais foram preparadas na quantidade de 1,25 g, pesando 0,5 g da formulação anidra final e a adicionando 0,75 g de solução de fosfenitoína.

3.3. Avaliação do tamanho da fase dispersa

O diâmetro médio (z-ave) e PDI das gotículas formadas foi determinado por espalhamento dinâmico de luz, pelo método de análise de cumulantes, num equipamento *Zetasizer Nano ZS* da Malvern (Malvern, Reino Unido) utilizando o *Zetasizer software* (versão 7.10). As amostras foram diluídas de 1:250 em água ultra-pura recentemente filtrada (ou no solvente indicado se outro), em cuvetes descartáveis e em triplicado. A medição foi efetuada automaticamente, também em triplicado em cada um dos replicados diluídos, à temperatura constante de 20 °C, num intervalo máximo de 30 min após preparação. Foi considerada como viscosidade e índice de refração do dispersante os da água. O índice de refração da fase dispersante (com menor

impacto na análise) foi estimado em 1,3321 com base nos índices de refração conhecidos para os componentes.

3.4. Medição da transmitância das emulsões

A transmitância das emulsões foi medida diretamente, sem diluição, em cuvetes descartáveis de 1 cm de percurso ótico, tendo como referência a transmitância da água (100%), no comprimento de onda de 600 nm, não ultrapassando o espaço de tempo de 15 min após preparação (espectrofotômetro *Pharmacia Biotech Ultrospec 3000* da Scintec Instruments, Centerville, Virginia, Estados Unidos da América).

3.5. Avaliação da precipitação de fenitoína

A avaliação da precipitação da fenitoína foi efetuada a diversos tempos através da observação direta das emulsões e, em caso de dúvida ou resultado aparentemente negativo, confirmada por observação microscópica em câmara de *Newbauer* usando ampliações de 100 e 400 vezes (microscópio Zeiss® *AXIO A1*).

3.6. Medição da osmolalidade

A osmolalidade foi medida em triplicado usando o microosmómetro *Osmomat 3000* da Gonotec GmbH (Berlim, Alemanha), previamente calibrado com água e padrões de 300 mOsmol e 850 mOsmol, preparados segundo a Farmacopeia Portuguesa (30).

3.7. Medição da viscosidade

A viscosidade foi medida a várias velocidades (50 a 250 rpm) com o reómetro *Brookfield DV3TRVCP* de geometria cone-prato, utilizando o cone *CPA-40z* e o *software* Rheocalc T (versão 1.1.13). O controlo da temperatura foi assegurado através da utilização de um banho termostatizado a 20 °C. As amostras foram estabilizadas durante 2 min a 50 rpm, posteriormente as medições de viscosidade foram registadas de 15 em 15 segundos durante 1 min, e em seguida a velocidade aumentada em 50 rpm, repetindo o processo até se atingir a velocidade máxima.

3.8. Análise estatística

Nas medições em replicado, apresenta-se a média e desvio padrão dos valores medidos. A associação de variáveis quantitativas contínuas foi avaliada por correlação de Pearson, ou no caso de variáveis ordinais, por correlação de Spearman (software JMP® versão 13.0.0 da SAS Institute Inc.).

O desenho customizado de planeamento estatístico de experiências (DOE) e respetiva análise de respostas foi efetuado com recurso ao software JMP® versão 13.0.0 da SAS Institute Inc.

4. Resultados e discussão

4.1. Ensaios preliminares de desenvolvimento da formulação

Foram feitos alguns testes preliminares com o objetivo de selecionar a percentagem em água que a emulsão deve conter e o melhor óleo a utilizar nas formulações preparadas.

Utilizando a formulação anidra 1 (F.1, Tabela 2) foram preparadas diferentes emulsões variando a percentagem de água entre 10% e 90%. Nestas emulsões foram avaliadas as principais características de interesse sendo a osmolalidade uma delas, apresentada no gráfico da Figura 1 para as emulsões de 70% a 90%. As restantes emulsões não apresentaram valores mensuráveis no equipamento utilizado.

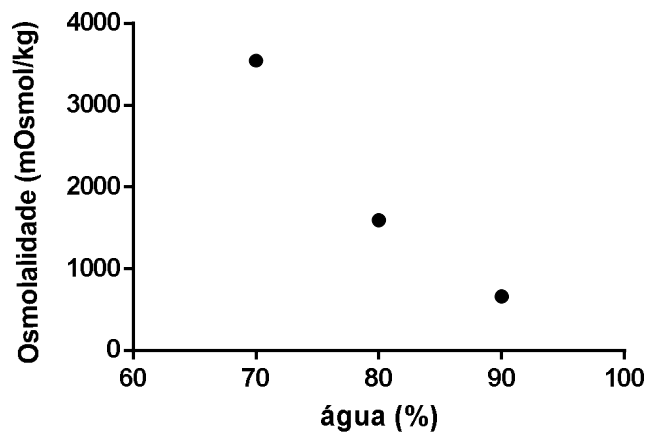


Figura 1 - Osmolalidade das emulsões com 70% a 90% de água na composição.

Uma vez que apenas a emulsão a 90% de água apresenta uma osmolalidade próxima da pretendida ($\bar{X}_3 = 661$ mOsmol/Kg), optou-se por preparar todas a emulsões da série de otimização (fase seguinte) nessa proporção de fase aquosa.

Foi também avaliada a percentagem de transmitância a 600 nm das emulsões, por referência à água utilizada para a preparação das mesmas (Tabela 6).

Tabela 6 - Transmitância das emulsões 10%-90% água

Porcentagem de água (%)	Transmitância (%)
10	4,82
20	1,04
30	0,55
40	0,47
50	0,42
60	0,06
70	0,08
80	0,08
90	0,09

A transmitância foi sempre relativamente baixa e variou maioritariamente entre a formulação de 10% e 20% água, sendo que nas formulações acima de 60% de água já não se encontram diferenças significativas. A opacidade das emulsões sugere tamanhos maioritariamente superiores a 100 nm para todas as proporções de fase anidra e aquosa, uma vez que dispersões mais finas tendem a ser parcialmente ou totalmente translúcidas.

Em seguida, foram comparados os tamanhos de gotícula nas emulsões obtidas com **F.1** e **F.2** (alterando o óleo Miglyol para Imwitor 948). Em **F.1** o tamanho médio das partículas foi de 193,2 nm, com PDI de 0,391 e em **F.2** 284,6 nm com PDI de 0,409. Uma vez que o Imwitor pareceu aumentar o tamanho médio e heterogeneidade de tamanhos das gotículas na emulsão, prosseguiu-se o trabalho com **F.1**.

Seguidamente, testou-se a capacidade de **F.1.PHT**, (**F.1** contendo 30 mg/g de fenitoína ácida), manter solubilizada a fenitoína após preparação da emulsão. Preparando a emulsão com água na proporção 90% observou-se precipitação da fenitoína cerca de 30 minutos após preparação, demonstrando-se desta forma que a formulação não permite a solubilização prolongada do fármaco.

Preparando a emulsão por diluição de **F1.PHT** na mesma proporção (90% de fase aquosa) mas usando uma solução de fosfenitoína a 36 mg/g (**emulsão FOS.1**), esta não apresentou precipitação aparente da fenitoína. Este resultado foi reproduzido com nova emulsão equivalente (**emulsão FOS.2**). Os tamanhos de gotícula foram avaliados, e a **emulsão FOS.1** apresentou um diâmetro hidrodinâmico médio de 160,0 nm com PDI de 0,271 e a **emulsão FOS.2** 172,3 nm com PDI de 0,280. Foi também avaliada a utilização de uma solução de NaCl a 0,9% (em vez de água) para fazer a diluição da **emulsão FOS.1** antes da medição do tamanho para verificar a influência da composição salina no tamanho das gotículas e verificou-se que o tamanho médio subiu para 243,5 com PDI de 0,284. No entanto, passadas 8 h ambas as emulsões apresentavam precipitado. O atraso na precipitação pode dever-se parcialmente a uma capacidade tampão da solução de fosfenitoína (18), ou a outro tipo de interação entre a fosfenitoína e a fenitoína como a formação de complexos.

4.2. Otimização da fase anidra

Na otimização da composição da fase oleosa das emulsões, as misturas das 32 formulações anidras foram preparadas segundo a Tabela 4 e as massas efetivamente medidas foram registadas (Anexo 1). Os desvios nas pesagens foram calculados para cada um dos componentes das fases anidras, sendo que as médias dos mesmos são de: 2,24% para as pesagens do Miglyol; 0,21% para o Tween 80; 0,26% para o Span 80%; 1,43% para o Transcutol.

Todas as formulações destinadas a conter fenitoína dissolveram o fármaco em tempo útil, exceto as formulações **Anidra 14**, **Anidra 24** e **Anidra 30**.

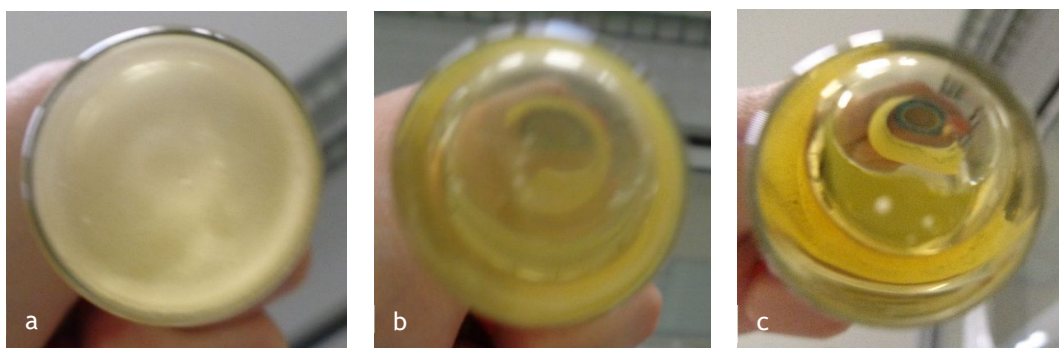


Figura 2 - Imagens mostrando o resíduo de fenitoína nas formulações Anidra 14 (a), Anidra 24 (b) e Anidra 30 (c).

Estas formulações anidras não dissolveram a fenitoína a 15 mg/g provavelmente devido à baixa percentagem de co-solvente. As **Anidras 14 e 24** não possuem Transcutol na sua constituição, sendo que na **Anidra 30** este encontra-se apenas com uma percentagem 3,67%.

4.2.1. Características das emulsões durante a preparação

Após a dissolução da fenitoína, foram preparadas, pelo método anteriormente descrito, as emulsões a 90% de água. A tabela seguinte (Tabela 7), descreve as principais características observadas durante a preparação de cada uma das emulsões designas **DOE.1** a **DOE.32**. Visto que as **Anidras 14, 24 e 30** não dissolveram o fármaco, não foram preparadas as respetivas emulsões.

Tabela 7 - Características essenciais observadas durante a preparação de cada emulsão da série de DOE.

Emulsão	Tempo de formação	Cor	Formação de Gel	Formação de espuma
DOE.1	Espontânea	Transparente	Não	Ligeira
DOE.2	10 min	Branca	Não	Não
DOE.3	3 min	Branca	Não	Não
DOE.4	5 min	Branca	Não	Não
DOE.5	Espontânea	Branca translúcida	Não	Ligeira
DOE.6	Vórtex 3 min	Branca Transparente	Sim	Sim
DOE.7	5 min	Branca	Não	Ligeira
DOE.8	Espontânea	Branca	Não	Não
DOE.9	Espontânea	Transparente	Não	Não
DOE.10	Vórtex 3 min	Transparente	Sim	Sim
DOE.11	Espontânea	Branca	Não	Não
DOE.12	Vórtex 1 min	Transparente	Sim	Sim
DOE.13	5 min	Branca	Ligeiro	Não
DOE.15	Vórtex 15 seg	Branca	Ligeiro	Não
DOE.16	2 min	Branca	Não	Não
DOE.17	5 min	Transparente	Não	Ligeira
DOE.18	Espontânea	Branca	Não	Não
DOE.19	Vórtex 20 seg	Branca	Sim	Sim
DOE.20	Espontânea	Branca	Não	Não
DOE.21	Vórtex 5 min	Transparente	Espesso	Sim
DOE.22	Vórtex 3 min	Branca translúcida	Espesso	Sim
DOE.23	Vórtex 1 min	Branca translúcida	Sim	Sim
DOE.25	Espontânea	Branca	Não	Não
DOE.26	Espontânea	Branca	Não	Não
DOE.27	Espontânea	Branca	Não	Não
DOE.28	Espontânea	Branca	Não	Não
DOE.29	Espontânea	Branca	Não	Não
DOE.31	Vórtex 2min	Transparente	Sim	Sim
DOE.32	Espontânea	Branca	Não	Não

O aspeto das emulsões é visível nas fotografias apresentadas em anexo (Anexo 3, Figura RS1).

A formação de gel com a primeira adição de água durante a obtenção da emulsão verificou-se em 10 das emulsões preparadas, designadamente, **DOE.6, DOE.10, DOE.12, DOE.13, DOE.15, DOE.19, DOE.21, DOE.22, DOE.23 e DOE.31**. Estas emulsões apresentam como constituinte maioritário o surfatante hidrofílico Tween 80 (quase todas entre 34% e 42%), associada a uma baixa percentagem da parte hidrofóbica (óleo e span 80). No que diz respeito ao **DOE.13** esta continha menor quantidade de Tween 80 (23,8%) e o gel formado era apenas ligeiro e bem dispersível, não tendo necessitado de vórtex.

4.2.2. Precipitação da Fenitoína

As emulsões que apresentavam a dosagem máxima de fenitoína assumida (15 mg/g) precipitaram visivelmente, entre 15 min a 16 h após a preparação (Tabela 8).

Tabela 8 - Tempo até ocorrência de precipitação do fármaco, z-ave, PDI e transmitância das emulsões da série DOE. Só é apresentado valor de z-ave (média de 2 a 3 determinações) para as amostras que cumpriram os critérios de qualidade.

