



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**CARACTERIZAÇÃO TECNOLÓGICA DE PRODUTOS
SEMI-SÓLIDOS PARA ADMINISTRAÇÃO VAGINAL:
UMA PERSPETIVA DE SEGURANÇA**
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação

Ana Raquel Martins Cunha

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

Orientador: Dr^a Rita Palmeira de Oliveira

Coorientador: Doutor José das Neves

Covilhã, junho de 2014

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de deixar um sincero agradecimento à minha orientadora Dr.^a Rita Palmeira de Oliveira por ter aceitado auxiliar-me nesta dissertação e por todo o conhecimento transmitido e ajuda prestada no desenvolver de todo este trabalho. Por toda a dedicação, simpatia e paciência um enorme obrigado.

Agradeço também ao meu co-orientador, Dr. José das Neves, pela amabilidade de ter aceitado ajudar-me e por todo o auxílio prestado e informação partilhada.

À Rita Machado um grande obrigado por todo o auxílio nos meus primeiros dias no CICS e por toda a companhia e ajuda nos restantes.

Agradeço ao Dr. Jorge Aperta e a toda a equipa da Farmácia Hospitalar do Hospital Sousa Martins por toda a simpatia com que me acolheram e por todos os conhecimentos que me ajudaram a adquirir.

Agradeço também à Dr.^a Sandra Amorim, assim como à restante equipa da Farmácia Amorim por todo o carinho e simpatia com que me receberam e por toda a ajuda prestada durante o estágio que em muito ajudou para os conhecimentos que adquiri.

Aos meus pais e irmã um enorme obrigado por todo o apoio e compreensão que tiveram comigo, não só agora, mas por toda a vida.

Aos meus amigos e amigas, aqueles que fiz na Covilhã mas que levo para a vida, um profundo obrigado por toda a companhia e amizade demonstrada nestes anos, sem os quais nada seria igual.

Por último, mas não menos importante, um obrigado do coração ao Edgar por toda a ajuda, todo o apoio e toda a paciência que demonstrou comigo, não só durante a elaboração desta dissertação, mas desde sempre!

Resumo

Este relatório de estágio engloba as três partes essenciais para o culminar da formação de um farmacêutico: um estágio em Farmácia Hospitalar e um estágio em Farmácia comunitária, essenciais para a consolidação de todos os conhecimentos desenvolvidos ao longo do curso, e o desenvolvimento de um trabalho de investigação, que possibilita uma ligação às intervenções farmacêuticas nesta área. Desta forma, este relatório encontra-se dividido em três capítulos.

O primeiro capítulo é relativo ao projeto de dissertação de mestrado que foi realizado com o intuito de identificar potenciais preocupações com a segurança de formulações vaginais semi-sólidas através da avaliação da sua osmolalidade, pH e capacidade tampão. O uso de produtos vaginais é muito comum, não apenas em situações de inflamação ou infeção, as quais não requerem um uso prolongado, mas também em algumas situações diárias que requerem lubrificação ou hidratação. Algumas características tecnológicas das formulações vaginais estão intimamente ligadas com questões de segurança e performance e a sua avaliação é da maior importância. No entanto, existe pouca informação sobre as propriedades tecnológicas dos produtos vaginais disponíveis. Neste trabalho foram analisados 19 produtos de aplicação vaginal, dos quais oito apresentaram osmolalidade superior ao recomendado. Entre os valores de pH encontrados três mostraram-se mais ácidos e dois mais básicos que os valores fisiológicos. A capacidade tampão encontrada foi também bastante variável não se encontrando forte relação entre este parâmetro e a indicação terapêutica / alegação do produto. Relativamente a citotoxicidade esta mostrou-se superior à citotoxicidade do N-9 em três dos produtos analisados. Assim, foi possível identificar potenciais questões de segurança entre os produtos vaginais comercialmente disponíveis que devem ser levadas em consideração, particularmente quando é requerido um uso prolongado.

No segundo capítulo encontra-se a descrição de todas as aprendizagens e experiências vivenciadas no estágio em Farmácia Hospitalar no Hospital Sousa Martins, que teve a duração total de 320 horas.

No terceiro capítulo encontra-se descrita a experiência profissional adquirida através do estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Amorim, que se realizou por um período de 480 horas.

Palavras-chave

Osmolalidade; pH; capacidade tampão; citotoxicidade; aplicação vaginal de fármacos;
Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária

Abstract

This traineeship report incorporates the three essential parts for a pharmacist's formation: a traineeship in Hospital Pharmacy and a traineeship in a Community Pharmacy, essential for the consolidation of all the knowledge acquired through the studies, and the development of an investigation work, which enables a link to pharmaceutical interventions in this this area. Therefore this report is divided in three chapters.

The first chapter is about the master's dissertation project whose purpose was to identify potential safety issues of semi-solid vaginal formulations through the assessment of its osmolality, pH and acid-buffering capacity. The use of vaginal products is very common, not only in inflammatory and infection situations, which usually do not require long term use, but also in some daily situations requiring lubrication or hydration. Some technological characteristics of vaginal formulations are intimately linked with safety and performance issues and their assessment is of the utmost importance. However, there is a lack of information on technological properties of commercially available vaginal products. In this work 19 vaginal products were analysed and eight of which presented higher osmolality than the recommended. Among pH values measured, three products were more acidic and two more basic than the physiological values. The buffer capacity was also found highly variable and was not found a strong relationship between this parameter and the therapeutic indication / product's allegation. For three of the analysed products the cytotoxicity was superior to cytotoxicity of N-9 in. Therefore we could identify potential safety issues among commercially available vaginal products that should be taken into account particularly when long-term use is required.

The second chapter describes the knowledge and experiences acquired in the traineeship in Hospital Pharmacy in Hospital Sousa Martins, throughout 320 hours.

Finally, the third chapter describes the professional experience acquired through the traineeship in Community Pharmacy in Farmácia Amorim, which occurred in a period of 480 hours.

Keywords

Osmolality; pH; Acid-buffering Capacity; Cytotoxicity; Vaginal Drug Delivery ; Hospital Pharmacy; Community Pharmacy

Índice

Capítulo 1 - Caracterização tecnológica de produtos semi-sólidos de aplicação vaginal: uma perspectiva de segurança.....	1
1. Introdução.....	1
1.1 Abordagem geral à administração vaginal de medicamentos e outros produtos	2
1.1.1 Anatomia e fisiologia da vagina.....	2
1.1.2 Formas farmacêuticas de aplicação vaginal	4
1.1.3 Formas farmacêuticas semi-sólidas	4
1.2 Relação entre as características tecnológicas de produtos vaginais e potencial de toxicidade genital	5
1.2.1 Requisitos técnicos de formas farmacêuticas de administração vaginal	5
2. Materiais e métodos.....	6
2.1 Matérias-primas e reagentes	6
2.2 Equipamentos	7
2.3 Seleção das amostras	7
2.4 Determinação do pH	9
2.5 Determinação da capacidade tampão	10
2.6 Determinação da osmolalidade	10
2.7 Determinação da citotoxicidade.....	11
3. Resultados.....	11
3.1 pH	11
3.2 Capacidade tampão	13
3.3 Osmolalidade	15
3.4 Citotoxicidade.....	16
4. Discussão	17
5. Conclusão	20
6. Bibliografia.....	21
Capítulo 2 - Farmácia Hospitalar.....	25
1. Introdução.....	25
2. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos.....	25
2.1 Gestão de recursos humanos	26
2.2 Gestão de existências.....	26
2.3 Sistemas e critérios de seleção e aquisição.....	26
2.4 Receção e conferência de produtos adquiridos	27
2.5 Armazenamento	28
3. Distribuição	28
3.1 Distribuição clássica.....	29
3.2 Reposição de <i>stocks</i> nivelados	29

3.3	Distribuição em dose unitária	29
3.4	Distribuição a doentes em regime de ambulatório	30
3.5	Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação restritiva	31
3.5.1	Estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas	31
3.5.2	Hemoderivados	31
4.	Produção e controlo	32
4.1	Farmacotecnia	32
4.1.1	Preparação de Formas Farmacêuticas não estéreis	32
4.1.2	Reembalagem de doses unitárias sólidas	33
4.1.3	Preparações citotóxicas individualizadas	33
5.	Informação	33
6.	Farmacovigilância	34
7.	Ensaio clínico	34
8.	Acompanhamento da visita médica	34
9.	Atividades farmacêuticas na enfermagem	34
10.	Comissões Técnicas	35
11.	Conclusão	35
12.	Referências Bibliográficas	37
Capítulo 3 - Farmácia Comunitária		39
1.	Introdução	39
2.	Organização da Farmácia	39
2.1	Localização, espaço físico e divisões funcionais	39
2.2	Recursos humanos	40
2.3	Equipamentos e material	40
3.	Informação e documentação científica	41
4.	Medicamentos e outros produtos de saúde	41
5.	Aprovisionamento e armazenamento	42
5.1	Gestão de <i>stocks</i>	42
5.2	Pedidos de encomendas	42
5.3	Receção de encomendas	43
5.4	Armazenamento	44
6.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	44
7.	Dispensa de medicamentos	45
7.1	Automedicação	46
8.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	47
8.1	Produtos de higiene e dermocosmética	47
8.2	Produtos dietéticos	48
8.3	Suplementos nutricionais	48
8.4	Medicamentos de uso veterinário	48
8.5	Dispositivos médicos	49

9.	Outros cuidados de saúde prestados na farmácia.....	49
10.	Preparação de medicamentos.....	50
11.	Processamento do receituário e faturação de entidades participadoras.....	50
11.1	Separação e conferência de receituário.....	51
12.	Conclusão.....	51
13.	Referências bibliográficas.....	53
	Anexos.....	55
	Anexo I - Capacidade tampão de produtos de aplicação exclusivamente externa à temperatura ambiente diluídos em NaCl a 0,9%.....	55
	Anexo II - Capacidade tampão de produtos de aplicação exclusivamente externa à temperatura ambiente diluídos em SFV.....	55
	Anexo III - Capacidade tampão de produtos de aplicação exclusivamente externa a 37°C diluídos em NaCl a 0,9%.....	56
	Anexo IV - Capacidade tampão de produtos de aplicação exclusivamente externa a 37°C diluídos em SFV.....	56
	Anexo V - Capacidade tampão de produtos com indicação terapêutica / alegações para situações específicas à temperatura ambiente diluídos em NaCl a 0,9%.....	57
	Anexo VI - Capacidade tampão de produtos com indicação terapêutica / alegações para situações específicas à temperatura ambiente diluídos em SFV.....	57
	Anexo VII - Capacidade tampão de produtos com indicação terapêutica / alegações para situações específicas a 37°C diluídos em NaCl a 0,9%.....	58
	Anexo VIII - Capacidade tampão de produtos com indicação terapêutica / alegações para situações específicas a 37°C diluídos em SFV.....	58

Lista de Figuras

Figura 1 - Sistema reprodutor feminino e estruturas associadas.

Figura 2 - a) Capacidade tampão dos lubrificantes à temperatura ambiente diluídos em NaCl 0,9%. b) Capacidade tampão dos lubrificantes à temperatura ambiente diluídos em SFV. c) Capacidade tampão dos lubrificantes a 37°C diluídos em NaCl 0,9%. d) Capacidade tampão dos lubrificantes a 37°C diluídos em SFV.

Figura 3 - Citotoxicidade dos diferentes produtos.

Lista de Tabelas

Tabela 1- Amostras analisadas e respectivas alegações/indicações terapêuticas

Tabela 2 - Valores de pH das formulações puras e diluídas com NaCl 0.9% e SFV

Tabela 3- Capacidade tampão relevante

Tabela 4- capacidade tampão absoluta

Tabela 5 - Osmolalidade das formulações puras e diluídas 1:1

Lista de Acrónimos

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
CEDIME	Centro de Documentação e Informação de Medicamentos
CIM	Centro de Informação de Medicamentos
FBS	Soro Bovino Fetal
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSM	Hospital Sousa Martins
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P
LDH	Lactato Desidrogenase
MIC	Concentração Inibitória Mínima
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MSM	Metilsulfunilmetano
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PHMB	Poliesametenbiguanida
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PVP	Preço de Venda ao Público
SFV	Simulante do Fluido Vaginal
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica

Capítulo 1 - Caracterização tecnológica de produtos semi-sólidos de aplicação vaginal: uma perspectiva de segurança

1. Introdução

A vagina tem sido utilizada como via de administração de fármacos desde o surgimento da medicina até aos dias de hoje, datando os primeiros registos da sua utilização de 1850 a.C., no mais antigo papiro médico encontrado no Egito (1).

Esta via pode ser utilizada por fármacos com atividade local, o que permite reduzir a quantidade de fármaco presente em circulação, evitando assim alguns efeitos adversos. Em alguns casos, porém, permite atingir efeitos sistémicos, pois a vagina dispõe de uma abundante irrigação sanguínea, sendo ainda possível a sua permeação por moléculas de elevada massa molecular, como péptidos e proteínas. Outra vantagem importante desta via prende-se com o facto de evitar o metabolismo de primeira passagem hepático (2, 3).

No entanto, as variações fisiológicas observadas em diferentes estados hormonais ou de desenvolvimento da mulher, assim como uma possível irritação local ou qualquer outro efeito causado pela própria formulação aplicada, podem afetar a terapia farmacológica. Desta forma é necessário ter em atenção todas as características da formulação que possam afetar a estrutura e ambiente vaginal, como a osmolalidade ou pH do produto aplicado (3). A influência do próprio ambiente onde essas formulações são aplicadas é também um fator a levar em conta, visto que o pH e a osmolalidade apresentam também um papel importante nos processos físico-químicos responsáveis pela libertação e distribuição de fármaco (4).

Neste contexto, foram emitidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) algumas orientações em relação às características tecnológicas dos lubrificantes, nomeadamente quando utilizados com o preservativo. No caso dos produtos para administração vaginal, é aconselhado que o pH se encontre próximo de 4,5 e que a osmolalidade não ultrapasse 1200 mOsm/Kg (5). Efetivamente, é atualmente reconhecido que formulações hiperosmolares causam maior irritação da mucosa (6).

A caracterização tecnológica das formulações vaginais, no que respeita ao pH e osmolalidade, e a avaliação da sua citotoxicidade para células do sistema reprodutor constituem ferramentas importantes de avaliação da sua segurança.

1.1 Abordagem geral à administração vaginal de medicamentos e outros produtos

1.1.1 Anatomia e fisiologia da vagina

A vagina faz parte dos órgãos genitais internos, assim como a cérvix, útero, trompas, ovários e as estruturas de suporte circundantes. Estas estruturas encontram-se representadas na Figura 1. Para além dos órgãos genitais internos, o aparelho reprodutor feminino é ainda constituído pelos órgãos genitais externos, dos quais fazem parte as estruturas que rodeiam a abertura vaginal, sendo também conhecidas por vulva, entre os quais monte púbico, grandes lábios, pequenos lábios, clitóris, hímen, vestíbulo, uretra, glândulas vestibulares (glândulas de Skene e glândulas de Bartholin) e bulbos vestibulares (3).

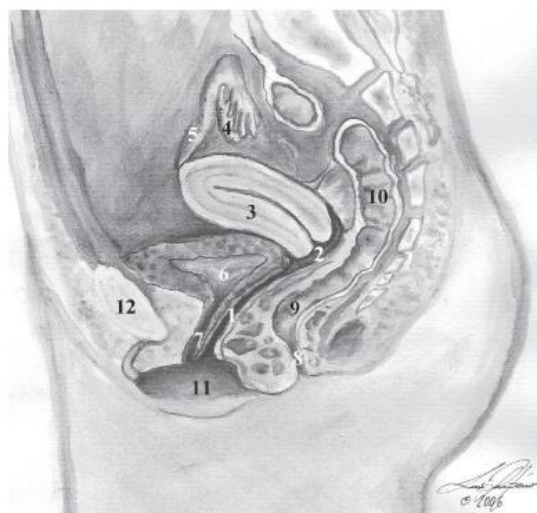


Figura 1 - sistema reprodutor feminino e estruturas relacionadas: vagina (1), cérvix (2), útero (3), ovários (4), trompas de Falópio (5), bexiga (6), uretra (7), ânus (8), reto (9), cólon (10), vestíbulo (11) e sínfise púbica (12) Reproduzido da Ref. (7).

A vagina é um canal fibromuscular em forma de S devido ao seu eixo inferior ser vertical enquanto que o eixo superior é mais horizontal, sendo a sua porção final curvada para o sacro. As suas principais funções são permitir a passagem de fluidos menstruais e do recém-nascido em parto natural e acomodar o pénis durante relações sexuais. A sua largura vai aumentando ao longo do canal vaginal, sendo maior ao nível do colo do útero. Além disso, a vagina pode aumentar consideravelmente durante o parto ou penetração devido à existência de dobras transversais na sua parede (1, 3).

O ambiente vaginal varia durante o ciclo menstrual, sendo o pH mais alto no período menstrual e mais baixo durante o restante ciclo, mas em mulheres saudáveis no período fértil é habitualmente ácido, variando entre 3,5 e 4,5 (8). O pH vaginal pode aumentar para 5,0 -

6,5 em caso de infecções bacterianas ou fúngicas ou várias outras condições, como a presença de sémen (pH 7,2 - 8,0), o que pode afetar a eficácia de vários fármacos (1, 9).

A mucosa vaginal é coberta por um fluido aquoso constituído pela transudação vaginal, secreção das glândulas de Bartholin e Skene, células de exfoliação epitelial, urina residual e fluidos do trato reprodutor superior como muco cervical, e fluidos das trompas e endométrio. Assim, o fluido vaginal é composto por 90 - 95% de água, sais orgânicos e inorgânicos, ureia, carboidratos, glicerol, mucinas, ácidos gordos, albumina, imunoglobulinas, enzimas, leucócitos e detritos epiteliais. O volume produzido diariamente varia ao longo do ciclo menstrual, sendo superior a meio do ciclo e diminuindo no período menstrual, mas ronda normalmente os 6 mL (1).

A exfoliação das células epiteliais liberta glicogénio que é depois hidrolisado a glicose que pode então ser transformada em ácido láctico pela ação de *Lactobacillus spp.* Esta cascata é responsável pelo pH vaginal, sendo que na sua ausência pode haver uma maior suscetibilidade a microrganismos e permeabilidade aos seus produtos tóxicos (10).

A parede vaginal é constituída por epitélio pavimentoso estratificado, cuja espessura é afetada pelos níveis de estrogénios, sendo mais espesso nas mulheres durante a idade reprodutiva e atrofiando progressivamente após a menopausa. Por baixo do epitélio encontra-se a lâmina própria, maioritariamente constituída por tecido conjuntivo, onde se encontram múltiplos vasos sanguíneos e linfáticos que permitem evitar o metabolismo de primeira passagem hepática pois drenam principalmente para a veia ilíaca interna (3).

Para além de evitar o efeito de primeira passagem hepática, a parede vaginal possui ainda uma baixa atividade metabólica, o que contribui para que esta via apresente uma boa biodisponibilidade. Esta via tem ainda a vantagem da possibilidade de concentrar os efeitos da formulação aplicada no útero ou estruturas pélvicas e de poderem ser utilizados sistemas de libertação controlada que melhoram a adesão à terapêutica (11).

No entanto, a administração vaginal também apresenta limitações tais como o facto de ser obviamente restrita ao sexo feminino e as formulações poderem apresentar baixo tempo de residência na vagina devido a rápida remoção do sítio de aplicação. Por outro lado, algumas formulações são pouco convenientes e podem apresentar alguma influência nas relações sexuais e alguma irritação local, sendo pouco aceite por algumas mulheres. A sua dependência das alterações fisiológicas que acontecem com a idade, por exemplo, devem também ser consideradas no desenvolvimento da formulação vaginal (2, 11, 12).

1.1.2 Formas farmacêuticas de aplicação vaginal

Existe atualmente disponível uma grande variedade de formas farmacêuticas de aplicação vaginal. No entanto, todas elas devem ser formuladas de modo a adquirirem as características desejadas de bioadesão, retenção e distribuição. Para além destas características tecnológicas é ainda desejável que este tipo de formulações sejam inodoras e incolores, não devendo causar qualquer irritação, ardor ou prurido, assim como causar qualquer efeito adverso na relação sexual, devendo ainda ser fáceis de aplicar ou inserir (11).

As formas farmacêuticas de administração vaginal mais tradicionalmente utilizadas passam essencialmente por soluções, pomadas, cremes, geles, óvulos, comprimidos, espumas, tampões, havendo ainda anéis vaginais e filmes vaginais (1, 12).

1.1.3 Formas farmacêuticas semi-sólidas

As formas farmacêuticas semi-sólidas são bastante populares e muito usadas para administração vaginal devido à sua facilidade de utilização, boa aceitação e por se tratarem de opções relativamente baratas. No entanto, podem apresentar algumas desvantagens como escorrência ou algum desconforto durante a administração (3).

Entre as formas farmacêuticas semi-sólidas de administração vaginal podemos encontrar essencialmente pomadas, geles e cremes (13).

As pomadas são constituídas por substâncias líquidas ou sólidas dispersas num excipiente monofásico; os cremes são constituídos por uma fase lipófila e uma fase aquosa, o que leva à obtenção de uma preparação multifásica e os geles são constituídos por agentes gelificantes e líquidos gelificados (13).

Os cremes e geles são normalmente usados como contraceptivos ou antibacterianos, sendo por vezes desconfortáveis e não fornecem uma dose exata devido à sua distribuição não uniforme ou escorrência (14).

Os cremes são emulsões semi-sólidas contendo nas suas fases aquosa ou oleosa as substâncias medicamentosas dissolvidas ou suspensas (15).

Os geles são normalmente baratos, fáceis de produzir e possuem uma baixa toxicidade para a mucosa. No entanto estes podem apresentar baixa retenção devido à sua rápida diluição no fluido vaginal, o que leva à diminuição da sua viscosidade podendo provocar a sua escorrência (16, 17).

1.2 Relação entre as características tecnológicas de produtos vaginais e potencial de toxicidade genital

As formas farmacêuticas de administração vaginal são melhor aceites quando são fáceis de utilizar, não apresentam odor ou apresentam um odor agradável e são incolores (18). No entanto, quando as formulações causam irritação vaginal, prurido, sensação de queimadura ou tumefação, estas tornam-se inaceitáveis. Desta forma é essencial analisar que características técnicas podem ser responsáveis por esta toxicidade genital (19).

Assim, as características tecnológicas mais estudadas são a osmolalidade e o pH, sendo desaconselhada a utilização de produtos que se afastam muito do pH fisiológico (pH aproximadamente entre 3,5 e 4,5) e produtos hiperosmolares (5, 20). É também importante analisar se nas concentrações efetivas a formulação não inativa *Lactobacillus spp* uma vez que estes são responsáveis pelo ambiente ácido existente na vagina (21).

1.2.1 Requisitos técnicos de formas farmacêuticas de administração vaginal

A OMS emitiu uma nota de aconselhamento sobre os lubrificantes devido ao facto de estudos recentes terem identificado algumas potenciais questões de segurança, apesar de estes serem normalmente considerados produtos de baixo risco e muito frequentemente utilizados. Esses estudos indicam que produtos com elevada osmolalidade podem causar dano epitelial e vaginal, o que por sua vez pode aumentar o risco de infeção por doenças sexualmente transmissíveis, como o HIV. Desta forma, é aconselhado que a osmolalidade de produtos lubrificantes não deve ultrapassar 1200 mOsm/Kg. A elevada osmolalidade pode ser atribuída a grandes quantidades de glicerina e propilenoglicol na formulação (os seus níveis não devem ultrapassar 9,9% (m/m) e 8,3% (m/m), respetivamente) (5, 22).

De um modo geral é entendido que produtos hiperosmolares são prejudiciais para a mucosa vaginal podendo causar irritação e dano tecidual. Esta situação verifica-se especialmente quando na presença de quantidades elevadas de glicerina, pois a grande pressão osmótica causada no epitélio cervico-vaginal causa transudação de tecidos e fluidos derivados do fluído intersticial para o lúmen vaginal (6, 22).

No entanto, produtos com osmolalidade inferior a 280-290 mOsm/Kg podem também ser prejudiciais pois levam à diminuição da produção de muco, podendo originar secura (6).

Estas orientações sugerem ainda que quando um produto lubrificante se destina a um uso vaginal, o seu pH ideal deve ser aproximadamente 4,5 (5).

O pH vaginal de uma mulher saudável varia sensivelmente entre 3,5 e 4,5, podendo encontrar-se mais elevado (entre 6,0 e 7,5) em mulheres em fase pós-menopausa. O valor de pH, assim como a quantidade de secreções vaginais, que também se encontra diminuída em mulheres em fase pós-menopausa, pode apresentar uma influência significativa na eficácia de algumas formulações (17). Por outro lado, produtos com pH inferior a 3 podem levar a irritação da mucosa, sendo por isso o seu uso desaconselhado (20).

Em relação aos constituintes das formulações, que podem por vezes ser responsáveis por alguma toxicidade, foi mostrado em estudos anteriores que os conservantes que mais contribuem para diminuir a viabilidade e integridade celular foram cloreto de benzalcônio, álcool benzílico e propilparabeno, sendo os conservantes que menos contribuíram para essa diminuição o metilparabeno e ácido sórbico (23). Já em relação aos co-solventes, todos mostraram alguma toxicidade nas concentrações usadas clinicamente, sendo que etanol e glicerina apresentaram melhores perfis que polietileno e propilenoglicol (23). Foi também desaconselhada a utilização de poliquatérnio na formulação de lubrificantes, uma vez que este pode levar a um aumento da replicação de HIV-1 (5).

Assim, aquando da formulação de formas farmacêuticas de administração vaginal todas estas características têm de ser levadas em conta de forma a produzir uma formulação o mais inócua possível para a mucosa vaginal.

2. Materiais e métodos

2.1 Matérias-primas e reagentes

- Água destilada;
- NaCl 0,9%;
- NaOH 1N;
- Preparação do SFV: NaCl, KOH, Ca(OH)₂, albumina sérica bovina, ácido láctico, ácido acético, glicerol, ureia, glucose e HCl;
- Linha celular cervical HeLa (ATCC, Manassas, VA, EUA);
- Meio de cultura Dulbecco's Modified Eagle Medium (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA);
- Soro Bovino Fetal (FBS) (Invitrogen);
- Penicilina;
- Estreptomicina;
- Kit comercial: LDH Cytotoxicity Detection Kit (Takara Bio, Shiga, Japão);
- Etanol a 70%;

- Solução de tripsina e EDTA;
- Triton X-100.

2.2 Equipamentos

- Eléctrodo de pH (Couraget + Khazaka, Köln - Alemanha);
- Osmómetro de abaixamento crioscópico (Micro-Osmometer Type 15, Löser Messtechnik, Berlim, Alemanha);
- Centrífuga;
- Estufa;
- Balança analítica;
- Placa de agitação;
- Micropipetas.

2.3 Seleção das amostras

A seleção das amostras foi feita de modo a englobar produtos semi-sólidos disponíveis nos mercados português e internacional, incluindo produtos lubrificantes, produtos de aplicação exclusivamente externa (destinados a hidratar a região vulvar) e produtos com indicação terapêutica (um medicamento antifúngico não sujeito a receita médica) ou alegações para situações específicas (utilização na menopausa, restabelecimento de flora vaginal, coadjuvante no tratamento de infeções). A identificação das amostras e respetivas indicações terapêuticas ou alegações inscritas no rótulo podem ser consultadas na tabela 1.

Tabela 1- Amostras analisadas e respectivas alegações/indicações terapêuticas.

Nome Comercial	Composição do rótulo	Indicação terapêutica/alegações
Geliofil®	Ácido láctico, glucogénio, propilenoglicol, metilhidroxipropilcelulose, lactato de sódio, água, pH fisiológico vaginal	Restabelece a flora vaginal
Saugella®	Água, propilenoglicol, glicerina, sorbitol, <i>Thymus vulgaris</i> , carbómero, trietanolamina, hialuronato de sódio, metilparabeno sódico, EDTA disódico, sorbato de potássio, pantenol	Gel hidratante e lubrificante para a genital externa
Velastisa hidratante V.V.®	Água, parafina líquida (óleo mineral), glicerina, PEG-8 Beeswax, éter perfluoropolimetilisopropil, PEG-6 isostearato, bisabolol, óleo de semente de <i>Borago officinalis</i> , laureto-9, glicerilpoliacrilato, carbómero, hidróxido de sódio, BHT, imidazolidinilureia, metilparabeno, propilparabeno	Alivia o prurido e a hidratação vulvar. Função protetora dos problemas habituais de secura e irritação.
Fillergyn®	Água, sorbitol, propilenoglicol, glicerina, hidroxietilcelulose, metilsulfonilmetano (MSM), álcool benzílico, hialuronato de sódio, copolímero PVM/MA, Tea Tree Oil (óleo essencial de <i>Melaleuca alternifolia</i>), ácido láctico, fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, EDTA dissódico	Favorece o processo reparativo no estado de atrofia da mucosa vulvo-vaginal durante a menopausa. Particularmente nos casos de irritação, prurido, ardência, secura vaginal, odor desagradável e dor durante a atividade sexual.
Velastisa hidratante V.G.®	Água, glicerina, glicerol poliacrilato, vaselina, parafina líquida (óleo mineral), glicerídeos de óleo de palma hidrogenados, hidróxido de sódio, carbómero, ácido poliacrílico, metilparabeno	Tratamento não hormonal para a secura vaginal
Alkagin®	Água, propilenoglicol, glicerina, arginina, sorbitol, pantenol, hialuronato de sódio, extrato de menta piperita, glicosaminoglicanos, extrato de <i>Aloé barbadensis</i> , extrato <i>Calendula officinalis</i> , extrato malva silvestre, extrato <i>Tilia tomentosa</i> , carbómero, PEG-40 óleo de ricínio hidrogenado, digluconato de clorohexidina, polissorbato 20, metilparabeno, EDTA disódico, EDTA tetrasódico	Hidratante - protetor e refrescante
RepHresh®	Água purificada, glicerina, policarbófilo, omopolímero de carbómero do tipo B, etilparabeno sódico, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico, hidróxido de sódio	Elimina o odor, alivia o prurido e irritação, cura e previne a vaginose bacteriana, mantém o pH fisiológico contribuindo para reduzir o risco de infecção
Replens®	Água depurada, policarbófilo, óleo mineral, glicerina, glicerídeo de óleo de palma hidrogenado, omopolímero de carbómero do tipo B, ácido sórbico, hidróxido de sódio	Calmante, dá um alívio imediato da atrofia e secura vaginal e do prurido, irritação e incomodo
H.R Accaerre Jelly®	Água, propilenoglicol, hidroxietilcelulose, carbómero, metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sódio	Gel humectante lubrificante íntimo
K Y Jelly®	Água, propilenoglicol, sorbitol, hidroxietilcelulose, ácido benzoico, polissorbato 60, acetato tocoferil	Substitui a lubrificação íntima de uma maneira natural, ajudando a melhorar o conforto sexual. A sua fórmula à base de água é um lubrificante delicado para uma sensação natural e confortável.
Hyalogyn®	Hydeal-D ^R (derivado do ácido ialurónico), propilenoglicol, carbómero, metil p-hidroxibenzoato, propil p-hidroxibenzoato, hidróxido de sódio, água depurada	Gel vaginal complementar ao tratamento da secura vaginal de várias naturezas; coadjuvante do processo natural de cicatrização de micro-fissuras de atrito

Phyto Soya®	Água, glicerina, parafina líquida, hidróxido de sódio, carbómero, extrato de soja (glicine max), fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, isobutilparabeno	Contribui para o melhoramento da secura vaginal e do conforto sexual feminino, em particular durante a menopausa
Monogin gel®	Cloridrato de poliesametilbiguanida (PHMB), edeato de sódio, glicerol, hidroxietilcelulose, cloreto de potássio, ácido láctico, água depurada	Gel autopreservado para a proteção da mucosa e da cute. Coadjuvante no tratamento da vulvite e balanite de qualquer origem e natureza e no tratamento de afeções dermatológicas de qualquer natureza, em particular daquela facilmente predisposta ao desenvolvimento de infecção secundária
Vidermina®	Água, glicerina, propilenoglicol, sorbitol, carbómero, hialuronato de sódio, glicosaminoglicanos hidrolisados, pantenol, extrato de recutita camomila, arginina, PEG-40 óleo de ricínio hidrogenado, imidazolidinil ureia, metilparabeno, propilparabeno, EDTA dissódico	Protetor - humectante gel a pH fisiológico, coadjuvante na secura do genital externo
Gino-Canesten®	Clotrimazol, álcool benzílico, palmitato de cetilo, álcool cetosteárico, água purificada, polissorbato 60, monoestearato de sorbitano, 2-octildodecanol	Tratamento de infecções genitais localizadas na vagina, vulva ou pênis provocadas por um fungo chamado Candida
Gel Sea®	Água purificada, glicerol, propenadiol, hidróxi e etilcelulose, spirulina máxima	Secura da mucosa vaginal de qualquer origem
Ginix®	Água, glicerina, sorbitol, fenoxietanol, hidroxietilcelulose, imidazolidinil ureia, carbómero, etilhexilglicerina, goma xantana, hidróxido de sódio, hialuronato de sódio, extrato de <i>Arnica montana</i> , extrato de <i>Calendula officinalis</i> , extrato de <i>Ribes nigrum</i> , extrato de <i>Salvia officinalis</i> , tocoferol	Gel fluido lubrificante e hidratante não hormonal, formulado para ajudar a compensar a insuficiência das secreções vaginais naturais e possibilitar uma melhor lubrificação local.
Ginix Plus®	Água, glicerina, sorbitol, lecitina hidrogenada, fenoxietanol, hidroxietilcelulose, imidazolidinil ureia, carbómero, etilhexilglicerina, goma xantana, hidróxido de sódio, hialuronato de sódio, extrato de <i>Arnica montana</i> , extrato de <i>Calendula officinalis</i> , extrato de <i>Ribes nigrum</i> , extrato de <i>Salvia officinalis</i> , tocoferol	Gel não hormonal de estrutura lipossomada para hidratar e reparar a mucosa vaginal
Ginix Up®	Água, <i>Algae</i> , polissorbato 20, glicerina, amido de milho hidrolisado, extracto de <i>Ammi visnaga</i> , óleo de <i>Santalum album</i> , carbómero, fenoxietanol, metilparabeno, butilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, aminometil propanol, perfume, copolímeros de alquil acrilatos, sorbato de potássio, extracto de <i>Plecthranthus barbatus</i> .	Gel hidratante de superfície, que suaviza e tonifica os órgãos genitais da mulher. Ajuda a proteger a barreira lipídica e a evitar a desidratação desta zona íntima.