Emulsão	Tempo até ocorrência de precipitação	Z-ave (nm) média	± desvio padrão	PDI (média)	Transmitância (%)	Osmolalidade (mOsmol/Kg)
DOE.1 ⁺	14 dias	17,4	0,4	0,432	99,00	373
DOE.2	Não aplicável			0,719	0,10	
DOE.3 ⁺	14 - 30 dias			0,813	0,14	
DOE.4	Não aplicável			0,649	0,09	214
DOE.5	Não aplicável			0,494	0,20	444
DOE.6	Não aplicável	66,8	0,5	0,483	54,50	82
DOE.7 ⁺⁺	± 7 h	178,0	1,6	0,458	0,25	51
DOE.8	Não aplicável			0,540	0,13	375
DOE.9	Não aplicável	22,9	1,6	0,401	99,40	443
DOE.10 ⁺⁺	± 16 h	17,6	0,5	0,352	99,60	106
DOE.11 ⁺⁺	30 min			0,645	0,11	390
DOE.12	Não aplicável	20,0	0	0,594	98,40	112
DOE.13	Não aplicável			0,602	0,06	61
DOE.15 ⁺⁺	± 8 h			0,595	0,40	33
DOE.16 ⁺⁺	± 8 h	116,0	3,2	0,430	0,54	445
DOE.17	Não aplicável	22,8	1,2	0,254	102,00	267
DOE.18 ⁺⁺	15 min			**	0,13	421
DOE.19	Não aplicável	131,3	1,2	0,266	0,81	83
DOE.20	Não aplicável	103,1	1,4	0,327	0,71	471
DOE.21 ⁺⁺	± 24 h	16,3	2,9	0,381	103,20	129
DOE.22 ⁺	14-30 dias			0,606	16,38	28
DOE.23 ⁺⁺	± 24 h			0,342	12,44	166
DOE.25 ⁺	± 24 h			0,421	0,10	589
DOE.26 ⁺	Não precipitou*	203,5	4,6	0,316	0,11	384
DOE.27 ⁺⁺	14-30 dias	308,7	5,8	0,418	0,06	271
DOE.28	Não aplicável			0,859	0,05	25
DOE.29 ⁺⁺	30 min			0,865	0,13	457
DOE.31	Não aplicável	26,7	1,6	0,377	89,40	23
DOE.32 ⁺⁺	15 min			**	1,12	466

z-ave, Diâmetro hidrodinâmico médio calculado pela análise de cumulantes; PDI; ^{+,++} formulações com fenitoína a 7,5 mg/g (⁺) e 15 mg/g (⁺⁺); *última observação aos 30 dias após preparação; **a emulsão apresentava já precipitação muito acentuada antes da medição.

Nos casos em que não era bem patente a precipitação, especialmente em **DOE.1**, **DOE.3** e **DOE.27**, recorreu-se à observação em microscópio, que permitiu observar os cristais de fenitoína formados e confirmar a ocorrência de precipitado. Aparentemente, quanto maior foi a rapidez de precipitação menos desenvolvidos eram os cristais, tal como se pode verificar

comparando os painéis (a), (b), (c) e (d) da figura 3, sendo que o painel (d) se refere à emulsão DOE.18 a qual aparentava precipitação logo após 15 minutos.

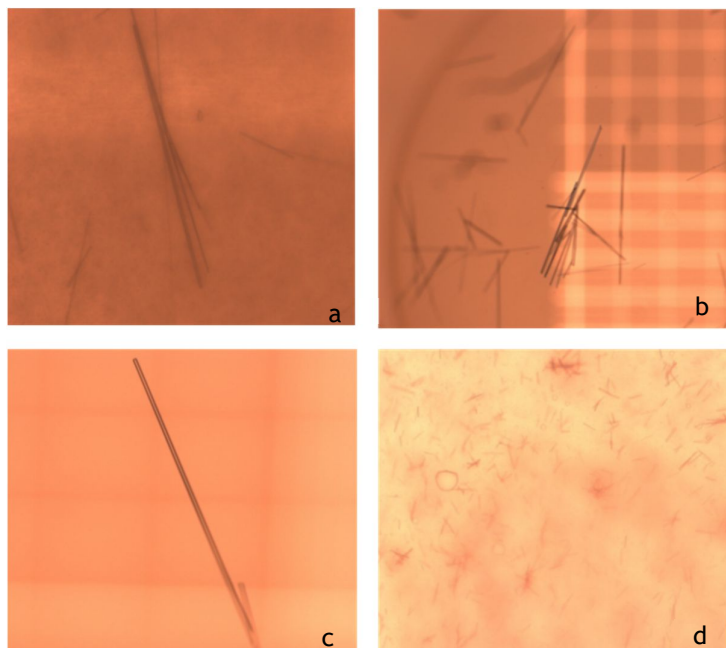


Figura 3 - Cristais de Fenitoína nas emulsões correspondentes a DOE.1 (a), DOE.3 (b), DOE.27 (c) e DOE.18 (d). A ampliação foi de 100X em todas as imagens.

4.2.3. Avaliação do grau de dispersão da fase interna

Cada emulsão preparada foi avaliada no que diz respeito ao diâmetro hidrodinâmico médio (z-ave) da gotícula e PDI, em triplicado. O software de análise reporta a qualidade dos resultados, alertando para os resultados que não satisfazem os “critérios de qualidade”, o que acontece provavelmente devido à elevada heterogeneidade de tamanhos e/ou ocorrência de precipitação ou separação de fases durante a análise. Desta forma apenas são apresentados os valores de diâmetro médio para as amostras que cumpriram os critérios de qualidade (Tabela 8).

As formulações com PDI acima de 0,400 apresentaram duas populações na análise de distribuição, contendo algumas gotículas com diâmetro hidrodinâmico muito elevado. As formulações, que apresentavam fenitoína, ao momento, não precipitada e tamanho de gotícula (z-ave e PDI) dentro do pretendido eram as seguintes: DOE.1, DOE.22 e DOE.26 sendo estas as de maior interesse. Contudo, destas, apenas na DOE.26 a fenitoína se manteve solubilizada na emulsão por um tempo indefinido.

A transmitância das emulsões (Tabela 9) refletiu aproximadamente, de forma não linear, o diâmetro das gotículas presentes, sendo praticamente nula na presença de dispersões de

tamanho médio acima de cerca de 100 nm, e próxima de 100% nas emulsões de diâmetro médio inferior a cerca de 25 nm.

4.2.4. Avaliação da osmolalidade

No que diz respeito à osmolalidade, todas as emulsões estavam dentro do limite estipulado, embora os valores tivessem variado bastante. Contudo, nenhuma delas possui sal na fase aquosa, encontram-se relativamente diluídas (90% de água). Este aspeto será melhor discutido na secção seguinte.

4.2.5. Associação entre variáveis

Devido ao desenho das formulações e aos níveis seleccionados, existiu uma correlação negativa espectável entre a percentagem de co-solvente e as percentagens de Tween 80 e Span 80 (resultados não mostrados). Nas respostas, e considerando apenas os valores fiáveis de z-ave, as variáveis z-ave e transmitância (valores logaritmizados nesta última) estão negativamente fortemente correlacionados (correlação negativa com ρ de Pearson = -0,9299; $P < 0,0001$), o que seria espectável. Estas associações foram tidas em conta nas análises que se apresentam em seguida.

Quanto à associação entre variáveis de entrada e respostas, a associação mais forte foi a da osmolalidade com a percentagem de co-solvente (ρ de Pearson = 0,9811; $P < 0,0001$), o que significa que os restantes componentes não se solubilizam na fase aquosa em percentagem significativa que possa contribuir para a osmolalidade, e que, na ausência de outros solutos adicionados à fase aquosa (água, neste caso) o co-solvente, em geral, é o grande responsável pela osmolalidade da preparação. Contudo, como os co-solventes têm a capacidade de permear membranas biológicas, a osmolalidade medida não corresponderá à tonicidade da preparação, tendo esta que vir a ser ajustada.

Quanto à qualidade da dispersão (expressa pelo z-ave, transmitância e PDI), percentagem de Tween 80 elevada e de Span 80 baixa estiveram associadas com dispersões mais finas (de maior transmitância e menor Z-ave) e um baixo PDI (dispersões mais homogéneas) correlacionou com menor quantidade Span 80 (Tabela 9).

Tabela 9 - Correlações mais significativas entre respostas relacionadas com a qualidade da dispersão e os fatores de formulação.

Variáveis		Correlação de Pearson		
Resposta	Fator	ρ	P	n
Log(%T)	T80	0,6470	0,0001	29
Log(%T)	S80	-0,5989	0,0006	29
Z-ave	S80	0,6748	0,0058	15
PDI	S80	0,5092	0,0067	27

A análise estatística das respostas do DOE forneceu resultados significativos, nomeadamente do que diz respeito à minimização do PDI. O modelo prevê a minimização desta resposta para valores dos fatores de sensivelmente 0,54% de Tween 80, 0,15% de Span 80 e 0,31% de Transcutol. Os detalhes dos resultados são apresentados em anexo (Anexo 3, Figura RS2). Contudo, por restrições de tempo, não foi possível ao presente explorar os resultados no sentido de conciliar todas as respostas na seleção dos fatores ótimos, tendo-se efetuado a análise possível descrita em seguida.

Sendo a solubilidade da fenitoína na emulsão final uma resposta importante, analisou-se a ordem de ocorrência de precipitação (0 para ausência de precipitação e 7 para a precipitação mais rápida) em conjunto com o z-ave, PDI e a quantidade de PHT que se tinha usado (Figura 4) a formulação DOE.16 (assinalada na figura com \leftarrow) foi a melhor. De notar que esta tem uma % de co-solvente (34%) muito próxima da resultante do modelo de minimização do PDI, e já representa uma diminuição significativa relativamente ao ponto de partida (55).

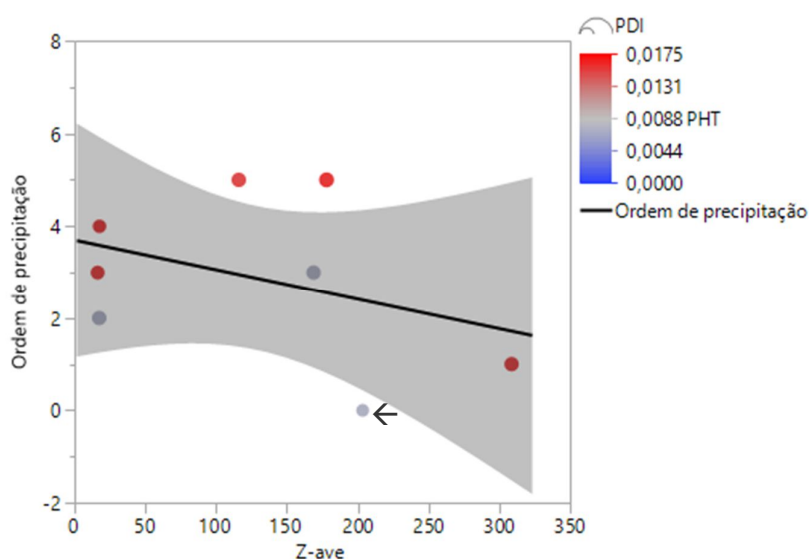


Figura 4 - Relação da ordem de precipitação (eixo vertical) com z-ave (eixo horizontal), PDI (tamanho dos símbolos) e quantidade de PHT usada na fórmula (cor dos símbolos). A ordem de precipitação teve em conta o tempo até ocorrência de precipitação deste 0 (Sem precipitação) até 7 (ao fim de 15 min). A linha representa a regressão linear entre a ordem de precipitação e o z-ave. A zona cinzenta corresponde ao intervalo de confiança a um nível de confiança de 95%. A emulsão DOE.16 está assinalada com \leftarrow .

Com base na discussão apresentada, foi selecionada a composição da emulsão **DOE.26** para prosseguir com o desenvolvimento. Uma vez que o objetivo era aumentar a dosagem de fenitoína, e tal não pareceu muito fácil com a atual composição, optou-se por combinar outra estratégia: associar na fase aquosa das emulsões o pro-fármaco (fosfenitoína sódica) de muito maior solubilidade aquosa. Isto permite aumentar muito significativamente a dosagem equivalente de fenitoína. Deste modo, foi utilizada a solução de fosfenitoína a 36 mg/mL, isotônica (valor médio de osmolalidade em três ensaios de 283 mOsmol/Kg) para se utilizar como fase aquosa na preparação das emulsões da fase seguinte.

4.2.6. Formulação final

Foi elaborada uma formulação anidra “final” (composição na Tabela 5) equivalente à **Anidra.26**, com uma dosagem superior (15 mg/g) de fenitoína, da qual se retirou a quantidade necessária para elaborar as emulsões finais, referidas como **FINAL.1**, **FINAL.2** e **FINAL.3**. De notar que a **Anidra.26** não possuía Span 80, assim este excipiente não foi utilizado.

As emulsões finais foram preparadas a 60% de fase aquosa (solução de fosfenitoína sódica a 36 mg/mL, que equivale a uma dosagem de fenitoína de 30 mg/ml), para minimizar a probabilidade de ocorrência de precipitação de fenitoína, uma vez que o co-solvente permanece mais concentrado. A dosagem final da preparação equivale, portanto, a 24 mg/ml de fenitoína.

As emulsões foram preparadas em triplicado a partir das mesas fases oleosa e aquosa. O aspeto das emulsões **FINAL.1**, **FINAL.2** e **FINAL.3** é apresentado na Figura 5.

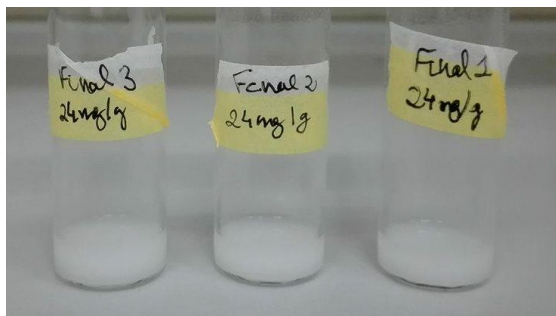


Figura 5 - Emulsões FINAL.1, FINAL.2 e FINAL.3, na ordem da direita para a esquerda.

Os valores de tamanho médio das formulações foram sensivelmente dentro do pretendido tal como o PDI (Tabela 10). Estes valores são favoráveis a alguma estabilidade cinética nas

emulsões. O potencial zeta foi negativo e próximo da neutralidade, o que era de esperar por se terem usado agentes tensoativos neutros (Tabela 10).

Tabela 10 - Resumo da caracterização das emulsões finais.

Emulsão	z-ave (nm)	PDI	Potencial zeta (mV)	Transmitância (%)	Osmolalidade (mOsmol/kg) a 60% de fase aquosa	Osmolalidade (mOsmol/kg) a 90% de fase aquosa	Viscosidade (mPa·s) a 250 rpm
Final 1	266,0	0,352	-10,3	0,15	1604	502	10,50
Final 2	187,7	0,238	-10,2	0,14	1610	508	10,62
Final 3	239,3	0,347	-10,2	0,14	1618	505	10,42
Média	231	0,312	-10,2	0,14	1611	505	10,51
Desvio Padrão	39,8	0,064	0,058	0,058	7,024	3,00	0,101

A osmolalidade foi determinada em emulsões preparadas a 60% e simultaneamente após diluição destas (4X) para atingir 90% de fase aquosa, usando água filtrada. Nas emulsões mais concentradas, (60% de fase aquosa) a osmolalidade foi superior ao pretendido, mas uma vez que a fosfenitoína está presente numa concentração isomótica, este valor elevado é devido à presença do co-solvente que atua como agente osmótico, mas não contribui para a tonicidade (por permear membranas biológicas). A emulsão a 90% já apresentou osmolalidade dentro do limite pretendido. No entanto, como o co-solvente não contribui para a tonicidade da preparação, poderá ponderar-se em estudos futuros a avaliação de emulsões com maior proporção de fase oleosa e, portanto, de fenitoína na forma ativa, devendo apenas assegurar-se que a percentagem de solvente permanece numa concentração segura.