2.4 Determinação do pH

A determinação do pH foi efetuada através da imersão de um elétrodo de pH (Couraget + Khazaka, Köln - Alemanha) diretamente na formulação. Todas as determinações foram

realizadas em triplicado, sendo posteriormente calculada a média e o desvio padrão das determinações.

2.5 Determinação da capacidade tampão

A capacidade tampão das formulações foi determinada através da adaptação da metodologia previamente descrita (24) (25). Para cada formulação diluiu-se 1g em 10 mL de NaCl a 0,9% ou simulante do fluido vaginal (SFV) (proporção massa de gel/volume de dissolvente 1:10) e mediu-se o pH inicial. Adicionou-se Hidróxido de sódio (1N) em incrementos de 20 μ L, sob agitação constante e mediu-se o pH por potenciometria, 30 segundos após cada adição. (Interrompeu-se a agitação durante as medições de pH). O procedimento foi repetido até que o valor de pH fosse igual ou superior a 10. As titulações foram realizadas em triplicado para cada formulação ou até obtenção de resultados concordantes. Repetiu-se o mesmo teste para os controlos (NaCl e SFV sem qualquer formulação). Para todas as formulações o procedimento foi realizado à temperatura ambiente e a 37°C. O SFV foi preparado com a seguinte composição para 1 litro de solução: 3,51g de NaCl, 1,40g de KOH, 0.222g de Ca(OH)₂, 0,018g albumina sérica bovina, 2,00g de ácido láctico, 1,00g de ácido acético, 0,16g de glicerol, 0,4g de ureia e 5,0g de glucose, sendo o pH ajustado para 4,2 com a utilização de HCl (4).

Após realização das curvas de titulação foi calculada, por interpolação gráfica, a «capacidade tampão relevante», previamente descrita como a quantidade de hidróxido de sódio necessária para elevar o pH da dispersão até 5 (25). Foi também calculada a quantidade de hidróxido de sódio necessária para elevar o pH inicial da formulação em 1 valor, tendo sido atribuída a este valor a designação de «capacidade tampão absoluta».

2.6 Determinação da osmolalidade

A osmolalidade foi determinada através da utilização de um osmómetro de abaixamento crioscópico (Micro-Osmometer Type 15, Löser Messtechnik, Berlim, Alemanha). Para cada formulação foram pesados 100 μ g num eppendorf de 1,5 mL, seguindo-se uma centrifugação para retirar possíveis bolhas de ar formadas. A osmolalidade foi determinada diretamente por imersão da sonda do aparelho no produto semi-sólido a medir. Para todos os produtos foi também realizada uma pré-diluição com igual quantidade de água destilada e a medição executada da mesma forma. Nestes casos, a osmolalidade do produto não diluído foi calculada por multiplicação do valor lido pelo fator de diluição.

2.7 Determinação da citotoxicidade

A citotoxicidade para a linha celular cervical HeLa (ATCC, Manassas, VA, EUA) dos produtos considerados foi determinada através da medição dos níveis extracelulares da lactato desidrogenase (LDH). A LDH é uma enzima intracelular que é libertada para o espaço extracelular em caso de dano na membrana celular e, como tal, funciona como um indicador de toxicidade. As células HeLa foram mantidas a 37°C e atmosfera de ar com 5% de teor em dióxido de carbono, em meio de cultura Dulbecco's Modified Eagle Medium (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA) suplementado com 10% de soro bovino fetal (Invitrogen), 100 UI de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina. O meio de cultura foi renovado a cada 2-3 dias. Para o ensaio de citotoxicidade, 5000 células HeLa em 200 µL de meio de cultura foram colocadas em cada poço de uma placa de 96 poços. Após 24 horas de incubação (37°C, 5% CO₂), o meio foi removido e substituído por diluições do produto a testar em meio de cultura apenas suplementado com penicilina/estreptomicina e sem soro bovino fetal. Consideraram-se para cada produto as diluições de 1:5, 1:20 e 1:100 (m/v). Após nova incubação de 24 horas, as placas de 96 poços foram centrifugadas (1500 rpm, 10 minutos) e o meio de cada poço recolhido para aferição dos níveis de LDH. Utilizou-se para tal um kit comercial (LDH Cytotoxicity Detection Kit, Takara Bio, Shiga, Japão) de acordo com as indicações do fabricante. A mistura de reação do kit (100 µL) foi misturada com cada amostra (100 µL) em nova placa de 96 poços e incubada durante 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, a absorbância de cada amostra foi determinada a 490 nm, tendo-se deduzido ao valor obtido a leitura feita a 690 nm (valor de *background*). Os valores finais foram convertidos em percentagem de acordo com a seguinte fórmula matemática:

$$\% \text{ de citotoxicidade} = \frac{\text{Valor da amostra} - \text{valor do controlo negativo}}{\text{valor do controlo positivo} - \text{valor do controlo negativo}} \times 100$$

Foram utilizados como controlo negativo células incubadas apenas com meio de cultura e como controlo positivo Triton X-100 a 2%. As células foram utilizadas às passagens 34-36.

3. Resultados

3.1 pH

Os produtos testados revelaram valores de pH entre 2,3 e 6,5 sendo que a maioria se encontra próximo do pH vaginal fisiológico. Verificou-se ainda que quer com a diluição com NaCl 0.9% quer com SFV este valor varia ligeiramente, tornando-se ainda mais próximo do pH vaginal de

uma mulher saudável em período fértil (pH entre 3,5 e 4,5) (8). É ainda de referir que para alguns produtos uma diferença do pH dos valores fisiológicos pode ser explicada através das suas alegações. É o caso do Geliofil (pH 3,2) que alega restabelecer a flora vaginal e que contém na sua formulação ácido láctico que baixa o seu pH podendo criar condições mais favoráveis ao desenvolvimento de *Lactobacillus spp.* No caso do Velastisa V. V. (pH 5,2) este valor também pode ser explicado com o facto de a sua utilização ser a nível externo, onde o valor de pH fisiológico não é tão baixo. No entanto, para os restantes produtos não parece haver uma relação direta entre o seu pH e a sua finalidade. É ainda de ressaltar que o RepHresh e o Replens foram os dois únicos produtos para os quais não se verificou, após diluição em NaCl e em SFV, alteração do pH para valores próximos dos fisiológicos.

Estes valores podem ser consultados na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores de pH das formulações puras e diluídas com NaCl 0.9% e SFV. Resultados apresentados como média \pm desvio padrão (n=3).

Encontram-se salientados com fundo cinzento todos os valores que se afastam do valor de pH vaginal normal. (*pH medido através da imersão do eletrodo de pH diretamente no produto).

Produtos	pH direto*	37°C		Temp. Ambiente	
		pH diluído com NaCl	pH diluído com SFV	pH diluído com NaCl	pH diluído com SFV
Fillergyn®	4,0 \pm 0,06	4,0 \pm 0,15	4,0 \pm 0,06	4,4 \pm 0,21	3,6 \pm 0,00
Gel Sea®	5,3 \pm 0,10	4,4 \pm 0,25	3,6 \pm 0,12	4,6 \pm 0,20	3,8 \pm 0,06
Geliofil®	3,2 \pm 0,00	3,2 \pm 0,04	3,5 \pm 0,16	3,0 \pm 0,00	3,2 \pm 0,06
Ginix®	4,6 \pm 0,06	4,0 \pm 0,06	3,7 \pm 0,06	5,0 \pm 0,47	3,8 \pm 0,00
Ginix Plus®	4,6 \pm 0,06	4,2 \pm 0,06	3,7 \pm 0,00	5,0 \pm 0,25	3,8 \pm 0,00
Ginix Up®	4,4 \pm 0,00	3,9 \pm 0,06	3,9 \pm 0,10	4,7 \pm 0,06	3,7 \pm 0,12
Gino-Canesten®	6,5 \pm 0,06	6,9 \pm 0,05	4,1 \pm 0,06	6,0 \pm 0,06	4,2 \pm 0,00
H: R. Accaerre Jelly®	6,4 \pm 0,06	5,7 \pm 0,12	4,2 \pm 0,10	6,2 \pm 0,10	3,8 \pm 0,00
Hyalo Gyn®	4,2 \pm 0,06	3,7 \pm 0,06	3,6 \pm 0,06	4,6 \pm 0,06	3,6 \pm 0,00
K Y Jelly®	2,9 \pm 0,26	3,1 \pm 0,15	4,0 \pm 0,00	3,8 \pm 0,10	3,6 \pm 0,06
Monogin Gel®	3,3 \pm 0,06	3,2 \pm 0,12	4,0 \pm 0,12	4,4 \pm 0,59	3,9 \pm 0,35
Phyto Soya®	4,2 \pm 0,00	3,7 \pm 0,17	4,0 \pm 0,00	4,4 \pm 0,12	3,6 \pm 0,00
RepHresh®	2,7 \pm 0,00	2,6 \pm 0,25	3,3 \pm 0,06	3,1 \pm 0,07	3,3 \pm 0,00
Replens®	2,3 \pm 0,00	2,1 \pm 0,06	3,2 \pm 0,10	3,4 \pm 0,12	3,3 \pm 0,00
Saugella®	5,4 \pm 0,06	4,9 \pm 0,03	4,1 \pm 0,04	4,9 \pm 0,01	4,1 \pm 0,01
Universal Placebo	4,0 \pm 0,00	4,4 \pm 0,17	4,1 \pm 0,06	4,2 \pm 0,15	4,1 \pm 0,00
Velastisa V.G.®	3,1 \pm 0,06	3,2 \pm 0,19	3,9 \pm 0,14	3,8 \pm 0,15	3,4 \pm 0,06
Velastisa V.V.®	5,2 \pm 0,06	5,0 \pm 0,12	4,2 \pm 0,04	4,9 \pm 0,05	4,1 \pm 0,01
Vidermina®	4,4 \pm 0,00	3,9 \pm 0,06	4,0 \pm 0,06	4,8 \pm 0,23	3,8 \pm 0,00

3.2 Capacidade tampão

A capacidade tampão dos diferentes produtos testados variou bastante, sendo os lubrificantes, de uma forma geral, o grupo de produtos que apresentou menor capacidade tampão. Entre os produtos com alegações específicas em que a capacidade tampão se torna mais relevante, como infecções ou menopausa, o produto que apresentou melhor capacidade tampão foi o RepHresh. Foi ainda visível alguma variação de valores entre as diferentes condições em análise, mostrando os produtos diluídos com SFV uma maior capacidade tampão. A título ilustrativo apresentam-se as curvas de titulação para as diferentes condições em análise dos lubrificantes (Figura 2).

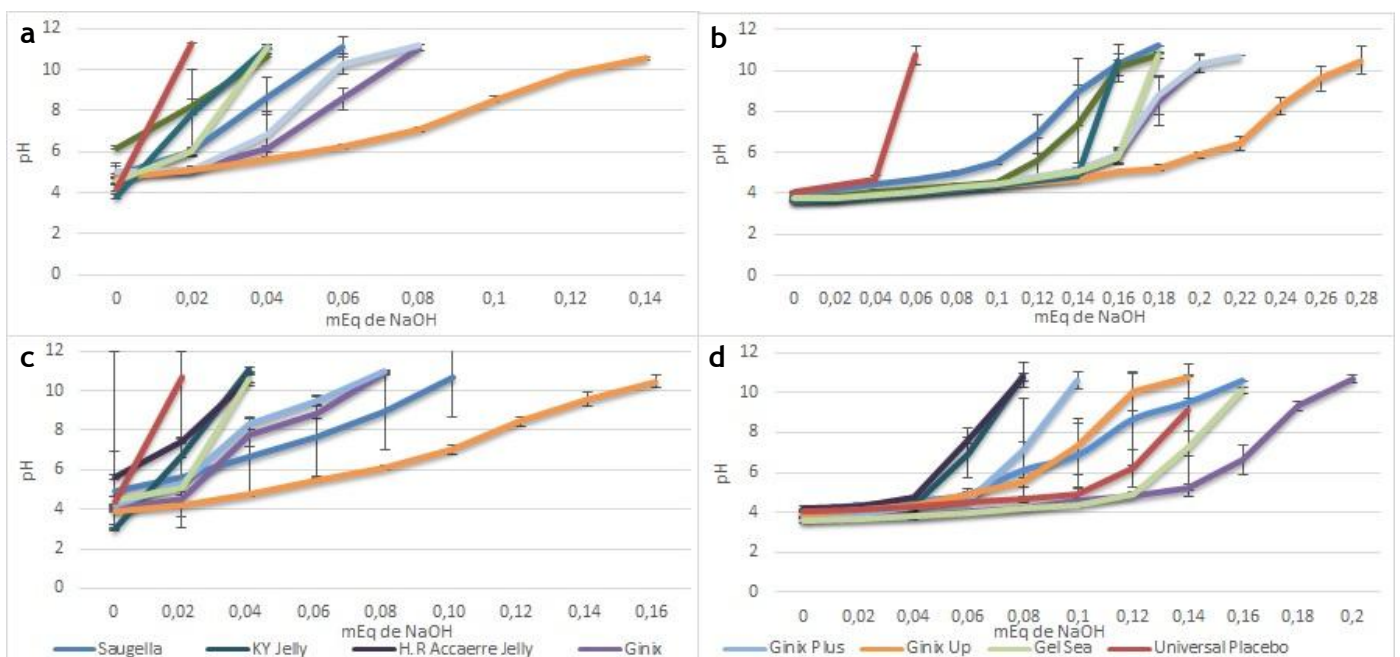


Figura 2 - a) Capacidade tampão dos lubrificantes à temperatura ambiente diluídos em NaCl 0,9%. b) Capacidade tampão dos lubrificantes à temperatura ambiente diluídos em SFV. c) Capacidade tampão dos lubrificantes a 37°C diluídos em NaCl 0,9%. d) Capacidade tampão dos lubrificantes a 37°C diluídos em SFV.

Para melhor relacionar a capacidade tampão das diferentes formulações foi ainda calculada a capacidade tampão relevante que se pode observar na tabela 3 e a capacidade tampão absoluta que se pode observar na tabela 4 (para os produtos com pH, na diluição inicial em NaCl ou SFV, superior a 5 não foi possível calcular a capacidade tampão relevante).

Tabela 3- Capacidade tampão relevante (as células vazias correspondem a produtos cujo valor de pH na diluição inicial era superior a 5).

Produtos	Capacidade tampão relevante			
	T ambiente NaCl 0.9%	T Ambiente SFV	37°C NaCl 0.9%	37°C SFV
Saugella®	0,002±0,000	0,080±0,005	0,003±0,000	0,064±0,006
Velastisa hidratante V.V.®	0,001±0,001	0,073±0,007	0,015±0,016	0,061±0,012
Velastisa hidratante V.G.®	0,084±0,017	0,249±0,010	0,422±0,593	0,086±0,010
Ginix®	0,018±0,003	0,133±0,008	0,023±0,002	0,130±0,003
Ginix Plus®	0,010±0,014	0,155±0,040	0,014±0,002	0,065±0,003
Ginix Up®	0,014±0,001	0,158±0,003	0,057±0,018	0,063±0,010
Monogin Gel®	0,007±0,002	0,110±0,028	0,010±0,002	0,043±0,001
Vidermina®	0,020±0,000	0,169±0,019	0,058±0,003	0,067±0,003
H.R. Accaerre Jelly®		0,114±0,010		0,042±0,000
Hyalo Gyn®	0,028±0,000	0,176±0,004	0,070±0,002	0,159±0,006
KY Jelly®	0,007±0,003	0,141±0,000	0,011±0,002	0,046±0,002
Phyto Soya®	0,020±0,000	0,169±0,010	0,052±0,009	0,063±0,001
Replens®	0,187±0,006	0,377±0,012	0,227±0,026	0,172±0,008
RepHresh®	0,167±0,014	0,347±0,011	0,249±0,035	0,158±0,011
Gel Sea®	0,006±0,003	0,136±0,008	0,017±0,003	0,121±0,002
Geliofil®		0,430±0,010	0,401±0,040	0,184±0,014
Fillergyn®	0,002±0,001	0,127±0,009	0,017±0,009	0,047±0,006
Gino-Canesten®		0,038±0,004		0,034±0,006
Universal Placebo	0,002±0,000	0,041±0,001	0,002±0,001	0,101±0,010

Tabela 4 - Capacidade tampão absoluta. (*pH medido através da imersão do elétrodo de pH diretamente no produto).