O teste da viscosidade foi o último a ser efetuado uma vez ser, necessário destruir toda a preparação. Todos os ensaios demonstraram viscosidade abaixo do limite pretendido (50 mPa·s) nas diferentes elevadas velocidades de cisalhamento utilizadas, começando a cerca de 11,5 mPa·s e estabilizando em cerca do 10,5 mPa·s a 250 rpm (Tabela 10). Talvez por terem sido usadas velocidades de cisalhamento todas elas elevadas, não foi evidente comportamento pseudoplástico, visto que as emulsões exibiram uma diminuição insignificante da viscosidade aparente com o aumento da velocidade (Anexo 3, Tabela RS1).

Para finalização do trabalho foi verificado se ocorria a precipitação da fenitoína, utilizando novamente a visualização das emulsões através do microscópio. Não se observou a presença de cristais de fenitoína nestas emulsões até 10 dias após a sua preparação (Figura 6).

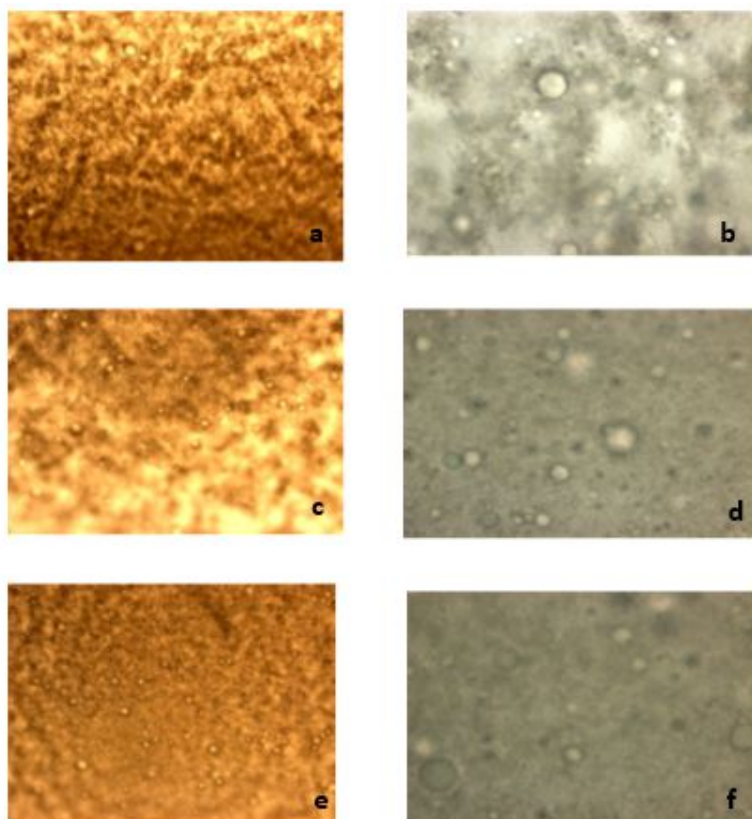


Figura 6 - Formulações finais. FINAL.1 ampliação de 100X (a) e ampliação de 400X (b); FINAL.2 ampliação de 100X (c) e ampliação de 400X (d); FINAL.3 ampliação de 100X (e) e ampliação de 400X (f).

5. Conclusão

O presente trabalho teve como objetivo a otimização da fase oleosa de nanoemulsões de fenitoína de forma a maximizar a dose de fármaco e permitir uma maior estabilidade da formulação, sendo para esse efeito aplicado o planeamento estatístico de experiências.

Das 32 formulações anídras preparadas 19 continham o fármaco, sendo que 3 não permitiram a dissolução do fármaco logo nesta fase. Essas formulações apresentavam baixa ou nenhuma percentagem de co-solvente, o que evidencia a necessidade da utilização do mesmo para a solubilização do fármaco. Foi possível concluir ainda que o uso de agentes emulsivos em grandes percentagens dificultam o processo, devido à potencialização da formação de gel, tornando-se fundamental o equilíbrio com a fase oleosa da formulação.

No que diz respeito à relação entre variáveis de formulação e respostas, no caso da osmolalidade esta encontra-se fortemente influenciada pela utilização do co-solvente, devendo ser tido em conta que desta forma a osmolalidade final não irá refletir a tonicidade da preparação. A utilização de surfatantes hidrofílicos em detrimento de surfatantes hidrofóbicos levou, neste caso, à formação de emulsões com gotículas de menor tamanho hidrodinâmico e menor índice de polidispersão, sendo um bom caminho para a otimização do tamanho e homogeneidade destas formulações.

A implementação do método estatístico de planeamento de experiências possibilita a análise de vários parâmetros de uma forma sistemática e eficiente, comparativamente aos planeamentos experimentais que não recorrem a estas técnicas (como o planeamento onde se varia um fator de cada vez) e os resultados do presente trabalho poderão ser ainda melhor explorados neste âmbito. Acharmos importante continuar a apostar neste tipo de estratégia, para o qual é também importante ter um conhecimento prévio e experiência com o comportamento do sistema, para se conseguir tirar o máximo proveito do esforço experimental, pois o sucesso depende muito do critério com que são desenhadas as experiências.

A precipitação da fenitoína é sem dúvida a maior dificuldade a ultrapassar. Ainda assim, foi obtida uma formulação em que, até ao término do trabalho (10 dias), o fármaco em questão não precipitou. Para aumentar a dosagem de fármaco para níveis aceitáveis, foi de extrema importância a utilização da solução de fosfenitoína como fase aquosa. Esta permitiu aumentar a concentração de fármaco presente na emulsão sem provocar a precipitação da fenitoína que se encontra na fase oleosa. Assim, as emulsões finais conseguiram uma dosagem equivalente de fenitoína de 24 mg/mL, perto da pretendida (30 mg/mL) e apresentaram características favoráveis a uma boa estabilidade cinética, de acordo com os seus valores de Z-ave e potencial zeta.

Futuramente deve-se procurar usar um óleo que permita melhor solubilização da fenitoína e continuar a apostar na associação da fosfenitoína e fenitoína, sendo que esta associação pode ser a chave para a formação de uma preparação líquida sustentável a longo prazo.

6. Bibliografia

1. N. Kettaneh-Wold CWEJ. Design Of Experiments Principles And Applications: UMETRICS ACADEMY; 2008.
2. Moreira ISL. Desenvolvimento de uma solução autoemulsionante de fenitoína para administração oral 2015.
3. Atef E, Belmonte AA. Formulation and in vitro and in vivo characterization of a phenytoin self-emulsifying drug delivery system (SEDDS).
4. Abdel-Bar HM, Abdel-Reheem AY, Awad GAS, Mortada ND. Evaluation of Brain Targeting and Mucosal Integrity of Nasally Administrated Nanostructured Carriers of a CNS Active Drug, Clonazepam. 16. 2013.
5. Jogani VV, Shah PJ, Mishra P, Mishra AK, Misra AR. Intranasal mucoadhesive microemulsion of tacrine to improve brain targeting. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2008;22(2):116-24.
6. Prista LN, Alves AC, Morgado R, Lobo JS. Tecnologia Farmacêutica - Volume I. 8a ed. Fundação Calouste Gulbenkian; 2011.
7. Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines: Elsevier; 2013.
8. Pidaparathi K, Soares D. Comparison of Nanoemulsion and Aqueous Micelle Systems of Paliperidone for Intranasal Delivery. AAPS PharmSciTech. 2017;18(5):1710-9.
9. Yadav S, Gandham SK, Panicucci R, Amiji MM. Intranasal Brain Delivery of Cationic Nanoemulsion-Encapsulated TNF α siRNA in Prevention of Experimental Neuroinflammation. Nanomedicine. 2016;12(4):987-1002.
10. J.M. Gutiérrez a, C. González, A. Maestro, I. Solè, C.M. Pey, J. Nolla. Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation - ScienceDirect. 2008.
11. Tadros T, Izquierdo P, Esquena J, Solans C. Formation and stability of nano-emulsions. Adv Colloid Interface Sci. 2004;108-109:303-18.
12. Solans C EJ, Forgiarini AM, Usón N, Morales D, Izquierdo P, Azemar N, Garcia-Celma MJ. Nano-emulsions: formation, properties and applications. Surfactant Science Series 2003, methods Fron-eoble.
13. Shafiq S SF, Talegaonkar S, Ahmad FJ, Khar RK, Ali M. Development and bioavailability assessment of ramipril nanoemulsion formulation. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2007, 66:227-43. 607-16 p.
14. Kelmann NG, Kuminek G, Teixeira H, Koester LS. Carbamazepine parenteral nanoemulsions prepared by spontaneous emulsification process. International Journal of Pharmaceutics, 2007.

15. Al-Mufti F, Claassen J. Neurocritical Care: Status Epilepticus Review. Crit Care Clin. Elsevier Inc; 2014;30(4):751–64.
16. Falco-Walter JJ, Bleck T. Treatment of Established Status Epilepticus. J Clin Med. 52016.
17. <http://app7.infarmed.pt/infomed/lista.php> [Consultado a 27 de setembro de 2017] [
18. Schwartz AP, Rhodes, C.T. Solubility and Ionization Characteristics of Phenytoin,1993.
19. Juran JM. uran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality Into Goods and services.
20. admnistration Fad. Pharmaceutical Quality for the 21st Century: A Risk-Based Approach, 2004.
21. Peraman R, Bhadraya K, Padmanabha Reddy Y. Analytical quality by design: a tool for regulatory flexibility and robust analytics. Int J Anal Chem. 2015;2015:868727.
22. Beg S, Katare OP, Singh B. Formulation by design approach for development of ultrafine self-nanoemulsifying systems of rosuvastatin calcium containing long-chain lipophiles for hyperlipidemia management. Colloids Surf B Biointerfaces. 2017;159:869-79.
23. Tefas LR, Sylvester B, Tomuta I, Sesarman A, Licarete E, Banciu M, et al. Development of antiproliferative long-circulating liposomes co-encapsulating doxorubicin and curcumin, through the use of a quality-by-design approach. Drug Des Devel Ther. 2017;11:1605-21.
24. Verma S, Lan, Yan, Gokhale, Rajeev, Burgess, D.J.. Quality by design approach to understand the process of nanosuspension preparation - ScienceDirect.
25. Eugene C. Nelson PBB, Marjorie M. Godfrey. Quality By Design: A Clinical Microsystems Approach. 2007.
26. Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines Elsevier; 2013.
27. Rodriguez-Burneo N, Busquets MA, Estelrich J. Magnetic Nanoemulsions: Comparison between Nanoemulsions Formed by Ultrasonication and by Spontaneous Emulsification. Nanomaterials (Basel). 2017;7(7).
28. Schwartz AP, Rhodes, C.T. Solubility and Ionization Characteristics of Phenytoin.
29. Hsieh H, Vignesh KS, Deepe GS, Choubey D, Shertzer HG, Genter MB. Mechanistic studies of the toxicity of zinc gluconate in the olfactory neuronal cell line Odora. Toxicol In Vitro. 2016;35:24-30.
30. Farmacopeia Portuguesa 9.02008.
31. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. Ordem dos Farmacêuticos. 3ª edição. 2009. 2017.

32. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.2017.
33. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
34. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.2017.
35. Decreto-Lei n.º 58/2016, de 29 de agosto, Autoridade tributária e Aduaneira.2017.
36. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed2017.
37. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.2017.
38. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
39. Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.2017.
40. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
41. Portaria n.º 181/2015 - Diário da República n.º 118/2015, Série I de 2015-06-192017.
42. Infarmed. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde [Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa_20151029.pdf/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfef790 (Disponível a 20 de março de 2017)].
43. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho. Diário da República, 1.ª série — N.º 144 — 27 de julho de 2015.
44. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
45. Portaria n.º 195-D/2015 – Diário da República n.º 125/2015, 1.º Suplemento, Série I de 2015-06-30.
46. Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal [Internet]. Available from: <http://www.spd.pt/index.php/notcias-topmenu-19/223-estudo-da-prevalencia-da-diabetes-em-portugal> (Disponível a 12 de maio de 2017).
47. Portaria n.º 284/2016 Diário da República n.º 212/2016, Série I de 2016-11-04: .:
48. Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. INFARMED.
49. Decreto-Lei n.º 314/2009 de 8 de Outubro. Diário da República. 1.ª série — N.º 209 — 28 de Outubro de 2009.

50. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
51. Decreto-Lei n.º 113/2010 de 21 de outubro de 2010. Diário da República, 1.ª série — N.º 205 — 21 de Outubro de 2010: .:
52. WHO- Importance of Breastfeeding [<http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>] (Disponível a 1 de agosto de 2017). WHO. 2017.
53. Dispositivos médicos na farmácia - INFARMED [Available from: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia (Disponível a 20 de junho de 2017).
54. Valormed, Sociedade Gestora de Resíduos e de Embalagens e Medicamentos, Lda 2017 [Available from: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/18> (Disponível a 2 de fevereiro de 2017).

Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

O presente relatório visa retratar as atividades realizadas na Farmácia Ferreira Leite, em Fafe, entre os dias 30 de janeiro e 6 de junho de 2017, num total de 800 horas, tendo a supervisão ficado a cargo da Farmacêutica Diretora-técnica (DT) Dra. Sónia Ferreira Leite com o apoio da restante equipa existente nesta farmácia.

A farmácia comunitária é, muitas vezes, o primeiro contacto com os cuidados de saúde primários por parte dos utentes, sendo assim, é um espaço que oferece vários serviços que visam promover a saúde pública da comunidade (31, 32).

Este estágio é uma parte fundamental para a conclusão dos estudos em Ciências Farmacêuticas, uma vez que é nesta área que a maior parte dos farmacêuticos se encontra a exercer funções, sendo também o ramo profissional em que existe a maior interação com o utente, logo, onde pode ser feita uma maior consciencialização para a saúde.

Nesta área de ação farmacêutica pode ser integrada uma grande parte dos conhecimentos adquiridos ao longo da formação, sendo que a existência de uma equipa multidisciplinar permite destacar o papel do farmacêutico como o especialista do medicamento, valorizando assim a profissão.

Os objetivos para este estágio curricular são: integrar os conhecimentos adquiridos teoricamente aplicando-os ao contexto real, verificar a real importância da profissão farmacêutica e todas as suas abrangências, aperfeiçoar a atitude profissional a ter com o utente e colegas.

2. Localização, instalações e organização da Farmácia Ferreira Leite

2.1. Localização

A atividade da Farmácia Ferreira Leite iniciou-se na freguesia de Moreira do Rei, no concelho de Fafe, no ano de 2000, sendo que em maio de 2009 foram abertas novas instalações perto do centro da cidade de Fafe.

O horário de funcionamento da farmácia é das 8h30 às 20h00 de segunda a sábado.

2.2. Instalações gerais

A zona exterior da farmácia cumpre com o estipulado nas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), tal como o disposto no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, uma vez que permite o acesso a qualquer pessoa independentemente da idade ou de possíveis limitações físicas da mesma (33).

A Farmácia encontra-se devidamente identificada com o símbolo da “cruz verde” estando o nome da mesma exposta por cima da entrada. Contiguamente à porta de entrada encontra-se a informação do DT e é nesse espaço que, diariamente, é afixado o nome da farmácia que se encontra de serviço nesse dia.

As instalações da Farmácia Ferreira Leite são constituídas por dois pisos sendo que é no rés-do-chão onde se prestam a maior parte dos serviços aos utentes. A farmácia possui as áreas obrigatórias, segundo o disposto no Anexo da Deliberação nº 1502/2014, de 3 de julho, apresentando no rés-do-chão a zona de atendimento ao público, o gabinete de atendimento personalizado, as instalações sanitárias para uso dos utentes e o armazém principal. Neste piso ainda se encontra outro gabinete de atendimento personalizado e zona de recolhimento, estando estes já inseridos nas áreas facultativas. No primeiro piso surgem mais áreas facultativas, sendo elas 3 armazéns de apoio, um terceiro gabinete de atendimento personalizado, instalações sanitárias e área de refeição para a equipa da farmácia, e o gabinete de direção técnica. Neste piso ainda se encontra o laboratório, sendo este uma área obrigatória. Todas as áreas referidas têm as dimensões exigidas segundo a legislação referida (34).

A maior área da farmácia é a zona de atendimento ao público, é nesse local que se pretende acolher o utente e perceber o motivo da sua presença na farmácia. Nesta área encontram-se informações úteis como, por exemplo, existência de um livro de reclamações e o cumprimento das normas de atendimento prioritário (35). O referido local dispõe de um medidor de pressão

arterial e batimentos cardíacos, uma balança que permite determinar o peso, altura, e índice de massa corporal (IMC), e ainda, produtos de alimentação infantil, produtos de puericultura, calçado ortopédico e produtos de podologia, produtos de cosmética e higiene corporal e oral. Também se encontram expostos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), no entanto, uma vez que estes se encontram em estantes atrás dos balcões de atendimento, apenas a equipa da farmácia lhes tem acesso para fornecer aos utentes. Esta área sofre várias alterações de disposição sendo a montra mensalmente adaptada ao mês em questão pela equipa. A montra, para além de conter o tema alusivo ao mês, possui ainda informação de promoções, publicidade e informações sobre saúde. São ainda visíveis do exterior da farmácia, em vários pontos, as principais marcas de cosméticos e produtos de saúde existentes na farmácia.

O gabinete de atendimento personalizado principal possui uma marquesa reclinável, para o caso de necessidade, e uma mesa onde se encontram os aparelhos para efetuar medições de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. As medições de colesterol total, ácido úrico e triglicéridos são efetuadas recorrendo ao uso do aparelho *Refletron® Plus* através das tiras teste reativas específicas para cada parâmetro a avaliar. A glicémia é avaliada recorrendo a um medidor e respetivas tiras teste indicadas, sendo utilizados vários modelos, como por exemplo, *OneTouch Verio®* e *OneTouch Select Plus®*. Existe ainda um tensiómetro *Pic®* para avaliação da pressão arterial. Neste gabinete são ainda administradas vacinas, que não fazem parte do Plano Nacional de Vacinação, e outros injetáveis, como por exemplo, insulinas. Neste espaço encontra-se o contentor específico para corto- perfurantes, onde são depositadas as lancetas utilizadas para efetuar as medições.

No segundo gabinete de atendimento personalizado, existente no rés-do-chão, são realizadas, semanalmente, consultas de nutricionismo, às quartas feiras, e podologia às terças feiras. Se, por ventura, existirem marcações simultâneas pode ser utilizado o gabinete personalizado principal ou o terceiro gabinete localizado no primeiro piso. Nos três gabinetes é garantida a privacidade do utente, que sempre que necessário, pode aceder a esses locais (36).

Ainda no rés-do-chão encontra-se a área de receção de encomendas e armazenamento, neste espaço encontra-se um computador e telefones, sendo aqui que se procede à criação, receção, de encomendas e regularização de devoluções, e se armazenam os produtos. É neste espaço que se encontra o frigorífico para armazenamento de produtos termolábeis.

No primeiro piso encontra-se o laboratório, devidamente equipado, no entanto não se fazem preparações de medicamentos manipulados. Quando necessário a farmácia Ferreira Leite recorre a outras farmácias com as quais possui parcerias. O laboratório possui uma bancada, onde se encontra uma pedra mármore, armários onde são guardados os materiais básicos de laboratório, balança analítica e um aparelho *TOPITEC®* para mistura de pomadas/cremes. Também aqui se encontram os livros de consulta obrigatórios Farmacopeia Portuguesa e Formulário Galénico Português (36).

Neste piso encontram-se ainda os 3 armazéns de apoio, onde são colocados os excedentes. Num dos armazéns são colocados os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e os MNSRM, sendo que nos outros dois se encontram os excedentes de cosmética, puericultura, alimentação infantil, higiene oral e corporal e medidores de tensão.

Encontra-se também neste piso o gabinete de direção técnica, onde são arquivados os documentos referentes à atividade farmacêutica.

Todas estas áreas são devidamente limpas por uma auxiliar de limpeza, sendo que os materiais corto-perfurantes e contaminados com sangue são removidos por uma equipa especializada. Todos os equipamentos são sujeitos a avaliação periódica para garantir o bom funcionamento e calibração.

2.3. Recursos Humanos

A equipa da farmácia Ferreira Leite é composta por 8 profissionais. A coordenação da equipa encontra-se a cargo da farmacêutica DT, Dra. Sónia Ferreira Leite, auxiliada, diretamente, pelo farmacêutico adjunto Dr. Rui Ribeiro; existindo ainda mais dois farmacêuticos, Dra. Daniela Oliveira e Dr. Miguel Costa. A restante equipa é composta por técnicos de farmácia, nomeadamente, Dra. Liliana Soares, Dra. Otilia Costa, Dra. Diana Soares e Dr. Nuno Sousa. Desta forma a farmácia encontra-se de acordo com o legislado no artigo 23º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto.

Torna-se importante salientar que, devido aos serviços de podologia e nutricionismo disponibilizados na farmácia, fazem também colaboração com a farmácia duas profissionais dos ramos referidos.

A equipa encontra-se organizada e as tarefas são divididas de maneira a garantir o melhor funcionamento da farmácia e a serem prestados os melhores cuidados farmacêuticos.

A farmacêutica DT, Dra. Sónia Ferreira Leite, tem a função de coordenar e orientar a equipa, sendo que qualquer ato farmacêutico é da sua responsabilidade tal como regulamentado no artigo 21º, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012 (36). A DT, é a única da equipa preparada para administração de vacinas e injetáveis, passíveis de serem administradas em farmácia; ainda é responsável pelo aconselhamento e consciencialização do uso responsável do medicamento por parte dos utentes, pelo cumprimento das regras de cedência de MSRM, em casos excecionais, quando os utentes não se fazem acompanhar da receita; e, por fim, garantir que todas as regras de aprovisionamento de medicação são cumpridas. A DT está ainda encarregue do fecho da faturação mensal.

O farmacêutico adjunto, Dr. Rui Ribeiro, está encarregue da parte administrativa da farmácia, sendo ele o primeiro a contactar com fornecedores e a gerir os stocks da farmácia.

A farmacêutica Dra. Daniela Oliveira, está encarregue da gestão de prazos de validade e ainda organização dos documentos referentes à cedência de medicamentos psicotrópicos.

O farmacêutico Dr. Miguel Costa tem como função principal o aconselhamento aos utentes e gestão de produtos infantis (alimentação infantil) e puericultura. Sendo também o principal responsável pela promoção de rastreios de saúde e outras atividades como por exemplo, o curso de preparação para o parto.

A técnica Dra. Diana Soares está, maioritariamente, encarregue da parte de receção, gestão e devolução de encomendas, podendo ainda ajudar na medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos.

As técnicas Dra. Otília Costa e Dra. Liliana Soares, estão encarregues da gestão de produtos de cosmética, bem como da sua promoção aos utentes, e medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.

O técnico Dr. Nuno Sousa encontra-se encarregue da gestão dos armazéns, garantindo que todos os produtos necessários se encontram no armazém principal e os excedentes se encontram organizados de maneira a serem facilmente acedidos em caso de necessidade.

Toda a equipa está devidamente preparada para a interação com o utente e possuem um grande sentido de entreaajuda para poderem aconselhar da melhor maneira possível.

3. Fontes para consulta científica

De acordo com o manual de boas práticas farmacêuticas o farmacêutico deve ter ao seu dispor fontes de informação científica sobre os medicamentos para consultar sempre que necessário. Esta informação pode encontrar-se em formato digital ou em livros presentes na farmácia (31).

Na farmácia Ferreira Leite encontram-se disponíveis a Farmacopeia Portuguesa e o Formulário Galénico Português, em formato de papel, tal como estipulado no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, artigo 37.º (36). Existem também o Índice Nacional Terapêutico e diversos manuais de patologias específicas, como dislipidémias, doenças de pele e doenças infetocontagiosas.

Toda a informação é atualizada e pode ser consultada por qualquer membro da equipa sempre que oportuno.

4. Sistema Informático

A Farmácia Ferreira Leite utiliza o sistema informático *Sifarma 2000* desenvolvido pela Glintt®.

O *software* tem variadas funcionalidades de maneira a permitir o controlo de todo o circuito do medicamento desde a sua entrada na farmácia até à sua entrega ao utente. Assim, o sistema permite a criação e receção de encomendas, regularização de devoluções, verificação e controlo dos prazos de validade, emissão de faturas, emissão de etiquetas para os produtos de venda livre e ainda controlo de fármacos psicotrópicos e benzodiazepinas. Para além disso, permite a distribuição de receitas manuais por organismos, sendo depois mais fácil o agrupamento das mesmas, aquando do fecho dos lotes.

O *Sifarma 2000* possui também uma enorme importância no ato da dispensa farmacêutica, uma vez que permite, rapidamente, o acesso a informações importantes sobre o medicamento desde: grupo farmacoterapêutico, indicações terapêuticas, posologia, doses, interações medicamentosas, contraindicações, existência de genéricos. Permite também a dupla verificação do medicamento garantindo que o produto cedido é o produto receitado. Por último, tem ainda a grande vantagem de se poder criar uma ficha de registo para cada utente, onde se encontram todos os medicamentos que já foram dispensados, sendo mais fácil a verificação de alguma alteração de posologia e controlar a toma dos mesmos por parte do utente.

No ato da dispensa do medicamento cada membro da equipa acede com o seu código pessoal, sendo que todas as vendas ficam associadas a essa pessoa, tornando-se mais fácil a procura de alguma venda ou outra informação referente ao ato da dispensa.

O *Sifarma 2000* permite também a realização de seguranças de maneira a fazer cópias de toda a informação existente no sistema, evitando assim perdas de informação caso ocorra algum problema técnico.

Este sistema é um grande aliado para que a farmácia funcione plenamente, sendo que, atualmente, qualquer problema com o sistema cria diversas dificuldades à equipa. Durante o estágio verifiquei a existência de algumas complicações, devido a falha do sistema, nomeadamente quando o utente se faz acompanhar de receita sem papel. Nestes casos o farmacêutico, ou técnico, só tem acesso à informação do medicamento prescrito após a ativação da receita pelo sistema o que era impossível de fazer nesse momento ficando o utente impedido de levantar a sua medicação.

5. Medicamentos e restantes produtos

A farmácia, como local de promoção de saúde, possui um grande número de produtos à disposição do utente, sendo que no 33.º artigo do Decreto-Lei 307/2007, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto se encontram listados os produtos que podem ser vendidos ao público em farmácia comunitária. Nesta lista encontram-se, entre outros, produtos: homeopáticos, fitoterapêuticos, cosméticos e de higiene pessoal, puericultura; dispositivos médicos; suplementos alimentares e produtos de conforto. No entanto os mais importantes são, sem dúvida os medicamentos, podendo estes ser de uso humano ou veterinário. A definição de medicamento de uso humano encontra-se no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, artigo 3.º, sendo definido como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (37, 38). Seguidamente a lista de produtos disponíveis:

- **Medicamentos sujeitos a receita médica:** armazenados em sistema de gavetas, no armazém principal, localizado imediatamente atrás dos balçães de atendimento ao público. Os medicamentos de marca encontram-se organizados por ordem alfabética de nome comercial, os medicamentos genéricos estão organizados, também por ordem alfabética, neste caso da substância ativa. Existe ainda uma separação entre pomadas ou cremes, xaropes ou soluções, pós e granulados e medicamentos para uso retal. Os medicamentos termolábeis estão no frigorífico existente nesse armazém.
- **Medicamentos não sujeitos a receita médica:** maioritariamente expostos na área de atendimento ao público, atrás dos balçães de atendimento tendo acesso, direto, apenas aos membros da equipa.
- **Medicamentos de uso veterinário:** encontram-se separados dos medicamentos de uso humano (39).
- **Produtos dietéticos e de puericultura:** expostos na área de atendimento ao público.
- **Produtos cosméticos e higiene corporal:** presentes na área de atendimento. Estes são definidos como “toda e qualquer substância ou mistura que se destina a aplicar em diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos ou em dentes e mucosas bucais, cujo objetivo é limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter o bom estado ou de corrigir os odores corporais” (40). Estando assim inseridos nesta categoria os produtos bucodentários,

protetores solares, produtos de podologia, cuidados das mãos e unhas, cuidados específicos para bebês e dermocosméticos (sendo algumas marcas presentes na farmácia: *Caudalie*®, *Avène*®, *Roche-posay*®, *Vichy*®, *A-Derma*®, *Bioderma*®, *Mustela*®, *Neutrogena*®, *Lierac*®, *Eucerin*®).

- **Produtos de conforto:** sapatos ortopédicos que se encontram na área de atendimento ao público.