Produtos	Capacidade tampão absoluta			
	T ambiente NaCl 0.9%	T Ambiente SFV	37°C NaCl 0.9%	37° C SFV
Saugella®	0,018±0,003	0,075±0,005	0,023±0,002	0,055±0,030
Velastisa hidratante V.V.®	0,018±0,002	0,073±0,007	0,048±0,017	0,066±0,012
Velastisa hidratante V.G.®	0,070±0,021	0,187±0,012	0,055±0,005	0,079±0,005
Ginix®	0,026±0,006	0,111±0,005	0,011±0,002	0,113±0,006
Ginix Plus®	0,016±0,005	0,115±0,006	0,018±0,002	0,038±0,024
Ginix Up®	0,040±0,000	0,128±0,005	0,039±0,004	0,050±0,006
Monogin Gel®	0,018±0,019	0,071±0,039	0,006±0,001	0,013±0,003
Vidermina®	0,050±0,004	0,133±0,035	0,047±0,010	0,058±0,012
H.R. Accaerre Jelly®	0,010±0,002	0,080±0,037	0,011±0,001	0,017±0,001
Hyalo Gyn®	0,050±0,000	0,138±0,004	0,057±0,006	0,124±0,006
KY Jelly®	0,006±0,003	0,119±0,002	0,006±0,001	0,023±0,011
Phyto Soya®	0,031±0,002	0,142±0,003	0,037±0,003	0,049±0,002
Replens®	0,113±0,012	0,240±0,000	0,080±0,000	0,097±0,005
RepHresh®	0,073±0,005	0,227±0,012	0,088±0,030	0,097±0,005
Gel Sea®	0,014±0,001	0,115±0,014	0,007±0,000	0,088±0,007
Geliofil®	N.D.	0,353±0,012	0,313±0,031	0,134±0,011
Fillergyn®	0,003±0,000	0,107±0,023	0,009±0,005	0,033±0,020
Gino-Canesten®	0,004±0,000	0,020±0,014	0,004±0,000	0,021±0,012
Universal Placebo	0,003±0,000	0,009±0,001	0,003±0,000	0,081±0,018

N.D. - Não determinado

3.3 Osmolalidade

Os valores obtidos para a osmolalidade foram bastante variáveis entre os diferentes produtos, indo o seu intervalo de 310 mOsm/Kg a 3952 mOsm/Kg, encontrando-se a maioria entre o intervalo 1146-1678 mOsm/Kg. Note-se ainda que para alguns produtos não foi possível obter a leitura de osmolalidade devido ao facto de esta ultrapassar o limite de deteção do método. No entanto, nos produtos onde foi possível obter valores tanto para o produto puro como para o diluído é visível uma boa correlação entre eles, sendo assim possível utilizar o valor do produto diluído para efeitos de comparação quando no produto puro não foi possível obter um resultado. Para o produto Ginix Up não foi possível obter valores mesmo após diluição. As determinações podem ser consultadas na Tabela 5.

Tabela 5 - Osmolalidade das formulações puras e diluídas 1:1. Os valores não apresentados ultrapassam o limite de deteção do método.

Produto	Puro	Diluído 1:1
Geliofil®	-	3590
Saugela®	-	3952
Velastisa Intim V.V.®	690	888
Fillergyn®	995	1162
KY jelly®	-	3622
Alkagin®	-	3474
Velastisa Intim V.G.®	1146	1246
RepHresh®	1434	1554
H.R Accaerre jelly®	1625	1678
Replens®	1173	1262
Hyalogyn®	1331	1348
Phyto Soya®	1221	1306
Monogin gel®	-	310
Vidermina®	-	3718
Ginix®	995	900
Ginix plus®	982	942
Ginix up®	-	-

3.4 Citotoxicidade

Os valores de citotoxicidade encontrada estão compreendidos entre 13,4% e 106,2%, sendo que 7 dos quais se encontram acima de 80%, apresentando igualmente elevados valores de citotoxicidade mesmo quando diluídos 1:100. Estes dados estão disponíveis na Figura 3. Consideraram-se as diluições 1:5, 1:20 e 1:100 (26-28).

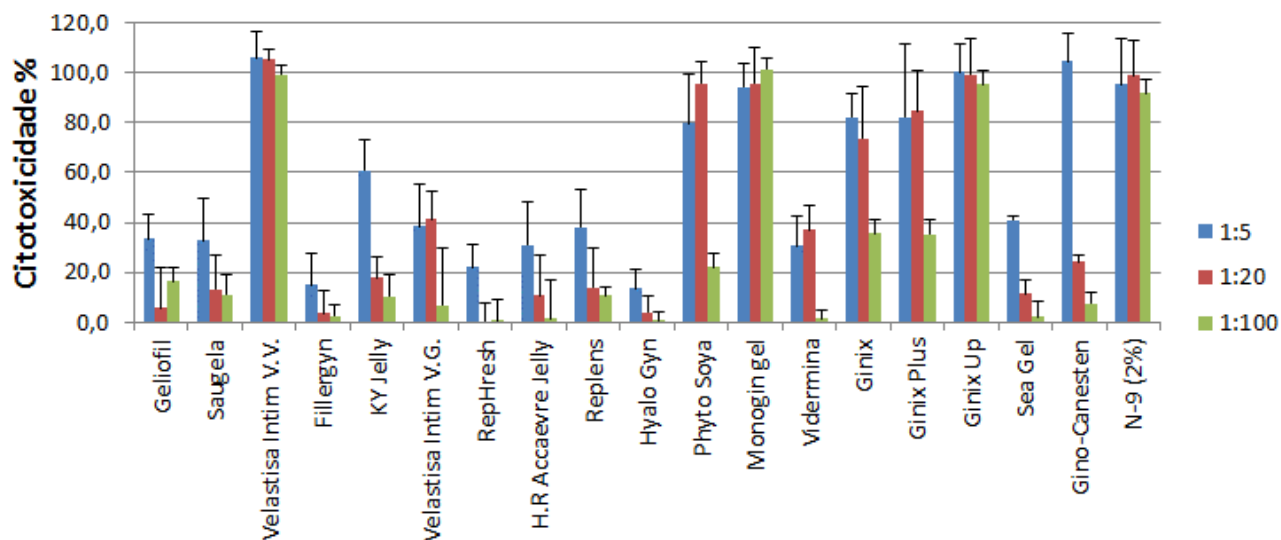


Figura 3 - Citotoxicidade dos diferentes produtos.

4. Discussão

Para formulações semi-sólidas as principais propriedades físico-químicas que devem ser avaliadas em termos de segurança são a sua osmolalidade, pH, viscosidade e liberação *in vitro* (28).

No decorrer deste trabalho foram analisadas a osmolalidade, o pH e a capacidade tampão de várias formulações, assim como a sua toxicidade *in vitro*.

O pH e a osmolalidade de um veículo e do fluido circundante são fatores importantes na modelação da liberação de fármacos. Estas características são importantes na determinação de propriedades reológicas de vários géis. Assim, é importante o uso de um SFV com propriedades químicas e físicas semelhantes ao fluido vaginal nativo, entre elas o pH e a osmolalidade, sendo por isso o pH do fluido utilizado de 4,2 (4).

Em mulheres saudáveis durante a idade fértil o ambiente vaginal é normalmente ácido, rondando o pH de 3,5 a 4,5, o que pode prevenir a proliferação de microorganismos patogénicos (1).

O pH da maioria das amostras testadas encontrava-se próximo do pH fisiológico (entre 3,5 e 4,5), à exceção de duas formulações para o qual esse valor era superior a 6 (Gino-Canesten 6,6 e H.R. Accaerre Jelly 6,4) e de três formulações para o qual esse valor se mostrou inferior a 3 (K Y Jelly 2,9; RepHresh 2,7 e Replens 2,3).

Em relação ao Gino-Canesten, constituído por clotrimazol, a sua atividade foi demonstrada como agindo contra os sintomas da infeção por *Candida*, mesmo sem eliminar este fungo que é comensal da flora vaginal (29). Isto pode significar que um baixo pH não seja necessário para combater a infeção. Foi até demonstrado para alguns antifúngicos que um pH ácido pode aumentar a Concentração Inibitória Mínima (MIC) para algumas espécies de *Candida* (30). Desta forma, o seu elevado pH (6,47) pode não ser prejudicial para a sua atividade.

Para o H.R. Accaerre Jelly, um gel lubrificante, o pH ideal para utilização vaginal seria próximo de 4,5, no entanto, se for pretendida uma outra utilização é aceitável um pH entre 5,5 e 7 (5). Desta forma, para uma utilização exclusivamente vaginal este poderá não ser um lubrificante de primeira escolha.

Já para KY Jelly, RepHresh e Replens, cujo pH é inferior a 3, a situação pode ser mais preocupante visto que abaixo deste valor pode ocorrer irritação vaginal e o seu uso não é recomendado (20). No entanto, RepHresh e Replens estão indicados para situações onde o pH pode estar aumentado devido a infeções ou sintomas de menopausa, e após diluição com SFV os seus valores de pH já se tornam ligeiramente superiores o que pode sugerir que em

condições fisiológicas o seu valor de pH já não seja tão preocupante. Por outro lado, o K Y Jelly, tratando-se de um lubrificante, não parece apresentar uma justificação para o seu reduzido valor de pH. Estas conclusões vão de encontro às percentagens de citotoxicidade apresentadas por estas formulações (K Y Jelly: 60,8%; RepHresh: 22%; Replens: 38%).

Relativamente à capacidade tampão, a situação onde ela se mostra mais relevante é nas infeções, sendo os produtos que alegam especificamente curar e/ou prevenir estas situações RepHresh, Monogin gel e Gino-Canesten. Estes produtos apresentam uma capacidade tampão relevante de 0,167 e 0,007 respetivamente, sendo que para o Gino-Canesten este valor não pode ser calculado dado que o seu pH inicial já se encontra superior a 5. Desta forma, poderá ser útil referir que a sua capacidade tampão absoluta, anteriormente definida, é de 0,004. Para possibilitar um termo de comparação podemos referir a capacidade tampão absoluta do RepHresh: 0,073 e Monogin gel: 0,018. Assim, como facilmente identificável, apesar de o RepHresh apresentar um valor de pH inicial inferior ao fisiológico este é rapidamente alcançado, podendo este ser o produto que mais eficazmente mantém o pH fisiológico em valores desejáveis devido à sua maior capacidade tampão.

Apesar de estudos anteriores mostrarem que a capacidade tampão do fluido vaginal é mínima (4, 31), nas medições da capacidade tampão efetuadas pôde verificar-se um aumento desta capacidade, quer à temperatura ambiente quer a 37°C, quando a amostra é testada com adição de SFV em comparação com a mesma medição com adição de NaCl a 0,9%.

De uma forma geral, à temperatura de 37°C a capacidade tampão também parece manter-se um pouco mais quando comparada com a capacidade tampão à temperatura ambiente quando o produto é diluído em NaCl a 0,9%. Já quando esta diluição é feita com SFV a capacidade tampão parece ser inferior que a capacidade tampão à temperatura ambiente. As alterações observadas podem explicar-se pela influência da temperatura na ionização dos compostos e, consequentemente no pH da solução. Em soluções aquosas a concentração de H^+ e OH^- é determinada pela constante de ionização da água (pK_w) que aumenta com a diminuição da temperatura (32). A explicação para esta variação pode prender-se com o facto da constituição do SFV ser mais complexa que a constituição do NaCl a 0,9%, a qual pode sofrer diferentes influências com a variação da temperatura. Assim, mais estudos devem ser realizados para permitir uma identificação mais clara da importância da temperatura nestas determinações.

Em relação à osmolalidade, segundo as orientações da OMS, esta deve encontrar-se abaixo de 1200 mOsm/Kg quando se trata de lubrificantes. No entanto, para oito formulações, o valor encontrado excedeu essa recomendação (Saugela: 3952 mOsm/Kg; Vidermina: 3718 mOsm/Kg; KY jelly: 3622 mOsm/Kg; Geliofil: 3590 mOsm/Kg; Alkagin: 3474 mOsm/Kg; H.R Accaerre Jelly: 1625 mOsm/Kg; RepHresh: 1434 mOsm/Kg; Hyalogyn: 1331 mOsm/Kg), sendo que duas destas formulações (Saugela e H.R Accaerre Jelly) excedem especificamente o

recomendado pelas orientações, uma vez que alegam tratar-se de lubrificantes (5). Estes valores elevados de osmolalidade têm sido associados a elevada presença de glicerol e/ou propilenoglicol (5, 6) e, apesar de não termos conhecimento das proporções existentes em cada formulação, todas as formulações com elevada osmolalidade têm presente na sua constituição um ou os dois constituintes.

Os valores de osmolalidade para o KY Jelly (3622 mOsm/Kg) e o Replens (1173 mOsm/Kg) variaram ligeiramente dos valores anteriormente publicados (2007 mOsm/Kg e 1491 mOsm/Kg, respetivamente) (5, 33), num outro estudo KY Jelly: 2430 mOsm/Kg (33) e ainda em outro estudo KY Jelly: 2463 mOsm/Kg e Replens: 2143 mOsm/Kg (6). Apesar das diferenças consideráveis são visíveis variações entre os estudos que podem dever-se a diferenças nas formulações em diferentes períodos de tempo ou locais de fabrico, ou até de lote para lote.

Para identificar possíveis riscos de toxicidade foram testadas todas as amostras em estudo através da avaliação da libertação da LDH para o espaço extracelular, que permite a identificação da disrupção da membrana celular (34). Apesar de uma elevada osmolalidade estar associada a uma irritação da mucosa, esta propriedade não mostrou estar diretamente relacionada com a citotoxicidade, uma vez que as formulações que apresentaram maiores percentagens médias de citotoxicidade à diluição de 1:5 foram o Velastisa Intim V.V. (106,2%), o Monogin gel (94,2%), o Ginix Up (100,5%) e o Gino-Canesten (104,5%). Estas formulações estão bastante próximas ou ultrapassam a percentagem de citotoxicidade atingida por N-9 (95,4%), um produto considerado controlo positivo para toxicidade membranar (34).

Importa ainda referir que, no caso do Monogin gel e Gino-Canesten, estes produtos estão indicados para infeções, o que significa que serão usados por um período limitado de tempo, logo as suas consequências não serão tão graves. Isto pode ser suportado pelo facto de o Gino-Canesten, tratando-se de um Medicamento Não Sujeito a Receita Médica, ter sido submetido a ensaios clínicos e que, apesar da sua ampla utilização, não foram reportados relatos de elevada toxicidade. Apesar disso, pelo facto de serem utilizados com o objetivo de tratar uma infeção, sendo para isso necessário atuar contra microorganismos, é frequente a existência de alguma toxicidade.

Já para Velastisa Intim V. V. e Ginix UP, dois produtos que alegam tratamento da secura e hidratação, esta toxicidade pode ser mais significativa, uma vez que estes produtos serão utilizados por períodos de tempo mais prolongados.

Em relação aos constituintes das formulações, que podem ser responsáveis pela sua toxicidade, não parece haver uma correlação muito direta. Várias formulações apresentam constituintes tóxicos, e nas formulações consideradas mais tóxicas estes estão por vezes

ausentes. Existe ainda a limitação de falta de informação quantitativa em relação à composição de todas as formulações que impede uma análise mais exaustiva.

Assim, poderá ser necessário um maior cuidado na seleção dos excipientes e na formulação tecnológica dos semi-sólidos utilizados vaginalmente para que a citotoxicidade possa ser diminuída.

5. Conclusão

Através da realização deste trabalho foi possível demonstrar que existem muitas formulações de aplicação vaginal atualmente comercializadas que apresentam potenciais preocupações de segurança. As características tecnológicas aqui analisadas incidiram na osmolalidade, pH, capacidade tampão e citotoxicidade.

De todas as formulações testadas foram encontradas oito que apresentavam um valor de osmolalidade superior ao preconizado pela OMS para lubrificantes vaginais (1200 mOsm / kg), variando desde 700 a cerca de 4000. Os valores de pH encontrados foram também bastante variáveis, encontrando-se, em alguns casos, fora do intervalo considerado normal para o ambiente vaginal (cerca de 3,5-4,5): para três lubrificantes mostrou ser mais ácido (<3) e para um lubrificante e um produto antifúngico mostrou-se mais básico (>6). A capacidade tampão foi também medida dada a sua importância, especialmente em situações de infecção. Esta mostrou-se também bastante variável entre as diversas formulações, não tendo sido encontrada uma forte relação entre este parâmetro e a indicação terapêutica / alegação do produto. A citotoxicidade encontrada para algumas formulações foi também considerável, mostrando-se para três formulações como superior à citotoxicidade do N-9, um produto atualmente aceite como tóxico.

Uma das limitações a este estudo foi o desconhecimento das concentrações e proporções dos diferentes constituintes das formulações, o que impediu uma análise mais detalhada nesta área. Futuramente pode também ser realizado o teste MTT para permitir realizar mais comparações de citotoxicidade.

Globalmente, este estudo identificou potenciais problemas de segurança entre os produtos vaginais comercialmente disponíveis que devem ser levados em atenção, especialmente quando é exigido um uso prolongado.