6. Aprovisionamento e armazenamento

O funcionamento sustentável da farmácia depende de um rigoroso controlo de *stocks*. É necessário fazer um balanço entre os produtos que os utentes necessitam e os produtos que, financeiramente, a farmácia pode ter disponíveis. Assim, o sistema *Sifarma 2000* é uma preciosa ajuda uma vez que permite fazer o controlo de saídas de produtos, avaliando as suas vendas mensais.

Tendo por base a análise das vendas pode fazer-se a gestão do *stock* mínimo e máximo de cada produto, impedindo assim a sua rutura. Sendo possível também ser feitos ajustes de níveis em produtos com uma saída mais sazonal. Todos os dias chegam produtos à farmácia fazendo com que os *stocks* sejam sistematicamente atualizados.

O aprovisionamento é a primeira etapa no circuito do medicamento dentro da farmácia, sendo que iniciei o meu estágio por esta área. Aqui pude ver e, posteriormente, fazer receção de encomendas.

6.1. Fornecedores

A farmácia comunitária precisa ter disponível uma grande diversidade de medicamentos, sendo que, diariamente, são repostos os níveis consoante as vendas. Assim, é necessário contar com fornecedores que garantam a rápida disponibilização dos medicamentos, fazendo as entregas regularmente.

A escolha da Farmácia Ferreira Leite recai sobre a OCP Portugal, a Alliance Healthcare e a Medicanorte. A OCP Portugal e a Alliance Healthcare realizam as suas entregas duas vezes por dia de segunda a sexta e uma entrega aos sábados de manhã. O horário das entregas da parte de manhã varia entre as 8h30 min e as 9h30 min e da parte da tarde entre as 18h30 min e as 19h30 min. Por sua vez a Medicanorte faz as entregas duas vezes por semana, às terças-feiras e às quintas-feiras. Com estas entregas garante-se a manutenção dos *stocks* sendo possível ter disponível os medicamentos em falta no próprio dia. A escolha destes fornecedores prende-se ainda com os preços de compra, facilidade de devoluções e bonificações que estes oferecem.

As compras de medicamentos podem também ser feitas diretamente com delegados representantes dos laboratórios, o que acontece com as encomendas mensais que possuem um maior volume de compra. Esta forma de compra torna-se mais vantajosa para a farmácia.

6.2. Criação de encomendas

As encomendas são, maioritariamente, feitas através do sistema *Sifarma 2000*. Estas são as encomendas diárias, que têm por base os *stocks* mínimos e máximos estabelecidos para cada produto, e as encomendas instantâneas, nas quais através da rede informática, diretamente ligada aos fornecedores, pode ser feito o pedido de qualquer medicamento ou produto que não esteja em *stock*.

As encomendas diárias são propostas pelo sistema, isto é, vendo que o nível de *stock* do produto baixou, o *Sifarma 2000* faz uma proposta de encomenda para voltar a colocar o nível do produto no máximo. A proposta é então revista por um membro da equipa, farmacêutico ou técnico, que avalia a real necessidade do produto e qual o melhor fornecedor para efetuar a encomenda.

Por sua vez, as encomendas instantâneas são mais pontuais, podendo ser feitas quando se tratam de produtos específicos, maioritariamente acompanhados de receita médica, e que, geralmente, não se encontram disponíveis no *stock* habitual.

As encomendas na farmácia podem também ser feitas através do contacto telefónico com o fornecedor, o que é habitual ocorrer em produtos de conforto e em produtos que podem estar esgotados ou com disponibilidade reduzida.

Por fim, podem ainda ser criadas encomendas diretamente aos delegados dos laboratórios, geralmente enviadas por correio eletrónico, o que ocorre nas encomendas mensais de genéricos, uma vez que se trata de um maior volume de compra.

Durante o estágio assisti à elaboração de todos estes tipos de encomendas e pude, eu mesma, realizá-las.

6.3. Receção de encomendas

Os produtos entregues na Farmácia Ferreira Leite provenientes das encomendas estão acondicionados em contentores de plástico dentro dos quais, para além dos produtos, também se encontram a fatura em duplicado e a guia de transporte.

Para efetuar a receção da encomenda é necessário recorrer à fatura, a qual deve conter: identificação da farmácia e do fornecedor (nome, morada e número de contribuinte); identificação da fatura através do código; data; produtos recebidos com a respetiva designação, quantidade pedida, quantidade enviada, Preço de Venda ao Público (PVP), desconto, Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA), Preço de Venda à Farmácia (PVF) e o valor total da fatura.

Sendo que, os MNSRM não necessitam de apresentar o PVP, uma vez que este é estipulado pela farmácia.

Quando se tratam de medicamentos psicotrópicos ou benzodiazepinas é necessário proceder à inserção do código da fatura para controlo e as faturas originais são carimbadas e assinadas, sendo posteriormente arquivadas.

Uma vez aberto o contentor de plástico, devem ser verificadas as condições de todas as embalagens, garantindo que não se encontram danificadas.

A receção do produto é feita na área do *Sifarma 2000* designada de “Receção de Encomendas”. Torna-se então necessário preencher os campos apresentados, sendo eles: o fornecedor, o número da fatura e o seu valor total. Posteriormente, os produtos são passados no leitor ótico e verifica-se o prazo de validade e o PVP. Estes dois valores podem muitas vezes sofrer ajustes uma vez que o preço dos medicamentos sofre constantes alterações e os prazos de validade também podem variar sendo necessário conferir os prazos das embalagens já existentes em *stock*, ou atualizar caso não haja o produto em *stock*.

No que diz respeito aos MNSRM, uma vez que não apresentam PVP, este é calculado na farmácia tendo por base o PVF, o IVA do produto (6% ou 23%) e a margem de comercialização aplicada na farmácia. Após a receção destes produtos é necessário proceder à impressão de uma etiqueta com o nome, código de barras, preço, Código Nacional do Produto (CNP) e IVA do produto.

Quando se tratam de encomendas, que não as diárias, é necessário criar a encomenda manualmente no menu “Gestão de Encomendas”, só assim as encomendas aparecem no separador de “Receção de Encomendas”.

Por fim, antes da aprovação da receção da encomenda, é conferido o preço total da fatura, sendo esta arquivada. As faturas são separadas por fornecedor para serem posteriormente conferidas pela contabilidade.

Os produtos termolábeis têm prioridade neste processo para serem guardados mais rapidamente, os produtos que se encontram encomendados para utentes identificados são colocados num local de mais fácil acesso para poderem ser entregues à pessoa em questão, os restantes são colocados nos locais devidos.

6.4. Armazenamento

Após a receção dos produtos todos devem ser devidamente acondicionados segundo as suas características, de maneira a garantir a sua qualidade. Desta forma a temperatura, humidade são avaliadas regularmente, havendo registos destas medições arquivados na farmácia (41).

Os medicamentos com características específicas, como os termolábeis, são acondicionados no frigorífico (como por exemplo: vacinas, insulinas), e os medicamentos psicotrópicos (como por exemplo: morfina) são acondicionadas no cofre trancado presente no armazém principal.

Todos os produtos, aquando do seu armazenamento, são organizados tendo em conta a sua validade, assim, aplica-se o princípio FEFO (“first expire, first out”) garantindo que os primeiros a sair são os que apresentam validade mais curta. É sempre garantido que o produto fornecido se encontra ainda em tempo útil para ser utilizado antes de ser fornecido ao utente.

Os medicamentos de marca são armazenados nas gavetas por ordem alfabética do nome comercial, enquanto os genéricos seguem a ordem da Denominação Comum Internacional (DCI) e dosagem. No que se refere aos genéricos estes também são separados por laboratórios.

A organização dos produtos expostos na zona de atendimento ao público está relacionada com as áreas distintas, em que se incluem as áreas de puericultura, higiene oral, dermocosmética de homem e mulher, sendo que, em cada área, os produtos são organizados segundo a marca.

6.5. Controlo de prazos de validade

Todos os produtos existentes na farmácia estão sujeitos a um prazo de validade. Este prazo serve para estipular o tempo em que é garantida a qualidade, estabilidade química, física e microbiológica do produto, desde que o mesmo seja armazenado nas devidas condições.

A gestão dos prazos de validade é feita através do *Sifarma 2000* mensalmente. O sistema permite obter a lista de produtos existentes na farmácia, sendo possível filtrar as validades. Na Farmácia Ferreira Leite a seleção é feita tendo em conta os produtos cuja validade expira nos próximos cinco meses. Após a obtenção da lista todos os produtos são assinalados como prioritários para serem os primeiros a serem cedidos.

A lista impressa tem um local onde pode ser colocado um novo prazo de validade, para que este seja corrigido no sistema quando se verifica que o *stock* existente não tem a validade que surge referenciada no sistema.

Caso os produtos não sejam vendidos até ao limite de 3 meses, antes do prazo de validade expirar, estes são retirados e é feita a devolução ao respetivo fornecedor. Nos casos em que o

fornecedor aceita a devolução é emitida uma nota de crédito do produto, quando o fornecedor não aceita o produto permanece na farmácia para quebra de *stock*.

Durante o estágio tive a oportunidade de verificar as validades e os respetivos procedimentos a executar.

6.6. Devoluções

Durante todo o circuito do medicamento dentro da farmácia pode ser necessário efetuar a devolução de produtos. Os principais motivos de devolução são: embalagem estar danificada; produto estar fora do prazo de validade ou com validade muito curta; o produto enviado não corresponder ao encomendado; erro na encomenda; medicamentos retirados do mercado pelo INFARMED.

As devoluções são feitas usando o menu “Gestão de Devoluções” presente no *Sifarma 2000*. Neste programa é possível criar uma nota de devolução onde é inserido o produto a devolver, a quantidade a devolver, o fornecedor, o número da guia de devolução, identificação da farmácia e a justificação para a devolução. Neste processo é importante confirmar o preço do produto para garantir que o preço a creditar pelo fornecedor é o mesmo que a farmácia pagou pelo produto.

Após a finalização da devolução é impressa a respetiva nota em triplicado, sendo que o original e duplicado são assinados e carimbados, pelo membro da equipa que fez a devolução, para serem entregues ao fornecedor, por sua vez, o triplicado é assinado pelo estafeta, para comprovar a receção do produto por parte dessa pessoa, ficando depois arquivado na farmácia.

Na maior parte das devoluções o fornecedor repõe o produto nas devidas condições ou cria uma nota de crédito.

Durante o meu período de estágio pude fazer devoluções e ainda regularizar notas de crédito de produtos devolvidos.

7. Dispensa de medicamentos

Em farmácia comunitária o ato farmacêutico mais comum é a dispensa de medicamentos para os utentes. Este serviço é prestado mediante prescrição médica ou em regime de automedicação após aconselhamento com o farmacêutico. A dispensa do medicamento deve ser sempre feita após uma análise cuidadosa do historial do utente para evitar problemas relacionados com a medicação comuns, como a duplicação da dose, a toma de medicamentos que possuem interações negativas entre si, erros de posologia, entre outros (31).

O farmacêutico tem a capacidade e o dever de prestar aconselhamento especializado e informado ao utente sobre o uso dos medicamentos, sendo que é em farmácia comunitária que se esclarecem grande parte das dúvidas que os utentes têm em como fazer o uso correto da medicação, potencializando a ação terapêutica.

O farmacêutico deve ainda garantir que o medicamento que dispensa está dentro do prazo de validade e que a embalagem se encontra em bom estado de conservação.

Os medicamentos cedidos em farmácia comunitária podem ser MSRM ou MNSRM.

7.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica

Os medicamentos são sujeitos a receita médica sempre que se verifica um risco para a saúde do doente, mesmo utilizando o medicamento para o fim a que este se destina, sem acompanhamento médico. Podem ainda estar nesta categoria medicamentos que sejam utilizados para fins a que não se destinam ou em quantidades consideráveis, e os medicamentos injetáveis (38).

Para que o ato de dispensa seja feito com segurança e corretamente o farmacêutico deve estar bem informado sobre o ato de prescrição. A utilização de prescrição eletrónica minimiza o erro, no entanto, o farmacêutico deve ser sempre crítico aquando a validação de uma receita (42).

Apesar de, tendencialmente as receitas se tornem cada vez mais eletrónicas, ainda surgem receitas em papel. Assim, aquando da receção de uma receita o farmacêutico deve verificar se esta se encontra válida verificando se a mesma contém as informações necessárias, tais como: identificação do doente, do médico e a entidade responsável pelo pagamento; a validade da mesma; a substância prescrita (identificada por DCI), a sua dosagem, posologia, forma farmacêutica e número de embalagens e tamanho da embalagem (43).

Podem ocorrer exceções em que o medicamento seja prescrito através do nome comercial, sendo elas: a inexistência de genérico; a não participação do genérico; medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito, indicação na receita de “Exceção a) do n.º 3 do artigo 6.º”; reação adversa prévia, indicação na receita de “Exceção b) do n.º 3 do artigo 6.º” e continuidade de tratamento superior a 28 dias, indicação na receita “Exceção c) do n.º 3 do artigo 6.º”. Sendo que quando se tratam das exceções a) e b) o farmacêutico só pode fornecer o medicamento prescrito pelo médico, enquanto que no caso da exceção c), o utente pode escolher outro medicamento equivalente, desde que este apresente um preço inferior (42).

As receitas médicas podem conter, no máximo, quatro medicamentos distintos e duas embalagens por medicamento, exceto no caso do medicamento se encontrar em embalagem unitária, neste caso podem ser prescritas quatro embalagens do mesmo (44).

A validade das receitas é de 30 dias após a emissão das mesmas, exceto no caso das receitas renováveis que podem conter até três vias, sendo a sua validade seis meses (44). As receitas médicas renováveis encontram-se identificadas no canto superior direito com o número “1.ª via”, “2.ª via” e “3.ª via”, e destinam-se a tratamentos mais prolongados.

No ato da dispensa o farmacêutico deve informar o utente das opções existentes no mercado, do mesmo grupo homogéneo, para que este possa optar pelo medicamento conforme as suas possibilidades financeiras (44).

Depois da receita ser devidamente validada procede-se à dispensa da mesma informaticamente utilizando o *Sifarma 2000* acedendo ao menu “Atendimento”, selecionando “Com participação” e inserindo os códigos de acesso e número de receita através do leitor ótico. Após este procedimento a receita é inserida automaticamente aparecendo no sistema as linhas de prescrição correspondentes a cada medicamento. Para conclusão da venda o código dos produtos é lido pelo leitor ótico, de maneira a garantir que o medicamento fornecido é o correto.

A receita é posteriormente inserida na impressora para que, no verso da mesma, sejam inscritos os códigos de barras dos produtos fornecidos sendo esta rubricada pelo utente. Segue-se assim a impressão da fatura, a qual é carimbada e rubricada, sendo entregue ao utente juntamente com a guia de tratamento.