6. Bibliografia

1. das Neves J AM, Bahia MF. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. 2008. p. 809-78.
2. Choudhury ASD, Kar M. *A Review on Novelty and Potentiality of Vaginal Drug Delivery*. International Journal of PharmTech Research. 2011.
3. Das Neves J, Palmeira-de-Oliveira R, Palmeira-de-Oliveira A, Rodrigues F, Sarmento B. *Current Perspectives on Vaginal Drug Delivery*. In: Khutoryanskiy V, editor: John Wiley & Sons; in press.
4. Owen DH, Katz DF. *A vaginal fluid simulant*. Contraception. 1999. 59(2):91-5.
5. WHO. *Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: WHO/UNFPA/FHI360*. 2012.
6. Adriaens P, Remon J P. *Mucosal Irritation Potential of Personal Lubricants Relates to Product Osmolality as Detected by the Slug Mucosal Irritation Assay*, 2008.
7. das Neves J, Amaral MH, Bahia MF. *Vaginal Drug Delivery*. In: SC G, editor. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. Hoboken: Wiley; 2008. p. 809-78.
8. Fernández-Cid A, Fernández-Cid M. *El pH vaginal y su importancia clínica*. Ginecología y Obstetricia Clínica. 2004;5(2):75-80
9. Vylkova S, Lorenz MC. *Modulation of phagosomal pH by Candida albicans promotes hyphal morphogenesis and requires Stp2p, a regulator of amino acid transport. PLoS pathogens*. 2014;10(3):e1003995.
10. Chen JY, Geng L, Song XH, Li HX, Giordan N, Liao QP. *Evaluation of the Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid Vaginal Gel to Ease Vaginal Dryness: A Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label, Parallel-Group, Clinical Trial*. J Sex Med. 2013;10(6):1575-84.
11. Cicinelli E. *Intravaginal oestrogen and progestin administration: advantages and disadvantages*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2008;22(2):391-405.
12. Vermani K, Garg S. *The scope and potential of vaginal drug delivery*. Pharmaceutical Science & Technology Today. 2000;3(10):359-64.
13. Comissão da Farmacopeia Portugues. *Farmacopeia Portugues IX, edição oficial Lisboa, INFARMED*. 2008.
14. Hussain A, Ahsan F. *The vagina as a route for systemic drug delivery*. Journal of Controlled Release. 2005;103(2):301-13.
15. Prista, L.N., Alves, A.C., Morgado, R., 2011. *Tecnologia Farmacêutica*, vol. II, 7th ed. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, pp. 1177-1179.
16. Forbes CJ, Lowry D, Geer L, Veazey RS, Shattock RJ, Klasse PJ, et al. *Non-aqueous silicone elastomer gels as a vaginal microbicide delivery system for the HIV-1 entry inhibitor maraviroc*. Journal of Controlled Release. 2011;156(2):161-9.

17. das Neves J, Bahia MF. *Gels as vaginal drug delivery systems*. International Journal of Pharmaceutics. 2006;318(1-2):1-14.
18. Hardy E, Jiménez AL, de Pádua KS, Zaneveld LJD. *Women's preferences for vaginal antimicrobial contraceptives III: Choice of a formulation, applicator, and packaging*. Contraception. 1998;58(4):245-9.
19. Hardy E, de Pádua KS, Osis MJD, Jiménez AL, Zaneveld LJD. *Women's preferences for vaginal antimicrobial contraceptives IV: Attributes of a formulation that would protect from STD/AIDS*. Contraception. 1998;58(4):251-5.
20. Kaminsky M, Willigan DA. *pH and the potential irritancy of douche formulations to the vaginal mucosa of the albino rabbit and rat*. Food and Chemical Toxicology. 1982;20(2):193-6.
21. Zaneveld LJ, Waller DP, Anderson RA, Chany C, 2nd, Rencher WF, Feathergill K, et al. *Efficacy and safety of a new vaginal contraceptive antimicrobial formulation containing high molecular weight poly(sodium 4-styrenesulfonate)*. Biology of reproduction. 2002;66(4):886-94.
22. Lacey C J, Sawant S, MCowen, McCormack S. *Unacceptable side-effects associated with a hyperosmolar vaginal microbicide in a phase 1 trial*. International Journal of STD & AIDS. 2010.
23. Gali Y, Delezay O, Brouwers J, Addad N, Augustijns P, Bourlet T, et al. *In vitro evaluation of viability, integrity, and inflammation in genital epithelia upon exposure to pharmaceutical excipients and candidate microbicides*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2010;54(12):5105-14.
24. Haineault CPG, Perron S, De'sormeaux A, Piret J, Omar R F, Tremblay R R. *Thermoreversible Gel Formulation Containing Sodium Lauryl Sulfate as a Potential Contraceptive Device*. 2003.
25. Garg S, Anderson R A, Chany C J, Waller D P, Diao X H, Zaneveld L J D. *Properties of a new acid-buffering bioadhesive vaginal formulation (ACIDFORM)*. Contraception 2001;64 67-75
26. A. Mahalingam, A.P. Simmons, S.R. Ugaonkar, K.M. Watson, C.S. Dezzutti, L.C. Rohan, R.W. Buckheit, Jr., P.F. Kiser. *Vaginal microbicide gel for delivery of IQP-0528, a pyrimidinedione analog with a dual mechanism of action against HIV-1*, Antimicrob. Agents Chemother. 55 (4) (2011) 1650-1660.
27. C.S. Dezzutti, L.C. Rohan, L. Wang, K. Uranker, C. Shetler, M. Cost, J.D. Lynam, D. Friend. *Reformulated tenofovir gel for use as a dual compartment microbicide*, J. Antimicrob. Chemother. 67 (9) (2012) 2139-2142.
28. Rohan LC, Moncla BJ, Kunjara Na Ayudhya RP, Cost M, Huang Y, Gai F, et al. *In vitro and ex vivo testing of tenofovir shows it is effective as an HIV-1 microbicide*. PloS one. 2010;5(2):e9310.

29. Wilson D, Hebecker B, Moyes DL, Miramon P, Jablonowski N, Wisgott S, et al. *Clotrimazole dampens vaginal inflammation and neutrophil infiltration in response to Candida albicans infection*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2013;57(10):5178-80.
30. Danby CS, Boikov D, Rautemaa-Richardson R, Sobel JD. *Effect of pH on in vitro susceptibility of Candida glabrata and Candida albicans to 11 antifungal agents and implications for clinical use*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012;56(3):1403-6.
31. Tevi-Benissan C, Belec L, Levy M, Schneider-Fauveau V, Si Mohamed A, Hallouin MC, et al. *In vivo semen-associated pH neutralization of cervicovaginal secretions*. Clinical and diagnostic laboratory immunology. 1997;4(3):367-74.
32. Baicu SC, Taylor MJ. *Acid-base buffering in organ preservation solutions as a function of temperature: new parameters for comparing buffer capacity and efficiency*. Cryobiology. 2002;45(1):33-48.
33. Rebe KB, De Swardt G, Berman PA, Struthers H, McIntyre JA. *Sexual lubricants in South Africa may potentially disrupt mucosal surfaces and increase HIV transmission risk among men who have sex with men*. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde. 2014;104(1):49-51.
34. Grammen C, Ariën KK, Venkatraj M, Joossens J, Van der Veken P, Heeres J, et al. *Development and in vitro evaluation of a vaginal microbicide gel formulation for UAMC01398, a novel diarylthiazine NNRTI against HIV-1*. Antiviral Research. 2014;101(0):113-21.

Capítulo 2 - Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares asseguram a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, assim como a terapêutica medicamentosa aos doentes em meio hospitalar, integrando equipas de cuidados de saúde e promovendo ações de investigação científica e de ensino. Estes serviços são dirigidos por um farmacêutico hospitalar e possuem autonomia técnica e científica (1).

Com o intuito de enriquecer o meu conhecimento de todas as atividades desenvolvidas pelos farmacêuticos, entre elas as realizadas em meio hospitalar, no âmbito do meu estágio curricular realizei um estágio na Farmácia Hospitalar do Hospital Sousa Martins (HSM), pertencente à Unidade Local de Saúde da Guarda, entre os dias 3 de fevereiro e 28 de março. Durante este período tive a oportunidade de acompanhar todas as farmacêuticas, sendo que a primeira semana foi destinada ao conhecimento dos diferentes produtos existentes na farmácia hospitalar e ao acompanhamento da execução de reembalagem e receção de encomendas, e durante o restante período acompanhei uma farmacêutica por semana de forma a conhecer e entender mais pormenorizadamente os diferentes serviços por que cada farmacêutica se encontra responsável.

2. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos

A farmácia hospitalar do HSM encontra-se localizada no novo edifício, no piso -1, com fácil acesso interno e externo. Devido ao facto do hospital ainda se encontrar em transição para o novo edifício, à data da realização do estágio, não se localizava próximo da circulação normal dos doentes de ambulatório, como aconselhado pelo Manual da Farmácia Hospitalar, pois a maioria dos serviços ainda não fez a transição para o novo edifício, respeitando no entanto os restantes pressuposto relativamente à sua localização, nomeadamente o fácil acesso e a implantação de todas as áreas no mesmo piso (1).

Os serviços farmacêuticos estão organizados em diferentes zonas, designadamente o gabinete do diretor técnico, um gabinete de serviços administrativos, um “*open space*” que é a principal área de trabalho das farmacêuticas, uma zona de receção de enfermeiros e auxiliares de ação médica, uma sala de arquivos e biblioteca, uma sala branca destinada à preparação de manipulados, uma sala de reembalagem, duas áreas brancas com estrutura para câmaras de fluxo de ar laminar, uma sala de preparação de dose unitária, dois

vestiários, uma sala de material de limpeza, uma sala de reuniões /pausa, uma sala para os estagiários, uma zona de receção, três armazéns, uma sala de lavagem e desinfeção de material, uma sala de material de limpeza e uma sala de controlo de qualidade, onde atualmente se realiza o atendimento aos doentes de ambulatório. O horário de funcionamento e atendimento ao público é das 9:00 às 18:00 horas, ficando um farmacêutico de serviço durante a noite, fins-de-semana e feriados para assegurar os serviços essenciais da farmácia.

2.1 Gestão de recursos humanos

Os recursos humanos são essenciais para o bom funcionamento dos serviços farmacêuticos e devem estar adequados, quer em termos de número quer de qualidade (1). Os serviços farmacêuticos do HSM são dirigidos pelo Dr Jorge Aperta, e a equipa é constituída por mais oito farmacêuticas, seis técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT), três auxiliares e três administrativos.

2.2 Gestão de existências

Para garantir o correto uso e dispensa em perfeitas condições dos medicamentos é necessária uma boa gestão de *stocks*, que passa por várias fases, iniciando-se na seleção de medicamentos, seguindo-se a aquisição, receção e armazenagem e passando pela distribuição e administração ao doente (1). No HSM esta gestão é feita através de um sistema informático, o ALERT[®], que permite uma gestão de *stocks* aquando do registo da dispensa. Neste sistema encontra-se ainda o ponto de encomenda de cada produto, o que permite receber um alerta quando o *stock* mínimo predefinido é atingido para que a farmacêutica responsável possa efetuar a encomenda. Para alguns medicamentos específicos, como benzodiazepinas e psicotrópicos é ainda realizada uma contagem das existências físicas regularmente para garantir que a quantidade registada corresponde à realmente existente na farmácia.

2.3 Sistemas e critérios de seleção e aquisição

Durante a semana que acompanhei a farmacêutica responsável pelas compras foi-me explicado que para cada produto é necessário realizar um concurso para que seja decidido que fornecedor será responsável pelo fornecimento anual desse produto. Assim, no início de cada ano é feita uma previsão das necessidades para esse ano e são abertos códigos para que os diferentes laboratórios possam apresentar as suas propostas. De seguida, todas as

propostas são analisadas tendo em atenção os parâmetros farmacoeconómicos, mas também características como adaptação das embalagens à distribuição por dose unitária. Para ajudar à decisão pode ser consultado o catálogo da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), onde podem ser consultadas as características dos produtos dos diferentes fornecedores. Após a adjudicação a determinado fornecedor são feitas encomendas com a periodicidade e quantidade necessária para garantir as necessidades do hospital. Assim, diariamente é produzida uma lista com os produtos que atingiram o ponto de encomenda pelo sistema informático que é cuidadosamente analisada pela farmacêutica responsável pelas compras, selecionando todos os produtos que pretende encomendar dessa lista, assim como a quantidade que pretende. A farmacêutica pode ainda acrescentar alguns produtos necessários para realizar uma encomenda, quer porque alguém a tenha alertado para essa necessidade, quer porque se tenha apercebido que existe uma pequena quantidade disponível. Após análise da lista esta é enviada aos administrativos para que seja atribuído um número de encomenda, que é posteriormente validada pela farmacêutica responsável antes de ser enviada.

Em caso de necessidade urgente pode ainda ser feita uma encomenda a uma farmácia comunitária, para que o produto esteja disponível num curto espaço de tempo. Durante o período de estágio vi por várias vezes serem feitas encomendas à farmácia comunitária mais próxima do hospital, que efetuou a entrega muito rapidamente, assegurando assim as necessidades imediatas.

Para a aquisição de substâncias estupefacientes ou psicotrópicas a farmacêutica responsável deve ainda preencher e assinar o anexo VII, que tem de acompanhar o pedido de encomenda.

Quando é pedida a compra de um medicamento não constante do formulário este pedido é encaminhado à comissão de farmácia e terapêutica para que seja analisada a necessidade da sua compra e para que esta possa ser autorizada. Só depois dessa autorização é que os serviços farmacêuticos podem efetuar a sua encomenda e posterior aquisição.

2.4 Receção e conferência de produtos adquiridos

A receção e conferência dos produtos adquiridos pela farmácia do HSM são feitas numa área com acesso direto ao exterior e fácil acesso aos armazéns e são da responsabilidade de um TDT. Ao receber a encomenda o técnico deve comparar a fatura ou guia de transporte com a nota de encomenda e deve assegurar-se da correta quantidade e qualidade dos produtos a rececionar. Após assegurar que tudo se encontra nas corretas condições, o técnico dá entrada aos produtos e procede à sua correta armazenagem.

No caso dos produtos a rececionar se tratarem de benzodiazepinas, psicotrópicos, estupefacientes ou hemoderivados a responsabilidade da receção recai sobre um

farmacêutico, devendo este realizar os mesmos procedimentos que o TDT para os restantes produtos. As encomendas de benzodiazepinas, psicotrópicos e estupefacientes devem fazer-se acompanhar pelo anexo VII devidamente preenchido, enquanto as encomendas de hemoderivados devem vir acompanhadas pelos boletins de análise e certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED.

2.5 Armazenamento

Para o correto armazenamento de todos os produtos é necessário assegurar todas as condições de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança (1).

Na Farmácia Hospitalar do HSM o armazenamento está dividido em três armazéns, um armazém de soros, um de desinfetantes e um armazém geral com os restantes produtos. Em todos os armazéns os produtos estão organizados por ordem alfabética da denominação comum internacional, sendo que as benzodiazepinas se encontram armazenadas num armário com chave, os psicotrópicos e estupefacientes encontram-se armazenados num cofre e os antídotos, citotóxicos e medicamentos importados encontram-se em armários distintos. Na farmácia central encontram-se ainda os frigoríficos com vacinas e citotóxicos e uma arca com o plasma. Tanto os frigoríficos como a arca possuem um sistema de controlo de temperatura capaz de enviar um sinal para o telemóvel de serviço da farmácia, garantindo assim uma intervenção rápida no caso da ocorrência de qualquer problema, evitando a deterioração dos produtos.

3. Distribuição

A distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos é uma das atividades com maior visibilidade dos serviços farmacêuticos e é realizada com o intuito de melhorar, monitorizar e racionalizar a utilização de medicamentos.

No HSM a distribuição está dividida em distribuição clássica, reposição de *stocks* nivelados, distribuição em dose unitária, distribuição a doentes em regime de ambulatório e distribuição de medicamentos sujeitos a legislação restritiva, como é o caso de estupefacientes, psicotrópicos, benzodiazepinas e hemoderivados. É ainda assegurada pelos serviços farmacêuticos hospitalares do HSM a distribuição para os centros de saúde e restantes membros da Unidade Local de Saúde da Guarda.

3.1 Distribuição clássica

A distribuição clássica no HSM aplica-se a antissépticos, desinfetantes, soros e injetáveis de grande volume. Esta distribuição processa-se através de uma dispensa periódica de produtos aos serviços, consoante o pedido feito pelo enfermeiro chefe. Desta forma, cada enfermaria possui um *stock* controlado pelo pessoal de enfermagem.

3.2 Reposição de *stocks* nivelados

A distribuição por reposição de *stocks* nivelados assegura uma quantidade mínima de medicamentos selecionados disponíveis em cada enfermaria segundo o previamente acordado entre farmacêuticos, enfermeiros e médicos dos respetivos serviços. Assim, no HSM esta distribuição é efetuada semanalmente, possuindo cada serviço um dia específico de entrega. Após verificação dos *stocks* disponíveis em cada enfermaria, o enfermeiro chefe realiza um pedido informático aos serviços farmacêuticos, que é posteriormente validado por uma farmacêutica e preparado por um técnico de diagnóstico e terapêutica, para que no dia proposto esse pedido possa ser entregue no respetivo serviço.

Durante a realização do estágio foi-me permitido validar estes pedidos, assim como assistir à sua preparação pelos técnicos de diagnóstico e terapêutica.

3.3 Distribuição em dose unitária

Através do sistema de distribuição em dose unitária, no HSM são diariamente entregues nos serviços farmacêuticos cópias das prescrições médicas, que são posteriormente introduzidas no sistema informático e validadas pela farmacêutica responsável pelo respetivo serviço, que avalia a via de administração, frequência e dose prescrita, assim como possíveis interações, duplicação terapêutica e duração adequada dos tratamentos, prestando especial atenção à utilização controlada de antibióticos. Após a validação é criado o perfil terapêutico de cada doente, sendo os perfis de todos os doentes posteriormente impressos e entregues a um TDT para que este possa preparar a medicação para as próximas 24 horas, distribuindo a medicação de cada doente por diferentes cassetes que se encontram divididas em quatro compartimentos, para que seja possível a divisão da medicação tomada ao pequeno-almoço, almoço, jantar e noite ou medicação de emergência. Devido aos serviços não funcionarem aos fins-de-semana e feriados, à sexta-feira ou véspera do feriado, em vez da preparação de uma cassette por doente que assegura a medicação das próximas 24 horas, são preparadas igual

número de cassetes aos dias durante os quais os serviços farmacêuticos não funcionam para assegurar toda a medicação necessária.

Todos estes processos foram-me explicados e foi-me dada a oportunidade de realizar todas as tarefas que cada farmacêutica realiza no seu dia-a-dia nos respetivos serviços por que está responsável.

3.4 Distribuição a doentes em regime de ambulatório

Durante o período de estágio tive a oportunidade de realizar distribuição a doentes em regime de ambulatório, sendo esta distribuição realizada mediante a entrega por parte dos doentes de uma receita médica com a identificação do medicamento prescrito, assim como a dosagem e período de tratamento. Dado que a distribuição se realiza apenas para o período máximo de um mês, no caso de a receita ser válida por um período superior esta é arquivada como pendente, e o doente nos meses seguintes apenas necessita dar o seu nome, e é-lhe dispensada a quantidade necessária para mais um mês de tratamento. No momento da dispensa o farmacêutico deve registar a quantidade dispensada, e para os medicamentos de frio e para o Degarelix deve ainda registar o lote, assinando e dando a parte de trás da receita para o doente assinar em como recebeu a medicação. Quando o doente inicia o tratamento deve assinar uma declaração de responsabilidade, e aquando da dispensa o farmacêutico deve sempre garantir que o doente sabe como o medicamento deve ser administrado, transportado e armazenado, assegurando todas as condições de qualidade e estabilidade. Aquando das sucessivas dispensas o farmacêutico que efetua a dispensa deve assegurar-se ainda do cumprimento da prescrição por parte do doente, nomeadamente se vem buscar a medicação mensal uma vez a cada mês.

A distribuição de ambulatório é realizada para determinadas patologias legisladas pelo INFARMED, sendo que no caso de o médico prescrever uma medicação não incluída nesta lista, deve enviar uma carta com o pedido de autorização para os serviços administrativos, e assim que a autorização seja dada, os serviços farmacêuticos podem então efetuar a dispensa.

Como o HSM não dispõe de um sistema informático para a distribuição, é necessário dar saída dos medicamentos dispensados para fazer a atualização do *stock*, sendo nesta fase analisadas as receitas e divididas em diferentes dossiês, consoante ficam pendentes ou estão fechadas.

Durante a semana em que estive com a farmacêutica responsável por esta área tive a oportunidade de efetuar todos estes procedimentos, sendo que durante todo o restante período de estágio realizei ainda muitas dispensas.

3.5 Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação restritiva

3.5.1 Estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas

As substâncias pertencentes a esta classe encontram-se especificadas no Decreto-Lei nº15/93 de 22 de Janeiro (2), e a necessidade desta legislação restritiva prende-se com o facto de se tratarem de substâncias que podem levar a abuso devido à sua possível dependência física e psicológica.

Durante a realização do estágio pude constatar que para a distribuição destes medicamentos é necessário que o enfermeiro chefe se desloque à farmácia com o pedido, após o qual a farmacêutica responsável preenche a ficha de requisição autocopiativa com as características da substância pedida, assim como a quantidade dispensada que se encontra no anexo X da Portaria nº 981/98 de 8 de Junho (3). Esta ficha é posteriormente assinada pela farmacêutica responsável e pelo enfermeiro que recebe a medicação. O duplicado fica arquivado na farmácia e o original acompanha a medicação para que possa ser preenchido pelos enfermeiros à medida que procedem à sua administração. Depois da completa administração e preenchimento, o original é então devolvido à farmácia, sendo verificado pela farmacêutica responsável se o número de unidades administradas corresponde ao número de unidades dispensadas ou se existe justificação aceitável ou devolução de alguma unidade caso tal não se verifique, sendo posteriormente arquivado junto do duplicado por um período de 5 anos. No caso de a validade expirar as unidades não administradas deverão ser devolvidas à farmácia juntamente com o original para que este possa ser arquivado. Pude ainda realizar o preenchimento destas fichas, assim como a sua verificação e arquivo.

3.5.2 Hemoderivados

Esta classe inclui todos os medicamentos derivados do plasma humano. Para a sua distribuição é necessário o preenchimento de uma ficha específica constituída por duas vias, a “Via farmácia” e a “Via serviço”, sendo a Via farmácia autocopiativa (4). Os quadros A e B desta ficha devem ser preenchidos pelos serviços requisitantes, enquanto o quadro C é preenchido pela farmacêutica, após validação da prescrição e, se necessário, do cálculo da quantidade a dispensar em função da dose e frequência de administração. Durante o estágio tive a oportunidade de assistir e realizar a validação destas prescrições, assim como efetuar o preenchimento do quadro, onde deve constar a quantidade dispensada, assim como o lote, o laboratório de origem e o número do certificado do INFARMED. A Via farmácia fica arquivada na farmácia enquanto a Via serviço acompanha o hemoderivado, que deve ser identificado com o nome do doente, o serviço requisitante e as condições de conservação, e é

posteriormente arquivada no processo clínico do doente. A identificação do hemoderivado, no HSM é efetuada através da produção de etiquetas com toda a informação necessária posteriormente coladas na caixa de cada unidade. No caso da não administração do medicamento este deve ser devolvido aos serviços farmacêuticos, ficando registada esta devolução no quadro D, datada e assinada. Os registos da administração de hemoderivados devem ser guardados por um período de 50 anos.

4. Produção e controlo

4.1 Farmacotecnia

A farmacotecnia é responsável pela produção de medicamentos não disponíveis no mercado e pela sua adaptação à pediatria ou distribuição por dose unitária, sendo necessário assegurar a produção de formas farmacêuticas seguras e eficazes (1).

4.1.1 Preparação de Formas Farmacêuticas não estéreis

Durante a semana em que acompanhei a farmacêutica responsável pela preparação de formas farmacêuticas não estéreis apenas tive a oportunidade de preparar xarope de trimetoprim, álcool boricado a 70° e álcool boricado a 40°. No decorrer do estágio tive ainda a oportunidade de preparar papéis de nitrofurantoína.

Para efetuar estas preparações, a farmácia hospitalar do HSM dispõe de uma sala equipada com os materiais necessários à preparação de todos os manipulados, havendo também diferentes armários com os utensílios utilizados para preparações orais e não orais. Nesta sala encontram-se também as matérias-primas necessárias para as diversas preparações aqui realizadas, assim como os dossiês com as fichas de preparação e etiquetas autocolantes para a rotulagem dos manipulados mais frequentemente preparados. Antes de iniciar a preparação do manipulado são realizados os cálculos necessários relativamente à quantidade a preparar em função da dosagem tomada pelo doente, assim como todos os cálculos necessários à preparação.

Após a preparação é necessário realizar ensaios de verificação e validação pelo farmacêutico, assim como a correta rotulagem, referindo o nome do doente / serviço, dose a efetuar, nome da preparação, prazo de validade, data da preparação, posologia, modo de conservação e uso, que também tive a oportunidade de efetuar.

4.1.2 Reembalagem de doses unitárias sólidas

Para a distribuição em dose unitária é essencial que cada medicamento esteja devidamente identificado individualmente, indicando claramente o nome genérico, dose, lote e prazo de validade. Por vezes torna-se necessário fazer divisão de doses para ajustar os medicamentos disponíveis no mercado às prescrições individuais, sendo assim necessário efetuar o seu reembalamento. Este reembalamento no HSM é semiautomático e realizado por um TDT. Durante o período de estágio tive oportunidade de observar e acompanhar o desenvolvimento deste processo.

4.1.3 Preparações citotóxicas individualizadas

No HSM as preparações citotóxicas são preparadas numa câmara de fluxo laminar instalada no hospital de dia e são realizadas por um enfermeiro, dado que na farmácia hospitalar a sala destinada a este efeito ainda se encontra desequipada. No caso de ser necessária a preparação de colírio de mitomicina é uma farmacêutica que se desloca à sala com a câmara de fluxo laminar vertical do hospital de dia e procede à sua preparação. Durante o período de estágio tive a oportunidade de acompanhar a farmacêutica responsável nesta preparação, observando todos os cuidados necessários aquando da manipulação de citotóxicos, assim como as características das instalações preparadas para tal prática.

5. Informação

O farmacêutico, enquanto profissional do medicamento depara-se por vezes com dúvidas colocadas por outros profissionais, tanto médicos como enfermeiros. Durante o meu estágio apercebi-me que estas dúvidas são normalmente colocadas diretamente pelo profissional de saúde, quer pessoalmente quer por via telefónica. Após ser confrontado com a dúvida de outro profissional o farmacêutico pode responder segundo os seus conhecimentos ou consultar a literatura para poder dar depois uma resposta mais fundamentada, sendo que presenciei ambas as situações. As questões mais habitualmente colocadas aos farmacêuticos que pude presenciar baseavam-se em posologias e estabilidade dos fármacos. Estas questões partiram de diversos profissionais de saúde, o que demonstra uma confiança no farmacêutico e a importância de uma equipa multidisciplinar.

6. Farmacovigilância

A farmacovigilância tem como principal objetivo a melhoria da qualidade e segurança dos medicamentos através de deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos (5).

O farmacêutico, estando presente num hospital, pode ter um papel crucial nesta atividade podendo analisar e detetar potenciais reações adversas, no entanto durante o período de estágio não presenciei nenhuma ação específica nesta área.

7. Ensaios clínicos

Durante todo o período do meu estágio não houve o desenvolvimento de qualquer ensaio clínico no HSM, no entanto a farmácia hospitalar encontra-se provida de uma sala específica para o armazenamento de futuros medicamentos em ensaios clínicos, assim como de todos os dossiês com informação relativa a estes ensaios.

8. Acompanhamento da visita médica

No HSM existem vários serviços onde o farmacêutico se encontra presente na visita médica, designadamente medicina A e B, pneumologia e ortopedia homens e mulheres, sendo esta presença vista como uma mais-valia para o doente.

Durante período de estágio tive a oportunidade de acompanhar a visita médica de todos os serviços onde se encontra implementada, verificando que a principal intervenção farmacêutica se baseia no controlo e aconselhamento da antibioterapia. Durante a visita a farmacêutica dispõem-se ainda a responder a qualquer questão ou dúvida onde a sua opinião possa ser valorizada.

9. Atividades farmacêuticas na enfermaria

Durante todas as semanas em que acompanhei uma farmacêutica responsável por algum serviço com dose unitária pude verificar que diariamente esta se desloca às enfermarias dos serviços pelos quais está responsável para obter informações como: altas, estado do paciente e também tipo de dieta que cada doente segue. Estas informações são muitas vezes essenciais

para a decisão de mudança da via de administração de certos fármacos de parentérica para oral, assim como para o aconselhamento de suspensão ou continuação por um maior período de tempo da antibioterapia. Nestas visitas às enfermarias são muitas vezes consultados os cardex para que a farmacêutica se certifique da correta e segura dispensa e administração dos diferentes medicamentos. Pude constatar que com estas atividades a segurança relacionada com o medicamento é aumentada e os erros diminuídos.

10. Comissões Técnicas

As comissões técnicas são uma das áreas de atividade do farmacêutico hospitalar, estando este presente na comissão de farmácia e terapêutica, comissão de ética, comissão de controlo de infeção, entre outras.

Durante o período de estágio foi realizada uma reunião da comissão de tratamento de feridas, onde me foi dada a oportunidade de poder participar, e onde foram tomadas decisões entre farmacêuticos e enfermeiros relativamente ao material de penso a comprar, relacionando as características e qualidades dos diferentes materiais com as preferências dos enfermeiros e com as melhores propostas em termos de preço dos diferentes concorrentes.

Tive ainda a oportunidade de assistir a uma reunião da Comissão de Farmácia e Terapêutica, onde constatei a importância da presença de farmacêuticos e médicos para que possa existir partilha de conhecimentos, tornando possível chegar à melhor solução possível para os problemas colocados a esta comissão, tais como o pedido de introdução de novos fármacos a nível hospitalar ou decisões relativamente a apoios prestados pelo hospital.

11. Conclusão

No decorrer do meu estágio no HSM tive a oportunidade de me deparar com a realidade do dia-a-dia de um farmacêutico hospitalar, o que me permitiu alcançar a maioria dos objetivos propostos para este estágio.

O ambiente e a relação de comunicação e entreaajuda entre todos os profissionais inseridos nos serviços farmacêuticos proporcionou-me ótimas condições de aprendizagem e sedimentação de conhecimentos pré-adquiridos no decorrer do curso, dando-me a oportunidade de expandir os meus conhecimentos da vertente hospitalar da carreira farmacêutica.

O facto de não se realizar a preparação de citotóxicos e outras preparações estéreis nos serviços farmacêuticos do HSM limitou um pouco a expansão dos meus conhecimentos nestas áreas, no entanto foi com todo o interesse e dedicação que encarei este estágio, que me abriu horizontes enquanto futura profissional e farmacêutica.

12. Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. *Manual da Farmácia Hospitalar*, 2005.
2. INFARMED. Legislação Farmacêutica Compilada, Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de Janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. 1993
3. INFARMED. Legislação Farmacêutica Compilada, Portaria nº 981/98, de 8 de Junho. Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos.
4. INFARMED. Legislação Farmacêutica Compilada, Despacho conjunto nº 1051/2000, de 14 de Setembro. Registo de medicamentos derivados de plasma.
5. INFARMED. Farmacovigilância. [Online]. [Citação: 6 de abril de 2014].Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA.

Capítulo 3 - Farmácia Comunitária

1. Introdução

A Farmácia Comunitária é o espaço que proporciona a maior visibilidade perante a população da profissão farmacêutica, sendo o farmacêutico o profissional indicado para efetuar a correta dispensa do medicamento, disponibilizando o melhor aconselhamento possível e assegurando-se da sua correta utilização, minimizando assim os riscos inerentes à sua utilização.

Assim, torna-se essencial na formação de um futuro farmacêutico a realização de um estágio neste espaço que assegura uma ligação entre as aprendizagens teóricas desenvolvidas ao longo do curso e a sua aplicação prática.

O estágio do qual resultou este relatório desenvolveu-se na Farmácia Amorim em Nespereira no período compreendido entre o dia 31 de março e dia 7 de junho, sob a orientação da sua Diretora Técnica, a Dr.^a Sandra Amorim. Este documento pretende então transmitir todos os conhecimentos e aprendizagens aqui desenvolvidas nas diversas áreas de intervenção farmacêutica existentes numa farmácia comunitária.

2. Organização da Farmácia

2.1 Localização, espaço físico e divisões funcionais

A Farmácia Amorim encontra-se na Estrada Nacional 105 em Nespereira na cidade de Guimarães, cumprindo um período de funcionamento de segunda-feira a sexta-feira entre as 9 e as 20 horas e ao sábado entre as 9 e as 19 horas e 30 minutos, encontrando-se ainda em funcionamento aos feriados. De uma forma geral as características, assim como os espaços físicos e equipamentos da farmácia vão de encontro às recomendações em vigor (1).

A farmácia encontra-se devidamente identificada na parte exterior, e no seu interior encontra-se dividida numa área de atendimento ao público e uma área não acessível aos utentes.

A área de atendimento ao público dispõe de três postos de atendimento e de uma sala de medição de parâmetros, que permite um atendimento mais pessoal e privado aos utentes, assim como a prestação de serviços farmacêuticos, como a medição da pressão arterial e de parâmetros bioquímicos, como o colesterol, triglicéridos e glicémia e ainda administração de

injetáveis. É também nesta sala que são realizados outros serviços disponíveis na farmácia como consultas de nutrição, de optometria e podologia. Na área de atendimento ao público encontram-se expostos os produtos de venda livre, tais como produtos de dermocosmética e puericultura.