Existem casos em que pode ser necessário utilizar outra funcionalidade do *Sifarma 2000* a chamada “venda suspensa” sendo esta utilizada quando a medicação indicada na receita médica não é totalmente dispensada, e em situações de urgência, desta forma o utente deve apresentar a receita médica o mais rapidamente possível (33).

Recentemente entrou em vigor o modelo da “Desmaterialização eletrónica das receitas”, o qual permite ao utente levantar a medicação conforme a necessidade e em diferentes farmácias (43).

Para aceder à receita apenas é necessário a inserção do número de receita, o código de acesso e o código de direito de opção.

No decorrer do estágio pude ver e dispensar todos os tipos de receita, sendo que, apesar de estar perante uma receita médica, nunca deixei de informar o utente sobre para que se destina a medicação, como a deve tomar, os cuidados que deve ter com a conservação da medicação e responder a qualquer tipo de dúvida existente. Pude constatar que o farmacêutico nunca deve perder o seu sentido crítico pois os erros de prescrição acontecem e qualquer dúvida deve ser esclarecida com o médico prescriptor antes de fornecer o medicamento ao utente.

7.2. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial

Existem medicamentos que devido à sua ação e potencial de criar habituação precisam de um maior controlo de utilização. Sendo o caso dos medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos, que podem muitas vezes causar toxicod dependência e assim serem usados em quantidades não indicadas ou ainda serem comercializados ilegalmente (38).

Aquando da venda destes medicamentos o *Sifarma 2000* exige a identificação do utente aquirente e ainda o utente que necessita da medicação, caso não sejam a mesma pessoa. Essa identificação requer dados como: nome, data de nascimento, sexo, número do Bilhete de Identidade/ Cartão de Cidadão e respetiva validade e morada. Neste separador é ainda necessário verificar se o médico prescriptor se encontra devidamente identificado com nome e número da Ordem dos Médicos.

Concluída a venda é emitido o talão denominado “Documento de psicotrópicos”, que contém todas as informações supracitadas e o código do medicamento dispensado, o qual é anexado a uma fotocópia da receita para arquivar na farmácia. Cada talão possui o número de venda sequencial, assim torna-se mais fácil o arquivo dos respetivos talões.

Mensalmente são enviados para o INFARMED, via correio eletrónico, as digitalizações das receitas destes medicamentos sendo feito um balanço anual das vendas destes produtos, bem como das benzodiazepinas. As receitas e respetivos talões de venda ficam arquivados na farmácia durante 3 anos. Todas estas normas se encontram na Circular n.º 0609-2016 (Anexo 3).

No decorrer do estágio pude dispensar medicamentos sujeitos a receita médica especial tais como metilfenidato e fentanilo. Sendo que fiquei alarmada para a quantidade de metilfenidato que é prescrito por parte dos médicos.

7.3. Comparticipações

Existem muitos MSRM sujeitos a um regime de comparticipação de maneira a que o utente não seja obrigado a comportar o custo total do medicamento. Os regimes de comparticipação vigentes são o geral e o especial. No regime de comparticipação geral é da responsabilidade do Estado suportar parte do PVP do medicamento, enquanto que no caso de comparticipação especial esta é aplicada em função do beneficiário sendo específica para algumas patologias (42, 45) (Anexo 4)

A prevalência de diabetes mellitus em Portugal está a aumentar a nível alarmante (46), assim existe uma grande procura em farmácia de todos os medicamentos e dispositivos médicos necessários para controlo e tratamento da doença. Estes doentes usufruem de uma comparticipação de 85% do PVP em tiras-teste para a determinação da glicémia e 100% do PVP em agulhas, seringas e lancetas (45).

Uma comparticipação, relativamente recente, envolve os dispositivos médicos para o apoio aos doentes ostomizados (47). Durante o estágio pude ver que a aplicação desta comparticipação gerava algumas confusões com os utentes, pois, segundo a informação de que dispunham, estes dispositivos ficariam gratuitos com a entrada em vigor da Portaria n.º 284/2016, no entanto as receitas que estes apresentavam ainda não permitiam fazer a comparticipação. Diversas vezes tornou-se necessário contactar os médicos assistentes para que estes fizem-se alterações na prescrição de maneira a que, na farmácia, fosse possível fazer a comparticipação.

Na Farmácia Ferreira Leite a maioria das comparticipações é assegurada pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS) ou pelo regime pensionista, sendo menos frequente a utilização de seguros.

7.4. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica

O farmacêutico tem um papel preponderante na utilização dos MNSRM. Estes medicamentos são, segundo o Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro, no artigo 115.º, todos os medicamentos que não obedeçam aos critérios que caracterizam os MSRM (48).

O utente pode pedir o aconselhamento farmacêutico para obter o MNSRM para resolver problemas de saúde menores, sendo este o profissional mais indicado para o fazer (31).

A dispensa destes medicamentos requer um grande profissionalismo e conhecimento do produto. Aquando do aconselhamento o farmacêutico deve fazer perguntas ao utente para conseguir perceber a real situação que este apresenta, sendo importante inferir sobre: as patologias do utente; os sinais e sintomas que o levam a necessitar de medicação e a sua duração; se costuma fazer alguma medicação habitual. Fazendo a avaliação do utente o farmacêutico pode aconselhar

o uso de algum MNSRM, algum tipo de medida não farmacológica, ou encaminhar o utente para uma consulta médica (31).

Quando se torna necessária a toma de algum MNSRM o farmacêutico, no ato da dispensa, deve informar sobre o princípio ativo, para que se destina, a posologia, o modo de administração, alertar para possíveis efeitos adversos, e o tempo de duração do tratamento. Deve também alertar para que o utente se dirija ao médico caso os sintomas persistam (31).

Uma vez que nos encontramos na “era da informação” cada vez mais os utentes se dirigem à farmácia com a intenção de levar um medicamento por iniciativa própria, fazendo assim a sua automedicação. Neste âmbito o farmacêutico deve sempre esclarecer bem o utente pois este, geralmente, não dispõe de toda a informação necessária para o bom uso do medicamento ou até a informação que possui não se encontra correta. A dispensa do MNSRM é da responsabilidade do farmacêutico, devendo este fazer os possíveis para prevenir qualquer tipo de problema relacionado com o uso do medicamento (31).

No decorrer do estágio pude assistir e realizar o ato de aconselhamento farmacêutico. A sintomatologia apresentada pelos utentes estava relacionada com a síndrome gripal, sendo que, grande parte das vezes o problema ficou resolvido com os MNSRM aconselhados na Farmácia Ferreira Leite. Por outro lado, também era frequente surgirem utentes com a queixa de dores dentárias, sendo estes encaminhados para uma consulta de medicina dentária devido ao risco de infeção.

7.5. Medicamentos de uso veterinário

Segundo o Decreto-Lei n.º 314/2009 de 8 de outubro, define-se como medicamento de uso veterinário “toda a substância ou associação de substâncias, que se destaca por possuir propriedades curativas ou preventivas de doenças ou dos seus sintomas, presentes no animal, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal por forma a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, bem como a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (49).

Os medicamentos para uso veterinário mais pedidos pelos utentes são os desparasitantes internos e externos. Quando o farmacêutico dispensa estes medicamentos deve ter o cuidado de alertar o utente para o modo de administração, a quantidade a administrar (tendo em conta, geralmente, o peso do animal) e as condições de armazenamento do produto.

Na farmácia Ferreira Leite encontram-se disponíveis vários desparasitantes, de salientar: ectópicos (*Advantix*® e *Frontline*®), internos (*Strongid*® e *Poxantel*®).

Outros produtos de saída frequente são as pílulas anticoncepcionais (*Megecat®* e *Pilusfot®*).

Os utentes podem também apresentar uma receita de medicina veterinária, neste caso, o medicamento a dispensar é igual ao medicamento de uso humano, variando a posologia e dose. No caso de se efetuar uma venda de um medicamento de uso humano é arquivada na farmácia uma fotocópia da receita de medicina veterinária juntamente com um duplicado da fatura, comprovando que o medicamento que foi dispensado é o que se encontrava na receita.

A dispensa de medicamentos para uso veterinário deve ser cuidadosa, na Farmácia Ferreira Leite tive sempre o cuidado de realizar um atendimento personalizado e só dispensei medicamentos de uso humano, para fins de uso veterinário, mediante a respetiva receita.

8. Preparação de medicamentos

8.1. Medicamentos manipulados

Entende-se por manipulado “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparada e dispensada sob a responsabilidade de um Farmacêutico” (50).

Segundo as Boas Práticas Farmacêuticas a farmácia comunitária deve possuir um laboratório devidamente equipado, no caso da Farmácia Ferreira Leite, existem as instalações necessárias e devidamente equipadas. O laboratório possui uma bancada, onde se encontra uma pedra mármore, armários onde são guardados os materiais básicos de laboratório, balança analítica e um aparelho *TOPITEC*® para mistura de pomadas/cremes, bem como os livros de consulta obrigatórios Farmacopeia Portuguesa e Formulário Galénico Português (31, 36).

Apesar de totalmente equipada, devido à baixa procura de manipulados em farmácia de oficina, a Farmácia Ferreira Leite não prepara medicamentos manipulados quando estes são requeridos recorre-se a outra farmácia com a qual existe uma parceria.

8.2. Preparações extemporâneas

Existem medicamentos cuja estabilidade é baixa após a reconstituição, assim só podem ser preparados quando vão ser utilizados. Estes medicamentos são preparados imediatamente antes da dispensa, sendo assim, preparações extemporâneas. Como exemplos mais relevantes temos as suspensões de alguns antibióticos, bastante usados em pediatria.

Durante o estágio pude observar e reconstituir este tipo de medicamentos. A preparação varia de medicamento para medicamento, sendo necessário verificar o método de reconstituição antes de a executar. O modelo básico de preparação consiste em agitar o frasco, garantindo que o pó fica solto, adicionar água destilada até perfazer o volume necessário e agitar vigorosamente até o pó estar bem dissolvido.

Aquando da dispensa deve alertar-se o utente para as condições em que deve armazenar o medicamento, salientando a importância de agitar o frasco antes da administração.

9. Outros produtos de saúde

A Farmácia Ferreira Leite dispõe de uma grande variedade de produtos de saúde, sendo essencial a constante formação do farmacêutico de maneira a que este faça um aconselhamento personalizado e especializado para cada situação e para cada utente.

9.1. Produtos de dermocosmética e higiene

Atualmente a área da dermocosmética apresenta uma grande procura por parte dos utentes sendo que a oferta e a variedade de produtos se tornam cada vez maiores.

Segundo o Decreto-Lei n.º 113/2010 de 21 de outubro, artigo 2.º, alínea p), designa-se produto cosmético “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (51).

Estes produtos têm que seguir normas específicas sendo da responsabilidade do fabricante o cumprimento das mesmas, garantindo a segurança da utilização. O INFARMED é a entidade responsável pelo controlo de qualidade, sendo que pode efetuar a retirada de produtos do mercado sempre que se justifique.

Na Farmácia Ferreira Leite existe uma grande variedade de marcas para mulher, homem e bebé. Estes produtos encontram-se na área de atendimento ao público e qualquer utente pode ter acesso aos mesmos.

Algumas das marcas existentes na farmácia são: *Caudalie®*, *Avène®*, *Roche-posay®*, *Vichy®*, *A-Derma®*, *Bioderma®*, *Mustela®*, *Neutrogena®*, *Lierac®*, *Eucerin®*, *Uriage®* e *ISDIN®*. Dentro de cada marca existem diferentes gamas específicas para cada área do corpo e cada tipo de pele.

A nível da saúde oral existem diversos colutórios disponíveis, pastas de dentes para problemas específicos, acessórios ortodontários, sendo as marcas *GUM®* e *Elgydium®* as que apresentam maior representatividade na farmácia.

Durante o estágio pude perceber a grande variedade de ofertas e a importância da constante formação, nesta área, por parte dos farmacêuticos. Cada vez mais surgem novos produtos e, sendo cada vez maior a prevalência de pele reativa e atópica, o farmacêutico deve manter-se atento às inovações de modo a garantir a satisfação do utente. No período do estágio pude assistir

a uma formação da *Avéne*®. Esta área requer grande investimento por parte da farmácia, mas também é a que apresenta maior rentabilidade.

9.2. Produtos dietéticos pediátricos

Na Farmácia Ferreira Leite encontram-se disponíveis uma grande variedade de leites, farinhas lácteas e papas, normais e específicas, para bebés com problemas de intolerância.

O farmacêutico aconselha sempre a utilização do leite materno uma vez que os seus benefícios já estão devidamente comprovados, sendo fundamental a amamentação até aos 6 meses de idade do bebé (52).

As marcas de leites existentes são *Nan*®, *Nutribén*®, *Miltina*® e *Nidina*®. Para todas estas marcas existem gamas específicas consoante a idade do bebé (leites para lactentes (0-6 meses), leites de transição (6-12 meses), leites de crescimento a partir dos 12 meses) e as suas necessidades especiais, como intolerâncias, alergias. A nível de farinhas lácteas existem das marcas *Nan*®, *Nutribén*®, *Cerelac*® e *Nestlé*®.

9.3. Suplementos nutricionais e fitoterapêuticos

Uma área em grande expansão é a dos suplementos nutricionais. Cada vez mais os utentes procuram colmatar carências nutricionais através da utilização de suplementos. Torna-se assim importante alertar o utente para a importância de uma alimentação rica e variada.

Na Farmácia Ferreira Leite as marcas presentes são *Advancis*® e *Absorvit*®. Estas marcas têm uma vasta gama de produtos ricos em vitaminas e minerais, nutrientes essenciais, e combinações específicas para favorecer o funcionamento de alguns sistemas. Assim existem suplementos específicos para ossos e articulações, fígado, sistema digestivo, respiratório e ainda produtos para o stress e promotores do relaxamento.

Produto fitoterapêutico refere-se a qualquer medicamento que contenha na sua constituição uma ou mais substâncias derivadas de plantas como substância ativa (37). Sendo que na Farmácia Ferreira Leite as marcas disponíveis são a *Bekunis*® e a *Fitos*®.

No aconselhamento de suplementos ou fitoterapêuticos é sempre necessária redobrada atenção uma vez que os utentes aparentam ter a ideia de que podem tomar estes produtos sem nenhum cuidado especial, não tendo a noção que tal como outros produtos não podem ser usados em excesso.

9.4. Dispositivos médicos

Entende-se por dispositivo médico "qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) Controlo da concepção." (53).

Existem diversos dispositivos médicos disponíveis na farmácia comunitária, salientando alguns que se encontram na farmácia Ferreira Leite: material de uso parentérico (seringas e agulhas), produtos ortopédicos (meias de compressão, canadianas), material utilizado no tratamento e proteção de feridas (gases, pensos estéreis, ligaduras), dispositivos com a função de medição (termómetros, medidores de pressão arterial, medidores de glicémia), dispositivos intrauterinos, entre outros.