A área mais interna da farmácia encontra-se dividida em três partes essenciais, a sala da diretora técnica, o laboratório e o armazém. Apesar de os manipulados serem enviados através de outra farmácia quando necessário, o laboratório possui todos os equipamentos e materiais necessários ao seu funcionamento. O armazém encontra-se dividido em duas áreas principais, uma área com gavetas onde estão armazenados por ordem alfabética os medicamentos de marca e alguns medicamentos genéricos organizados segundo a denominação comum internacional também alfabeticamente, e uma segunda área onde se encontram armazenados em prateleiras também segundo ordem alfabética mais alguns medicamentos genéricos e também maiores *stocks* quer dos medicamentos de marca, quer dos produtos de venda livre. É também nesta área que se encontra a zona de receção e conferência de encomendas. A farmácia possui ainda um frigorífico onde são armazenados os produtos de frio e um espaço reservado para psicotrópicos.

2.2 Recursos humanos

Os recursos humanos são a base para o bom funcionamento de qualquer estabelecimento, sendo de elevada importância para assegurar uma dispensa de qualidade e a prestação de todas as informações necessárias ao correto e seguro uso do medicamento.

A propriedade e direção técnica da Farmácia Amorim pertencem à Dr.^a Sandra Amorim, sendo a restante equipa formada por duas farmacêuticas e dois TDT. Todos são responsáveis pelo atendimento ao balcão, sendo as restantes tarefas tais como a conferência das receitas e a receção de encomendas divididas entre todos, estando uma pessoa mais responsável por cada área.

2.3 Equipamentos e material

A farmácia encontra-se devidamente equipada de acordo com as suas necessidades e regulamentos em vigor (1), possuindo um *software* de controlo de temperatura e humidade, quer do armazém, quer do frigorífico. Possui ainda o sistema informático *SIFARMA 2000* que auxilia a um atendimento de qualidade pois permite a consulta de informações científicas tais como posologia habitual e principais contraindicações, interações e efeitos secundários. Este

sistema permite ainda um eficaz controlo e gestão de *stocks*, encomendas, devoluções e prazos de validade, assim como consultar vendas e efetuar o fecho do receituário mensal.

3. Informação e documentação científica

No ato da dispensa do medicamento é essencial a transmissão de algumas informações importantes, estando o farmacêutico devidamente habilitado para isso através de todos os conhecimentos adquiridos ao longo da sua formação, no entanto, em certas situações, poderá ser necessária a consulta de informações complementares, devendo o farmacêutico ser capaz de selecionar a melhor informação disponível com a maior credibilidade possível.

O sistema informático *SIFARMA 2000* permite um acesso rápido a alguma informação, podendo no entanto ser necessária a consulta de outras fontes bibliográficas, tais como o *Prontuário Terapêutico* ou a *Farmacopeia Portuguesa*.

Para além da bibliografia que pode ser consultada na farmácia existem também algumas estruturas de apoio tais como o *Centro de Informação de Medicamentos (CIM)* da *Ordem dos Farmacêuticos* e o *Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME)* pertencente à ANF.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

Na farmácia são vendidos vários produtos, entre eles os medicamentos mas não só. Segundo o estatuto do medicamento este é 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” (2).

Entre os medicamentos é ainda importante distinguir aqueles que são sujeitos a receita médica (MSRM), entre os quais os estupefacientes e psicotrópicos que exigem uma receita especial, dos que não são sujeitos a receita médica (MNSRM), podendo estes últimos necessitar de uma maior orientação farmacêutica devido à sua maior procura em automedicação.

Uma categoria de medicamentos de crescente importância nas farmácias são os medicamentos genéricos, sendo estes definidos como “medicamento com a mesma

composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” (2).

Para além dos medicamentos, outros produtos que podem também ser encontrados na farmácia são os suplementos alimentares, produtos cosméticos e de puericultura.

5. Aprovisionamento e armazenamento

5.1 Gestão de *stocks*

A gestão de *stocks* é um processo essencial para o bom funcionamento da farmácia, sendo que na Farmácia Amorim este se processa de forma automática através do *SIFARMA 2000*. Assim, tendo por base o conhecimento das necessidades da população servida pela farmácia são definidos os *stocks* mínimos e máximos para cada produto, sendo que desta forma quando um produto atinge o seu *stock* mínimo cai automaticamente na encomenda para que o seu *stock* possa ser repostado. Nesta gestão é ainda necessário ter em atenção os produtos de maior rotação em determinado período do ano para que possa ser conseguido um maior *stock* sempre que necessário, evitando assim a rutura de *stocks*.

5.2 Pedidos de encomendas

As encomendas podem ser feitas diretamente aos laboratórios responsáveis pelo fabrico dos produtos ou então através de armazéns de distribuição grossista.

Na Farmácia Amorim as encomendas são realizadas através das duas formas, dependendo do tipo de produto a encomendar.

Assim, os produtos de cosmética, higiene oral, puericultura e os genéricos dos laboratórios mais vendidos pela farmácia são pedidos diretamente aos laboratórios pois estes oferecem melhores condições de compra.

Os produtos que atingem diariamente o ponto de encomenda e que são de necessidade mais urgente são pedidos aos armazéns de distribuição grossista utilizados pela farmácia (*Alliance Healthcare* e *Medicanorte*) através de duas encomendas diárias realizadas pelo funcionário responsável que analisa a encomenda gerada automaticamente pelo *SIFARMA 2000* e a envia ao respetivo fornecedor, ou através de encomendas instantâneas que podem também ser realizadas pelo telefone.

Durante o estágio tive a oportunidade de realizar diversas encomendas instantâneas, assim como assistir à realização de várias encomendas diárias.

5.3 Receção de encomendas

A Farmácia Amorim recebe diariamente pelo menos cinco encomendas. Após a chegada dessas encomendas é necessário fazer a sua receção que se processa informaticamente no *SIFARMA 2000* através da leitura ótica do código de barras na área “Receção de encomendas”. Caso a encomenda não tenha sido enviada informaticamente torna-se necessário criar a encomenda antes de dar seguimento à sua receção.

O meu estágio começou essencialmente por esta parte, dado que me permitiu ficar a conhecer alguns nomes comerciais e embalagens de medicamentos, assim como as diferentes quantidades e dosagens em que se encontram comercializados.

As encomendas são sempre acompanhadas pela fatura ou guia e durante a sua receção é necessário verificar não só se os produtos entregues correspondem aos produtos pedidos e faturados na quantidade correta, mas também a sua validade e se o preço introduzido no sistema corresponde ao que vem na fatura. No caso de se tratar de um medicamento com preço impresso na cartagem (PIC) é também necessário verificar se este corresponde ao presente no sistema. Já para produtos sem PIC tem de se proceder à impressão do código de barras para que todas as embalagens fiquem com o preço marcado na embalagem. Quando vêm na encomenda produtos de frio deve ser dada prioridade à sua receção e quando se tratarem de matérias-primas deve ser verificado se estas se encontram acompanhadas do respetivo boletim de análise.

Na eventualidade de existir alguma inconformidade pode ser necessário realizar uma reclamação ao fornecedor ou a devolução de algum produto. A reclamação pode ser feita telefonicamente enquanto que a devolução de qualquer produto tem de ser acompanhada de uma nota de devolução criada informaticamente com indicação da fatura referente ao produto e do motivo de devolução, que pode ser por se tratar de uma embalagem danificada, por o produto apresentar um baixo prazo de validade ou por se tratar de um erro de pedido, entre outros. No caso de a devolução ser aceite esta pode ser regularizada pelo envio do produto conforme ou então por envio de crédito, caso não seja aceite por algum motivo os produtos são devolvidos à farmácia.

5.4 Armazenamento

Depois de ter sido dada entrada dos produtos e estes já se encontrarem em *stock* é necessário proceder à sua armazenagem, respeitando as regras pelas quais os produtos se encontram arrumados e tendo o cuidado de que os produtos com menor validade sejam vendidos em primeiro lugar.

Na Farmácia Amorim os medicamentos encontram-se divididos segundo a forma farmacêutica e organizados alfabeticamente. Existe ainda uma prateleira dedicada aos suplementos alimentares, uma dedicada aos produtos veterinários e várias de dermocosmética e puericultura.

As condições de temperatura, luz e humidade a que os medicamentos estão sujeitos têm de ser controladas regularmente, não apenas no frigorífico mas em todo o armazém.

Mensalmente é ainda impressa uma lista com os produtos com menos de três meses de validade, para que possam ser verificados se esses prazos se encontram corretos e para que se possa proceder a uma devolução dos produtos caso seja necessário.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

Aquando do atendimento o farmacêutico deve analisar e compreender o utente, assim como adaptar o discurso ao seu nível sociocultural. Deve também entender e esclarecer todas as dúvidas do utente, não só verbalmente mas também escrevendo parte da informação para que não fiquem dúvidas quanto à utilização do medicamento em causa, minimizando assim os seus riscos e maximizando os seus benefícios. Para além da dose e posologia, em certos casos, pode ser necessário referir alguns cuidados especiais ou possíveis interações ou efeitos adversos.

No caso de o utente procurar aconselhamento para automedicação é necessário compreender completamente o estado e sintomas do utente, assim como possíveis doenças concomitantes e terapia farmacológica que o utente já se encontre a fazer. O farmacêutico deve ainda aconselhar algumas medidas não farmacológicas ou referenciar ao médico quando necessário.

Durante todo o período de estágio fui sempre encorajada a esclarecer e informar o mais possível todos os utentes de forma a maximizar a boa utilização dos medicamentos.

7. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos pode ser efetuada de três formas gerais: sem comparticipação, com comparticipação e venda suspensa.

A venda sem comparticipação é feita quando o utente não possui uma receita ou quando o medicamento não é sujeito a receita médica, sendo no entanto necessário um aconselhamento adequado e o esclarecimento de possíveis dúvidas do utente.

É feita uma venda com comparticipação quando o utente se faz acompanhar de uma receita médica válida, sendo para isso necessário encontrar-se dentro do prazo de validade, possuir a assinatura do médico, assim como a correta identificação do utente e a vinheta do médico prescriptor e do local de prescrição. Todos estes fatores devem ser analisados aquando da entrega da receita e deve ser feita uma análise dos medicamentos prescritos e respetivas posologias. Aquando da dispensa deve ter-se também em atenção a presença de qualquer exceção que restrinja as opções do utente e deve ser levado em consideração o seu direito de opção. Deve-se ainda assegurar que os medicamentos dispensados se encontram na quantidade e dose correta.

Quando se trata de uma receita especial, como é o caso da prescrição de estupefacientes e psicotrópicos, é necessária uma atenção especial e o próprio sistema informático impede que seja feita uma venda suspensa e pede dados especiais necessários aquando do aviamento de uma receita deste tipo, tais como nome do médico prescriptor e nome e número de identificação do utente a quem foi prescrita a medicação, assim como de quem a vai levantar, no caso de não se tratar da mesma pessoa. É depois necessário tirar uma cópia destas receitas e anexar um talão impresso pelo *SIFARMA 2000* com todos os dados supracitados.

Na eventualidade de o utente precisar de um medicamento e não possuir uma receita, normalmente em casos de medicação crónica de utentes habituais da farmácia onde é possível confirmar no sistema informático o medicamento requerido e a sua dosagem, pode ser feita uma venda suspensa para que depois o utente possa trazer a respetiva receita. No caso de o utente possuir uma receita médica mas não pretender levantar a totalidade dos medicamentos prescritos pode também ser realizada uma venda suspensa, ficando a receita na posse da farmácia e sendo emitido um talão que pretende identificar que medicamentos já foram levantados e quais ainda o podem ser, só sendo a receita fechada quando o utente tiver levado todos os medicamentos que pretende. Na Farmácia Amorim essas receitas são periodicamente revistas para garantir que não é ultrapassado o prazo de validade, sendo o utente contactado sempre que necessário.

Em qualquer tipo de dispensa foi-me aconselhado a prestar todas as informações necessárias, assim como esclarecer qualquer dúvida do utente.

Ao finalizar a venda é então emitido o recibo que deve ser carimbado e entregue ao utente juntamente com as embalagens dispensadas. No caso de se tratar de uma venda com comparticipação é ainda impresso o verso da receita com os códigos dos medicamentos dispensados que deve ser assinada pelo utente em como exerceu ou não o direito de opção.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de efetuar diversas dispensas, de todos os tipos, assim como de contactar alguns utentes quando necessário.

7.1 Automedicação

Sendo a farmácia o local de saúde mais facilmente acessível ao utente, esta é muitas vezes o primeiro lugar onde ele procura resolver os seus problemas de saúde. Assim, é de crucial importância o correto aconselhamento farmacêutico para que seja realizada uma automedicação responsável, diminuindo assim os riscos relacionados com o uso de medicamentos e aumentando os seus benefícios.

Desta forma, o farmacêutico deve avaliar durante a sua entrevista o problema apresentado pelo utente dirigindo-o para uma terapêutica não farmacológica sempre que possível, aconselhando um MNSRM sempre que necessário e referenciando ao médico sempre que a gravidade da situação assim o exija.

Aquando da dispensa de um MNSRM é sempre importante que o farmacêutico se assegure que este não apresentará interações com possíveis doenças concomitantes que o doente apresente ou mesmo com medicação que este já se encontre a realizar, assim como preste todas as informações relativas à posologia, modo de administração e duração da automedicação.

Durante a minha passagem pela farmácia presenciei alguns casos de automedicação, assim como aconselhei o melhor possível todos os utentes que procuraram a farmácia com essa intenção.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

A farmácia é um ponto de venda de medicamentos de uso humano, mas não se restringe a isso. Para além destes produtos podem ainda ser encontrados produtos de dermocosmética, higiene, produtos dietéticos infantis ou de alimentação especial, suplementos nutricionais, medicamentos à base de plantas e ainda alguns dispositivos médicos e medicamentos de uso veterinário.

Assim, é essencial que o conhecimento de um farmacêutico se estenda a todas estas áreas de modo a poder fazer o melhor aconselhamento possível indo de encontro às expectativas dos utentes que aí se deslocam.

8.1 Produtos de higiene e dermocosmética

Produtos cosméticos são bastante procurados pelos utentes, podendo cosmético ser definido como “qualquer substância, ou mistura, destinada a ser posta em contato com as partes externas do corpo humano ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protege-los, mantê-los em bom estado ou de corrigir odores corporais” (2).

Na maioria das vezes, devido à sua valência, estes produtos são procurados sem nenhuma indicação médica, elevando assim a importância de um atendimento adequado e individualizado por um profissional qualificado com a capacidade de fazer um bom aconselhamento e capaz de identificar situações com necessidade de referenciação médica.

Na Farmácia Amorim a procura centra-se essencialmente em produtos hidratantes e de higiene dentária, sendo para isso necessária a correta identificação das características e necessidades dos diferentes utentes. São ainda bastante procurados produtos de puericultura.

Durante o estágio procedi à venda de alguns destes produtos, sendo que devido à imensidão de opções disponíveis nesta área necessitei por vezes de recorrer à ajuda de colegas para assegurar um aconselhamento o mais correto e completo possível.

8.2 Produtos dietéticos

Os produtos dietéticos existentes na Farmácia Amorim passam essencialmente pela alimentação infantil, estando disponíveis leites para lactentes, leites de transição e leites adaptados a fins medicinais específicos, como é o caso dos leites anti regurgitantes, hipoalergénicos e para intolerantes à lactose. Dentro da alimentação infantil estão ainda disponíveis farinhas lácteas e não lácteas com e sem glúten e ainda boiões de fruta.

Para além da importância do farmacêutico conhecer as diversas fórmulas disponíveis no mercado é ainda essencial que este ressalte a importância da amamentação materna, devido aos seus importantes constituintes e inúmeros benefícios para o bebé, prestando todo o aconselhamento e esclarecendo todas as dúvidas expressas.

Com menor expressão, mas também existentes na Farmácia Amorim estão também os produtos dietéticos para uma alimentação especial.

8.3 Suplementos nutricionais

Os suplementos nutricionais são habitualmente utilizados em situações de falta de memória, cansaço psicológico, fadiga ou ainda em situações de *stress* ou de maior esforço físico. Estes devem ser utilizados como adjuvantes de uma alimentação variada e equilibrada e são várias vezes alvo de dúvidas e pedidos de esclarecimento ou orientação por parte do farmacêutico. É importante o farmacêutico possuir um amplo conhecimento nesta área para que seja capaz de orientar o seu aconselhamento de forma personalizada.

8.4 Medicamentos de uso veterinário

Na Farmácia Amorim os medicamentos de uso veterinário mais procurados são habitualmente para animais de companhia como cães e gatos e passam essencialmente por desparasitantes como Frontline®, contraceptivos orais ou antibióticos tópicos como Terramicina®.

É importante que o farmacêutico oriente o utente, nomeadamente no ajuste das doses que nos animais é geralmente feita com base no peso.

8.5 Dispositivos médicos

Um dispositivo médico é entendido como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo... 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” (3)

Na Farmácia Amorim os dispositivos médicos mais procurados são as lancetas e canetas de insulina pelos diabéticos, as fraldas para incontinência, preservativos masculinos, meias de compressão, ligaduras, pulsos elásticos, frascos para colheita de urina e ainda testes de gravidez, sendo, por exemplo, para estes últimos necessário referir que a utilização da primeira urina da manhã pode ser mais fiável.

9. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia

Na farmácia, para além da dispensa de medicamentos, podem ser realizadas algumas ações de acompanhamento da saúde dos utentes, nomeadamente medições da pressão arterial, antropometria, determinação dos parâmetros bioquímicos e administração de injetáveis.