10. Outros cuidados de saúde

Na Farmácia Ferreira Leite prestam-se diversos cuidados de saúde.

Um dos serviços mais requisitados pelos utentes são as medições de parâmetros bioquímicos e fisiológicos nomeadamente glicémia, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, pressão arterial, e parâmetros antropométricos (peso, altura, índice de massa corporal).

Na farmácia são ainda administrados injetáveis e vacinas, não constantes no plano nacional de vacinação, sendo a administração realizada pela DT, farmacêutica certificada.

A farmácia disponibiliza ainda consultas de nutricionismo e podologia, bem como rastreios auditivos mensais.

Durante o meu estágio pude participar em atividades de promoção de saúde como um rastreio para avaliar o risco diabético intitulado “Mais vale prevenir que remediar” (anexo 5) e um controlo de pressão arterial no âmbito do “Mês de maio, mês do coração”.

11. Gestão e contabilidade

Mediante a apresentação de uma receita em papel, com medicamentos comparticipados, deve ser feita, no verso da mesma, a impressão do documento de faturação. Este documento contém: nome da farmácia e do diretor técnico, número da receita, lote e série, código do organismo participante, número da venda, data da dispensa do(s) medicamento(s), código de barras do(s) medicamento(s) dispensado(s), nome do medicamento, dosagem, tamanho da embalagem e forma farmacêutica, custo de cada medicamento e encargos do utente e do organismo e custo total da receita. O membro da equipa que fez a venda assina, carimba e coloca a data na receita, sendo que no final do dia as receitas são novamente verificadas.

Quando se faz a segunda verificação as receitas são separadas por organismos, sendo que dentro de cada organismo, são colocadas por lotes. Cada lote contém as receitas numeradas até um máximo de trinta receitas.

No final do mês, a diretora-técnica imprime os verbetes dos lotes completos, tendo estes a informação relativa à entidade, organismo (código informático, nome e sigla), identificação da farmácia, respetivo código da Associação Nacional das Farmácias (ANF) e carimbo, mês e ano; número sequencial do lote; quantidade de receitas e produtos; valor total do lote em PVP, preço a pagar pelos utentes e comparticipação do organismo.

A faturação referente ao Sistema Nacional de Saúde (SNS) é enviada por correio, para o Centro de Conferências de Faturação (CCF), devendo fazer-se acompanhar do receituário com os respetivos verbetes, a “relação resumo dos lotes” e a “fatura mensal de medicamentos” assinada, datada e carimbada. São impressos quatro exemplares dos dois últimos documentos citados, sendo enviados três para o CCF e um arquivado na farmácia.

Por sua vez, a faturação que não faz parte do SNS, é enviado para a ANF. Os documentos a enviar são os verbetes, três documentos relativos à “relação resumo dos lotes” e três registos da “fatura mensal de medicamentos” todos assinados, datados e carimbados. Ficando uma cópia de cada exemplar arquivado na farmácia. É da responsabilidade da ANF reencaminhar a faturação para as entidades responsáveis (EDP, Caixa Geral de Depósitos, Sindicato dos Bancários Sul e Ilhas, Medis-CTT entre outras). Por sua vez, cada organismo devolve o valor da comparticipação à ANF, que o encaminha de volta à farmácia.

Todo o receituário é conferido pelo CCF que devolve as receitas à farmácia caso estas apresentem algum erro. Se o erro for corrigido a fatura é reenviada aquando do envio da faturação do mês seguinte.

Durante o estágio pude conferir e agrupar receitas, bem como auxiliar no fecho da faturação no final dos meses de março, abril e maio.

12. Resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso

As farmácias são o local de eleição para que os utentes possam deixar os seus resíduos medicamentosos. Este serviço é de extrema importância para que se evitem contaminações do ambiente, o que acontece sempre que os resíduos de medicamentos são colocados no lixo comum. Tratando-se de um problema de saúde pública foi criada a VALORMED uma associação entre as farmácias, distribuidores e indústrias farmacêuticas que tem como finalidade a recolha e tratamento dos resíduos de medicamentos, de forma segura (54).

As pessoas devem entregar nas farmácias medicamentos fora do prazo de validade ou que já não utilizem, cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, blisters, bisnagas e todos os acessórios que possam conter resíduos de medicamentos (54). Após a receção destes resíduos o membro da equipa coloca-os num contentor apropriado existente na farmácia.

Quando o contentor se encontra cheio é selado, pesado e recolhido pela OCP Portugal. Os resíduos seguem depois para um centro de triagem onde é feita a sua separação. Todo o material de papel, vidro e plástico é reciclado, sendo que o material contaminado segue para inceneração.

O processo é registado numa ficha existente no contentor, na qual se coloca a identificação da farmácia e do armazenista, peso, data de recolha, rubrica do membro da equipa que fechou o contentor e rubrica do responsável pela recolha. O original do registo segue juntamente com o contentor sendo que o duplicado fica arquivado na farmácia.

Na Farmácia Ferreira Leite faz-se o apelo aos utentes para que entreguem estes resíduos tendo já muitos tornado este ato uma prática recorrente.

13. Conclusão

Durante os meses que estive na Farmácia Ferreira Leite pude ter a percepção real de qual é o papel do farmacêutico no âmbito da farmácia comunitária.

O farmacêutico deve ter uma relação de confiança com o utente tendo sempre como prioridade a promoção de saúde. Só com a confiança do utente o farmacêutico pode exercer alguma influência positiva nas atitudes a ter perante o uso de medidas farmacológicas e não farmacológicas.

Tive a oportunidade de seguir todo o circuito do medicamento e perceber todo o enorme mundo que se encontra na parte de trás dos balcões de atendimento. Todas as etapas até à dispensa de um medicamento são fundamentais para que a equipa possa fazer o melhor trabalho possível aquando do momento do atendimento. Sem dúvida que para realizar um bom aconselhamento é fundamental conhecer o produto e todo o seu percurso.

Percebi que ainda é necessário realizar muito trabalho para que o ato farmacêutico seja devidamente apreciado e valorizado pelos utentes, e cabe ao farmacêutico, através de um aconselhamento personalizado, mostrar o seu real valor.

A farmácia é um local de constante evolução e a mudança é muitas vezes difícil de implementar. Para mim, o caso mais vigente disso é a utilização da receita eletrónica sem papel. O conceito desta nova modalidade de prescrição é bom, no entanto, quando os utentes nos apresentam apenas os códigos de acesso às receitas, sem a guia de tratamento, podem surgir problemas pois, se o sistema não estiver totalmente operacional, o farmacêutico não tem como aceder aos medicamentos prescritos e satisfazer as necessidades do utente. Para além disso, a maioria dos utentes na farmácia são idosos, o que também não facilita o processo pois, enumeras vezes, perdem a mensagem com os códigos ou esquecem-se que a receita já não possui nenhum medicamento e apresentam os códigos de uma receita já dispensada. Deparei-me com casos em que após a dispensa do medicamento pretendido me foi solicitado que escrevesse num papel o que ainda ficou nessa receita. Isto acontece porque as pessoas deixam o seu contacto de telemóvel e nos centros de saúde assumem que devem enviar os códigos por mensagem.

Outro problema deste modelo de prescrição é a demora para a atualização das comparticipações. Foi necessário entrar em contacto com vários médicos devido a problemas com a prescrição de sacos de ostomia. Sendo a receita sem papel o sistema faz automaticamente o desconto, mas os médicos ainda não conseguiam fazer a prescrição de maneira a que o dispositivo médico fosse assumido pelo *Sifarma 2000*, impossibilitando a realização da comparticipação. A solução encontrada foi pedir aos médicos que optassem por usar a receita manual, assim na farmácia já conseguíamos fazer o desconto. Esta situação causa grande transtorno e demorou muito tempo

a ficar resolvida, uma vez que ainda apareciam algumas receitas incorretas aquando o final do meu estágio.

Os medicamentos disponíveis também sofrem alterações, durante o estágio foi inserido no mercado de um novo medicamento *Lixiana*[®], o seu princípio ativo é o edoxabano e encontra-se indicado para a prevenção de tromboembolismos venosos (anexo 6).

Sempre que se justifique chegam circulares à farmácia com informações importantes. Devido aos casos de sarampo que apareceram em Portugal surgiram vários alertas e informações às farmácias. Em anexo segue uma dessas circulares.

Apesar de todos os problemas que surgiram, esporadicamente, a equipa da Farmácia Ferreira Leite sempre conseguiu resolvê-los através da ajuda de toda a equipa, demonstrando que todos os membros são importantes e o farmacêutico deve estar sempre apoiado por bons profissionais (anexo 7).

Por último, este estágio foi essencial para a conclusão dos meus estudos preparando-me para entrar no mercado de trabalho como uma boa farmacêutica.

14. Bibliografia

1. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. Ordem dos Farmacêuticos. 3ª edição. 2009. 2017.
2. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.2017.
3. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
4. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.2017.
5. Decreto-Lei n.º 58/2016, de 29 de agosto, Autoridade tributária e Aduaneira.2017.
6. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed2017.
7. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.2017.
8. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
9. Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.2017.
10. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
11. Portaria n.º 181/2015 - Diário da República n.º 118/2015, Série I de 2015-06-192017.
12. Infarmed. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa_20151029.pdf/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790 (Disponível a 20 de março de 2017).
13. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho. Diário da República, 1.ª série – N.º 144 – 27 de julho de 2015.
14. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
15. Portaria n.º 195-D/2015 - Diário da República n.º 125/2015, 1.º Suplemento, Série I de 2015-06-30.
16. Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal, <http://www.spd.pt/index.php/notcias-topmenu-19/223-estudo-da-prevalencia-da-diabetes-em-portugal> (Disponível a 12 de maio de 2017).
17. Portaria n.º 284/2016 Diário da República n.º 212/2016, Série I de 2016-11-04
18. Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. INFARMED.
19. Decreto-Lei n.º 314/2009 de 8 de Outubro. Diário da República. 1.ª série – N.º 209 – 28 de Outubro de 2009.

20. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
21. Decreto-Lei n.º 113/2010 de 21 de outubro de 2010. Diário da República, 1.ª série – N.º 205 – 21 de Outubro de 2010: .:
22. WHO- Importance of Breastfeeding [<http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>] (Disponível a 1 de agosto de 2017). WHO. 2017
23. Dispositivos médicos na farmácia - INFARMED [Available from: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia (Disponível a 20 de junho de 2017).
24. Valormed, Sociedade Gestora de Resíduos e de Embalagens e Medicamentos, Lda 2017 <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/18> (Disponível a 2 de fevereiro de 2017)

Anexos

Anexo 1 - Dados suplementares

Tabela DS1- Quantidades efetivamente pesadas dos componentes da mistura anidra em cada uma das formulações do desenho de otimização, em g.

	Miglyol 812	T80	S80	Transcutol	Fenitoína
Anidra 1	0,1010	1,0583	-	0,8430	0,0150
Anidra 2	0,1029	0,9601	0,8522	0,1036	-
Anidra 3	0,2480	0,9852	0,5879	0,1673	0,0152
Anidra 4	0,3995	0,5847	0,5138	0,5030	-
Anidra 5	0,3010	0,6020	-	1,1010	-
Anidra 6	0,4002	1,4003	-	0,2013	-
Anidra 7	0,1026	1,3881	0,4160	0,0756	0,0317
Anidra 8	0,4032	0,3200	0,2806	1,0010	-
Anidra 9	0,1017	0,8034	-	1,1045	-
Anidra 10	0,2494	1,5255	-	0,2030	0,0308
Anidra 11	0,3997	0,3201	0,2834	0,9790	0,0302
Anidra 12	0,1050	1,6998	-	0,2017	-
Anidra 13	0,1070	0,9602	0,842	0,1011	-
Anidra 14	0,4030	0,8400	0,7334	-	0,0306
Anidra 15	0,4040	1,3698	0,2003	-	0,0303
Anidra 16	0,1070	0,7704	-	1,1070	0,0301
Anidra 17	0,2210	0,9610	0,2458	0,5754	-
Anidra 18	0,4040	0,6076	-	0,9800	0,0304
Anidra 19	0,1011	1,4055	0,3980	0,1070	-
Anidra 20	0,1018	0,4270	0,3750	1,1060	-
Anidra 21	0,1030	1,6707	-	0,2010	0,0303
Anidra 22	0,2183	1,5198	0,2473	-	0,0151
Anidra 23	0,4030	1,3698	-	0,2030	0,0304
Anidra 24	0,3999	0,8359	0,7345	-	0,0300
Anidra 25	0,1070	0,4179	0,3672	1,107	0,0152
Anidra 26	0,4023	0,9100	-	0,6800	0,0151
Anidra 27	0,1050	0,6844	0,601	0,5880	0,0302
Anidra 28	0,4070	0,859	0,748	-	-
Anidra 29	0,2550	0,329	0,288	1,1010	0,0301
Anidra 30	0,1094	0,9600	0,841	0,0740	0,0303
Anidra 31	0,4033	1,4030	0,2020	-	-
Anidra 32	0,1080	0,7699	-	1,1030	0,0302

Anexo 2 - Resultados suplementares



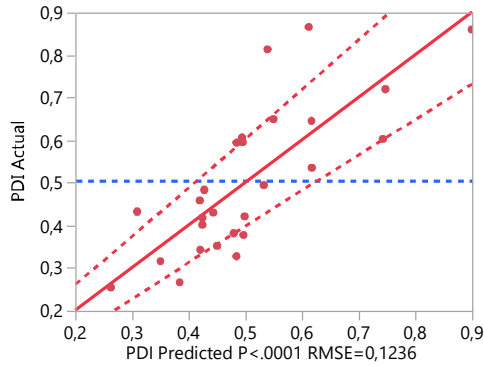
Figura RS1 - Aspecto das emulsões da séria DOE (numeração corresponde à emulsão formada)

Response PDI

Effect Summary

Source	LogWorth	PValue
T80(Mixture)	7,009	0,00000
COSOL(Mixture)	4,088	0,00008
S80(Mixture)	4,049	0,00009
S80*COSOL	3,428	0,00037
T80*COSOL	2,863	0,00137
T80*S80	2,666	0,00216

Actual by Predicted Plot



Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
T80(Mixture)	0,7165755	0,090548	7,91	<,0001*
S80(Mixture)	4,1651698	0,86216	4,83	<,0001*
COSOL(Mixture)	1,5657572	0,321554	4,87	<,0001*
T80*S80	-6,016163	1,721496	-3,49	0,0022*
T80*COSOL	-3,289144	0,892201	-3,69	0,0014*
S80*COSOL	-6,658601	1,573594	-4,23	0,0004*

Sorted Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
T80(Mixture)	0,7165755	0,090548	7,91	<,0001*
COSOL(Mixture)	1,5657572	0,321554	4,87	<,0001*
S80(Mixture)	4,1651698	0,86216	4,83	<,0001*
S80*COSOL	-6,658601	1,573594	-4,23	0,0004*
T80*COSOL	-3,289144	0,892201	-3,69	0,0014*
T80*S80	-6,016163	1,721496	-3,49	0,0022*

Summary of Fit

RSquare	.
RSquare Adj	.
Root Mean Square Error	0,1236
Mean of Response	0,504963
Observations (or Sum Wgts)	27

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio	Prob > F
Model	6	7,3447657	1,22413	80,1290	<,0001*
Error	21	0,3208163	0,01528		
C. Total	27	7,6655820			

Tested against reduced model: Y=0

Prediction Profiler

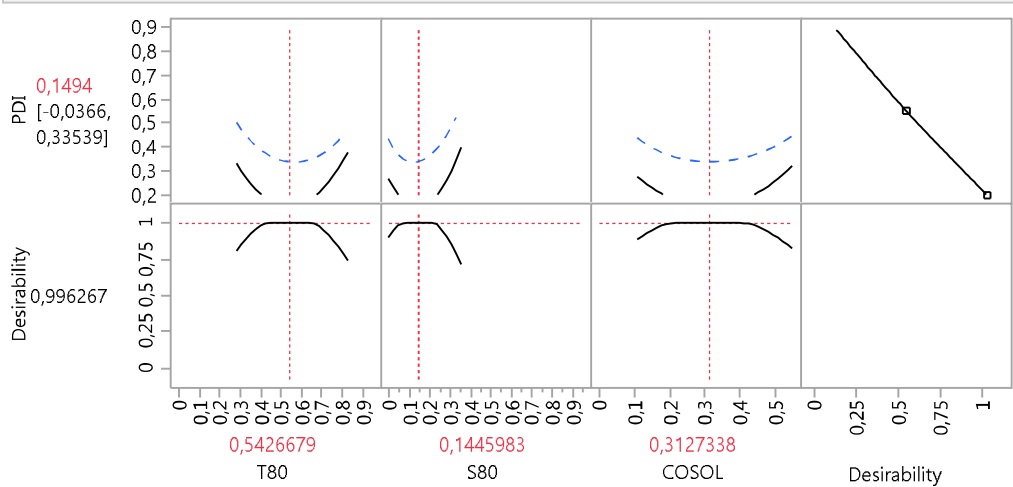


Figura RS2 - Resultados da análise da resposta PDI na série DOE, usando o software JMP® (SAS).

Tabela RS3 - Viscosidade das emulsões finais em função da velocidade de cisalhamento.

Velocidade de rotação (rpm)	FINAL. 1		FINAL. 2		FINAL. 3	
	Torque (%)	Viscosidade (mPa·s)	Torque (%)	Viscosidade (mPa·s)	Torque (%)	Viscosidade (mPa·s)
50,00	17,2	11,25	17,5	11,45	17,4	11,38
50,00	17,1	11,18	17,6	11,51	17,4	11,38
50,00	17,1	11,18	17,4	11,38	17,4	11,38
50,00	17,1	11,18	17,5	11,45	17,3	11,31
100,00	33,2	10,86	33,8	11,05	33,8	11,05
100,00	33,2	10,86	33,8	11,05	33,6	10,99
100,00	33,2	10,86	33,8	11,05	33,5	10,95
100,00	33,2	10,86	33,8	11,05	33,5	10,95
150,00	49,1	10,70	49,6	10,81	49,3	10,75
150,00	49,0	10,68	49,7	10,83	49,1	10,7
150,00	49,0	10,68	49,5	10,79	49	10,68
150,00	49,0	10,68	49,5	10,79	49,1	10,7
200,00	64,6	10,56	65,4	10,69	64,5	10,55
200,00	64,6	10,56	65,4	10,69	64,4	10,53
200,00	64,6	10,56	65,4	10,69	64,3	10,51
200,00	64,6	10,56	65,4	10,69	64,3	10,51
250,00	80,3	10,50	81,2	10,62	79,8	10,44
250,00	80,3	10,50	81,3	10,63	79,8	10,44
250,00	80,3	10,50	81,2	10,62	79,7	10,42
250,00	80,3	10,50	81,2	10,62	79,7	10,42

Anexo 3 - Circular n.º 0609-2016



Circular n.º 0609-2016

Lisboa, 09 de Março de 2016

Assunto: Registo de psicotrópicos e estupefacientes - envio de relatórios e cópias das receitas manuais digitalizadas

Exmo. Associado,

De acordo com a informação transmitida na Circular n.º 2219-2015, de 12 de Outubro, e as comunicações recentes do INFARMED relativas ao registo de medicamentos contendo substâncias estupefacientes ou psicotrópicas, relembramos os seguintes aspectos:

ESTUPEFACIENTES E PSICOTRÓPICOS - REQUISITOS DE ENVIO OBRIGATORIO AO INFARMED				
	CÓPIA DE RECEITAS MANUAIS	REGISTO DE SAÍDAS	MAPA DE BALANÇO	REGISTO DE ENTRADAS*
TABELAS I, II-B, II-C	Mensalmente Até ao dia 8 do mês seguinte	Mensalmente Até ao dia 8 do mês seguinte	Anualmente Até 31 de Janeiro do ano seguinte	Não se aplica (fica s/ efeito)
TABELAS III E IV (incluem as benzodiazepínicas)	Não se aplica	Não se aplica	Anualmente Até 31 de Janeiro do ano seguinte	Não se aplica (fica s/ efeito)

MANTER ARQUIVO DE TODOS OS DOCUMENTOS DURANTE 3 ANOS

* Realçamos que os procedimentos a adoptar no que respeita à validação do receituário, dispensa e controlo destes medicamentos foram alterados ao nível do registo de entradas, que deixa de ter de ser efectuado.

Os relatórios (registos de saídas e mapas de balanço) e as cópias das receitas manuais digitalizadas devem ser enviados para o e-mail do INFARMED (mapas_subcontroladas@infarmed.pt), tendo a farmácia que mencionar no assunto o nome e o código. Exemplos:

- Farmácia "nome" (código): receitas manuais (mês/ano)
- Farmácia "nome" (código): registo de saídas (mês/ano)
- Farmácia "nome" (código): mapa de balanço (ano)

Para apoiar este procedimento, informamos que o Sifarma permite o envio das listagens dos psicotrópicos por e-mail e sugere de uma forma automatizada o endereço de e-mail do INFARMED e o assunto com o qual o e-mail deve ser enviado, conforme instrução de trabalho em anexo.

Com as melhores cumprimentos,

Anexo:
• Instrução de trabalho Sifarma

A DIRECÇÃO



Rua Marechal Saldanha, 1 - 1249-069 Lisboa
Tel: 21 340 06 00 • Fax: 21 347 29 94
email: anf@anf.pt | www.anf.pt

Anexo 4 - Comparticipações

Dispensa em Farmácia Oficina			
Patologia Especial	Âmbito	Comp.	Legislação
PARAMILOIDOSE	Todos os medicamentos	100%	Desp. 4 521/2001 (2ª série), de 31/1/2001
LUPUS	Medic. Comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOFILIA	Medic. Comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOGLOBINOPATIAS	Medic. comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
DOENÇA DE ALZHEIMER	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 13020/2011 (2ª série), de 20 de Setembro	37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras)	Despacho nº 13020/2011, de 20/09
PSICOSE MANIACO-DEPRESSIVA	Priadel (carbonato de lítio)	100%	Desp. 21 094/99, de 14/9
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	Lista de medicamentos referidos no anexo Despacho nº 1234/2007 (2ª série), de 29 de Dezembro de 2006	90% (quando prescrito por médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de 15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08, Despacho n.º 5822/2011, de 25/03 e Despacho n.º 8344/2012, de 12/06
ARTRITE REUMATÓIDE E ESPONDILITE ANQUILOSANTE	Lista de medicamentos referidos no anexo Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de Junho	69%	Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06, alterado pelo Despacho n.º 12650/2012, de 20/09
DOR ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo Despacho nº 10279/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho nº 10279/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22186/2008, de 19/08, Despacho n.º 30995/2008, de 21/11, Despacho n.º 3285/2009, de 19/01, Despacho n.º 6229/2009 de 17/02, Despacho n.º 12221/2009 de 14/05, Declaração de Rectificação n.º 1856/2009, de 23/07, Despacho n.º 5725/2010 de 18/03, Despacho n.º 12457/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5824/2011 de 25/03 e Despacho n.º 57/2014 de 19/12/2013
DOR CRÓNICA NÃO ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo Despacho nº 10280/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho nº 10280/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22187/2008, de 19/08, Despacho n.º 30993/2008, de 21/11, Despacho n.º 3286/2009, de 19/01 e Despacho n.º 6230/2009, de 17/02, Despacho n.º 12220/2009, de 14/05, Despacho n.º 5726/2010 de 18/03,

			Despacho n.º 12458/2010 de 22/07, Despacho n.º 5825/2011 de 25/03 e Despacho n.º 251/2014 de 23/12/2013
PROCRIAÇÃO MEDICAMENTO ASSISTIDA	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 alterado pela Declaração de Rectificação n.º 1227/2009, de 30/04, Despacho n.º 15443/2009, de 01/07, Despacho n.º 5643/2010, de 23/03, Despacho n.º 8905/2010, de 18/05, Despacho n.º 13796/2012, de 12/10 e Despacho n.º 56/2014, de 19/12/2013
PSORIASSE	Medic. psoríase lista de medicamentos	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05
ICTIOSE	Medicamentos referidos nos números 13.3.1, 13.3.2 - Medicamentos queratolíticos e antipsoriáticos - e 13.4.2.2 - Medicamentos usados em afecções cutâneas - do Grupo 13 do Escalão C da tabela anexa à Portaria n.º 78/2014, de 3 de abril	90 %	Despacho n.º 5635-A/2014, de 24/04

Anexo 5 - "Mais vale prevenir que remediar"

MAIS VALE PREVENIR QUE REMEDIAR

Para avaliar o seu grau de risco de vir a ter diabetes tipo 2 propomos que preencha a FICHA DE AVALIAÇÃO DE RISCO DE DIABETES TIPO 2.

Assinale com uma cruz a resposta e some o total de pontos no final.

1 IDADE

1ª Menos de 45 anos
 2ª 45-54 anos
 3ª 55-64 anos
 4ª Mais de 64 anos

2 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (Peso (Kg) / Alt2 (mt))

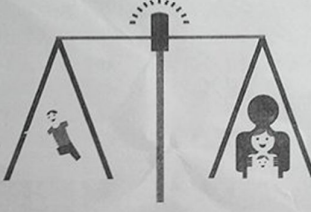
1ª Menos de 25 Kg/m2
 2ª 25-30 Kg/m2
 3ª Mais de 30 Kg/m2

3 MEDIDA DA CINTURA (normalmente ao nível do umbigo)

HOMENS	MULHERES
<input type="radio"/> 1ª Menos de 94 cm	<input type="radio"/> 1ª Menos de 80 cm
<input type="radio"/> 2ª 94-102 cm	<input type="radio"/> 2ª 80-88 cm
<input type="radio"/> 3ª Mais de 102 cm	<input type="radio"/> 3ª Mais de 88 cm

4 PRÁTICA DIARIAMENTE ATIVIDADE FÍSICA ?
 Pelo menos durante 30 minutos, no trabalho ou durante o tempo livre (incluindo atividades da vida diária).

1ª Sim
 2ª Não



5 COM QUE REGULARIDADE COME VEGETAIS E/OU FRUTA?
 (sopa, salada, legumes cozidos, entre outros)

1ª Todos os dias
 2ª Às vezes

6 TOMA REGULARMENTE ou já tomou alguns medicamentos para a hipertensão arterial?

1ª Não
 2ª Sim

7 ALGUMA VEZ TEVE AÇÚCAR ELEVADO NO SANGUE?
 (ex: num exame de saúde, durante um período de doença ou durante a gravidez)

1ª Não
 2ª Sim

8 TEM ALGUM MEMBRO DE FAMÍLIA próximo ou outros familiares a quem foi diagnosticado diabetes (tipo 1 ou tipo 2)?

1ª Não
 2ª Sim: avós, tias, tios ou primos em 1º grau (exceto pais, irmãos, irmãs ou filhos)?
 3ª Sim: pais, irmãos, irmãs ou filhos

nome: _____

d.n. _____ contacto _____ n° utente _____

USF/médico de família _____

NÍVEL DE RISCO TOTAL
 O risco de vir a ter diabetes tipo 2 dentro de 10 anos é:

7 Baixo: calcula-se que 1 em 100 pessoas desenvolverá a doença.
7-11 Ligeiro: calcula-se que 1 em 25 pessoas desenvolverá a doença.
12-14 Moderado: calcula-se que 1 em 6 pessoas desenvolverá a doença.
15-20 Alto: calcula-se que 1 em 3 pessoas desenvolverá a doença.
>20 Muito alto: calcula-se que 1 em 2 pessoas desenvolverá a doença.

Anexo 6 - Introdução no mercado do Lixiana®

Daiichi-Sankyo

Ex.mo/a Sr./a Dr./a

A Daiichi Sankyo Portugal tem o prazer de anunciar o lançamento do:

Lixiana®, (edoxabano), é um inibidor oral seletivo do Fator Xa, de toma única diária, pertencendo à classe dos anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K.

Lixiana® está indicado na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular (FANV), com um ou mais fatores de risco e no tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e da embolia pulmonar (EP) e prevenção da TVP e da EP recorrentes em adultos.

Apresenta-se na forma de Comprimidos revestidos por película, sendo que as dosagens e apresentações comercializadas serão:

Código de barras	Código	Marca e Apresentação	PVP
 5657903	5657903	Lixiana 15 mg – Blister de 10 unidades	31,65€
 5657945	5657945	Lixiana 30 mg – Blister de 10 unidades	31,93€
 5657929	5657929	Lixiana 30 mg – Blister de 28 unidades	64,58€
 5658026	5658026	Lixiana 60 mg – Blister de 10 unidades	31,93€
 5658000	5658000	Lixiana 60 mg – Blister de 28 unidades	64,58€

Para uma melhor visualização das várias dosagens apresentam-se, abaixo, as embalagens de Lixiana®.

Informamos ainda, que a comercialização efetiva deste novo fármaco se iniciará a 1 de Março de 2017.
Disponibilizamo-nos para qualquer esclarecimento adicional.

Com os nossos melhores cumprimentos,
Daiichi Sankyo Portugal

Anexo 7 - Algumas imagens da Farmácia Ferreira Leite