Na Farmácia Amorim são realizados todos estes tipos de acompanhamento, sendo que durante o período de estágio tive a oportunidade de os realizar a todos, com a exceção da administração de injetáveis, que só pode ser realizada por profissionais devidamente qualificados. A farmácia dispõe de uma sala devidamente equipada que proporciona a devida privacidade para a realização destas medições.

Os testes de colesterol total, triglicéridos e glicémia são realizados com base no uso de reagentes químicos secos que se encontram impregnados nas tiras de determinação. Cada tira para a medição de um parâmetro específico contém um código que deve corresponder ao apresentado pelo aparelho de medição. É então retirada uma amostra de sangue ao utente, através da utilização de uma lanceta, que é diretamente colocada na tira correspondente à determinação que pretendemos efetuar. Depois de obter o valor deve ser feito um aconselhamento de acordo com o valor obtido, nomeadamente mudanças do estilo de vida ou

um reforço à *compliance* e o valor é registado num cartão unipessoal cedido pela farmácia para que o acompanhamento ao utente seja facilitado e melhorado.

Para a medição da pressão arterial é necessário assegurar que o utente não tenha praticado exercício físico ou fumado cerca de 30 minutos antes da medição e que esteja devidamente descansado. Este serviço é normalmente procurado por hipertensos ou esporadicamente por alguém que tenha sentido algum sintoma preditivo de uma alteração da pressão arterial como uma fraqueza, desmaio ou um estado de maior *stress*.

Para além da realização diária deste tipo de medições na Farmácia Amorim, tive ainda o privilégio de poder participar em ações de rastreio cardiovascular realizadas pela farmácia em lares de idosos e junto da população abrangida pela farmácia.

10. Preparação de medicamentos

Na Farmácia Amorim não tive a oportunidade de preparar nenhum manipulado, uma vez que sempre que necessário é solicitado a outra farmácia que o envie. No entanto, tive a oportunidade de realizar a preparação extemporânea de suspensões orais de antibióticos.

Nestas preparações é importante garantir que é utilizada a correta quantidade de água destilada e que o produto se encontra uniformemente disperso. Aquando da dispensa destas preparações é ainda necessário alertar o utente para o prazo de validade, para as condições de acondicionamento necessárias, como a sua conservação no frigorífico e também da necessidade de agitar antes de usar.

11. Processamento do receituário e faturação de entidades participadoras

Aquando do aviamento de cada receita o *SIFARMA 2000* atribui-lhe um número de lote, assim como um número por receita dentro de cada lote, que é impresso no verso da receita. Para além disso, é ainda impressa na receita a identificação da farmácia, do direto técnico e o código da farmácia, assim como o código de barras de cada medicamento que foi cedido, o seu nome comercial, forma farmacêutica, dose, quantidade da embalagem, preço de venda ao público (PVP), percentagem de participação e valor pago pelo utente.

Consoante o organismo de participação são formados diferentes lotes, sendo que cada lote contém no máximo 30 receitas.

11.1 Separação e conferência de receituário

Depois de aviadas as receitas devem ser separadas por organismo de participação e por lote, sendo depois ordenadas consoante o seu número dentro de cada lote para que a sua verificação seja facilitada.

De seguida é então necessário conferir se a receita é válida e se não houve qualquer erro aquando da dispensa. Nesta conferência é necessário verificar não só a validade da receita e se os medicamentos aviados correspondem aos medicamentos prescritos, mas também se foi atribuído o correto organismo de participação e se foram respeitadas possíveis exceções presentes nas receitas. No caso de ser detetado qualquer erro é essencial contactar o utente em questão o mais rapidamente possível de forma a evitar quaisquer consequências negativas.

No final de cada mês é necessário proceder à impressão dos verbetes de identificação de cada lote. Neste documento está presente o número do lote ao qual se refere, o número de receitas que constituem esse lote, assim como o número de embalagens referentes a cada receita, o PVP, o valor pago pelo utente e o valor a pagar pela entidade participante. Depois de confirmado, este verbete deve ser carimbado e anexada às respetivas receitas para que possa ser enviado à entidade participadora.

Só após o envio e aceitação do receituário é que é realizado o reembolso às farmácias, sendo que no caso de alguma receita não ter sido aceite esta é devolvida para que possa ser corrigida e reenviada junto coma faturação do mês seguinte.

Para além do envio da faturação às entidades participadoras é ainda necessário enviar ao INFARMED todos os registos de estupefacientes e psicotrópicos aviados.

Durante o período de estágio foi-me permitido assistir e participar na realização de todo este processo.

12. Conclusão

A farmácia é sem dúvida a posição de maior visibilidade de um farmacêutico e é aqui também que os seus conhecimentos são postos à prova diariamente na tentativa de responder a todas as dúvidas e alcançar as expectativas e confiança nele depositadas por cada pessoa que procura o seu aconselhamento.

Assim, o estágio em farmácia comunitária é sem dúvida essencial na formação de qualquer farmacêutico, sendo a experiência aqui adquirida fundamental para a consolidação dos conhecimentos desenvolvidos ao longo de todo o curso.

Em particular no estágio que desenvolvi na Farmácia Amorim foi-me permitido assistir de perto e realizar todas as tarefas que um farmacêutico desenvolve no seu dia-a-dia, sendo sem dúvida a mais desafiante o atendimento e aconselhamento pois exige um conhecimento muito vasto em todas as áreas, desde medicamentos, a cosmética passando por alimentação e hábitos saudáveis. Todas as pessoas que aqui trabalham tiveram um impacto muito importante no decorrer do estágio, dando-me o privilégio de aprender sempre algo novo com cada um.

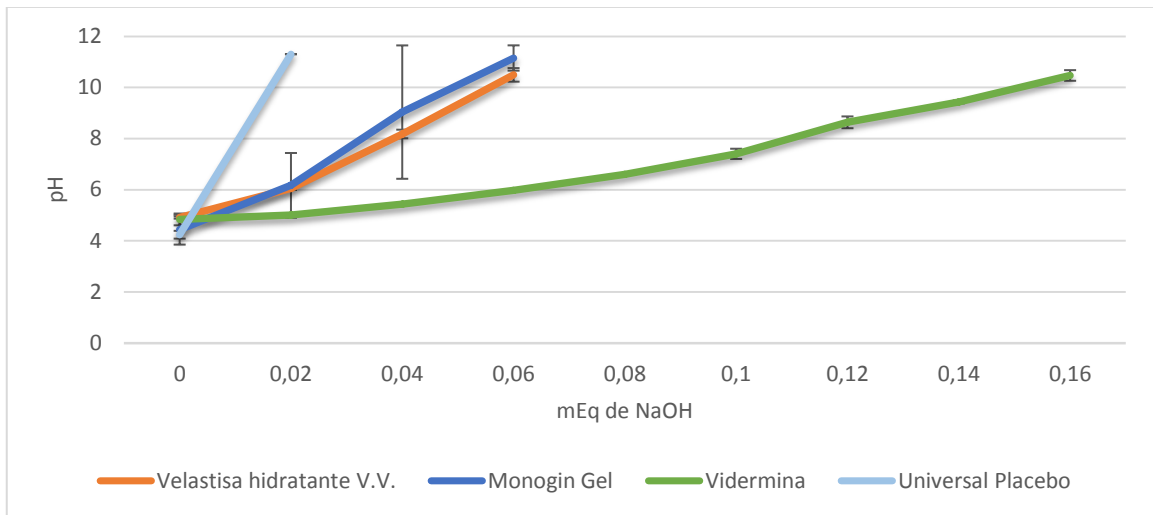
Deste modo, este estágio foi para mim muito aliciante e uma oportunidade de desenvolver competências essenciais para a vida enquanto farmacêutica.

13. Referências bibliográficas

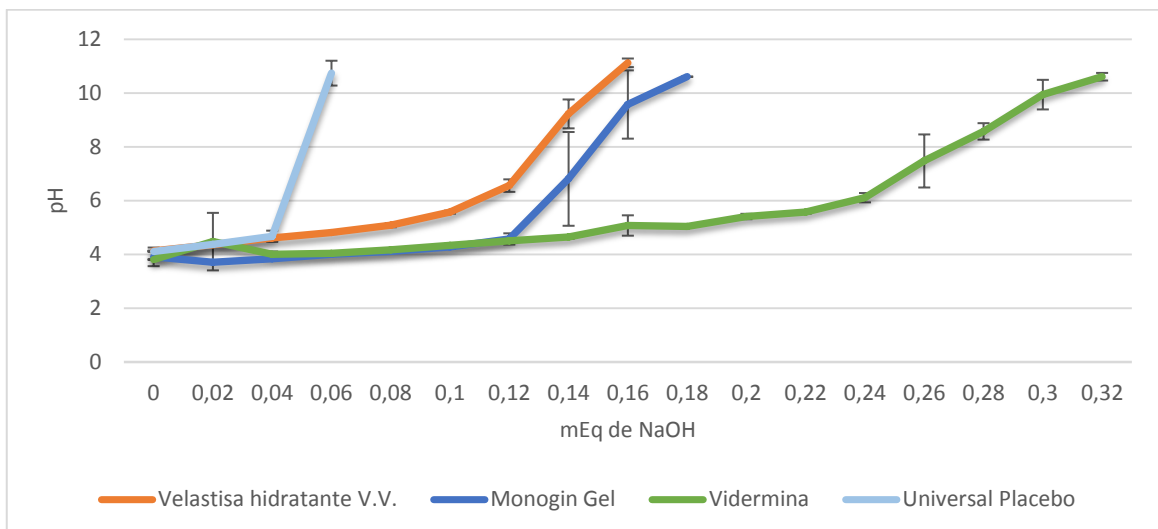
1. Ordem dos farmacêuticos - Conselho nacional da qualidade. *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária*, 2009
2. INFARMED. Legislação Farmacêutica Compilada, Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto. Estatuto do Medicamento.
3. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho.

Anexos

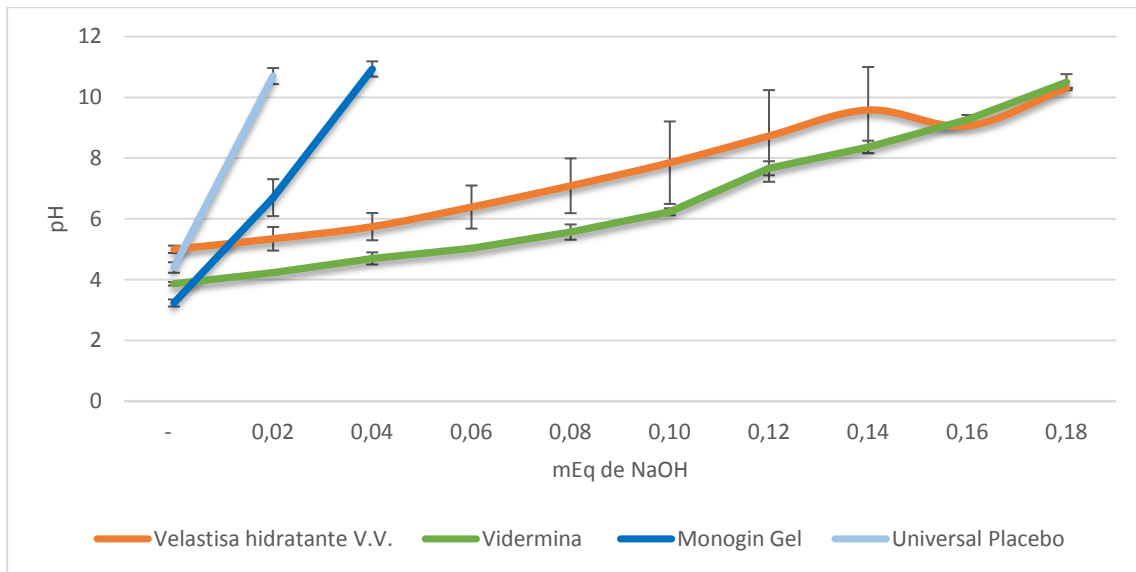
Anexo I - Capacidade tampão de produtos de aplicação exclusivamente externa à temperatura ambiente diluídos em NaCl a 0,9%



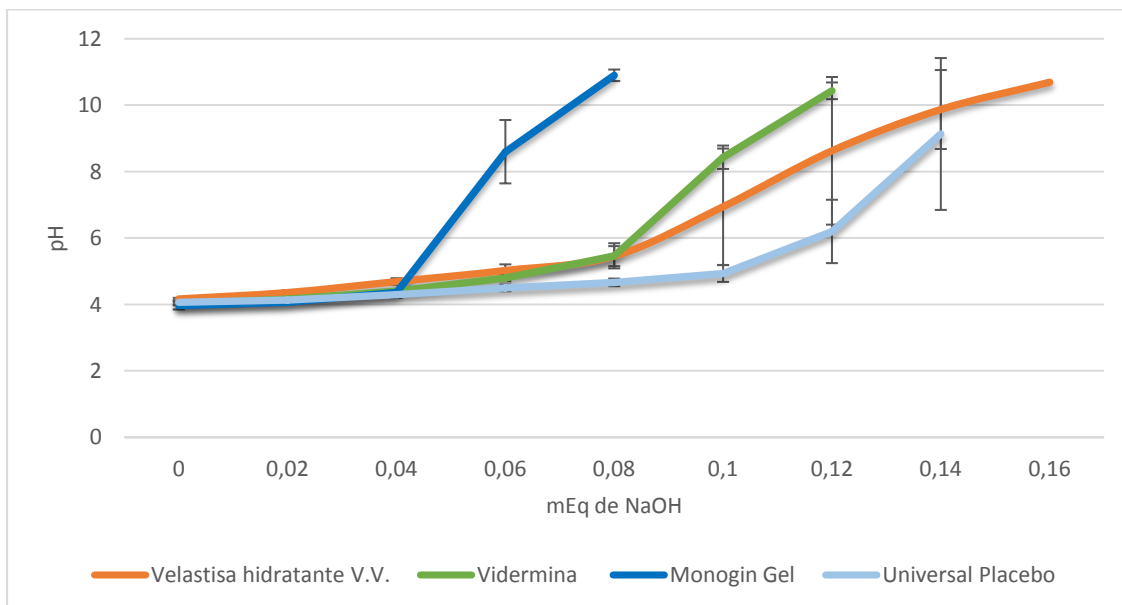
Anexo II - Capacidade tampão de produtos de aplicação exclusivamente externa à temperatura ambiente diluídos em SFV



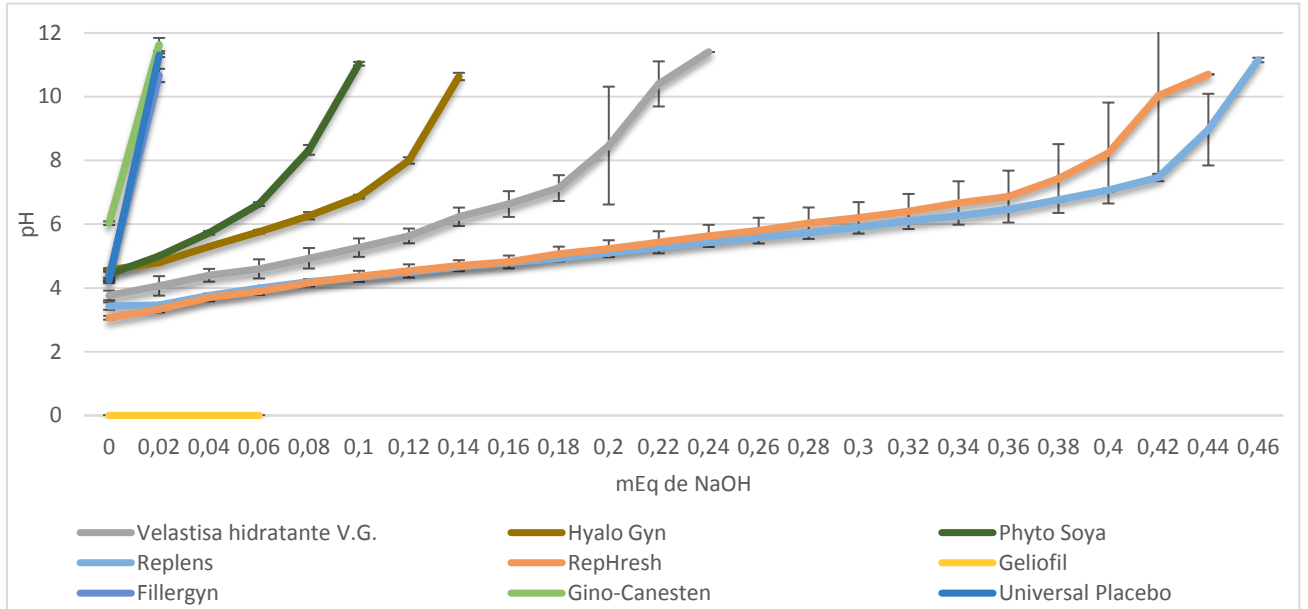
Anexo III - Capacidade tampão de produtos de aplicação exclusivamente externa a 37°C diluídos em NaCl a 0,9%



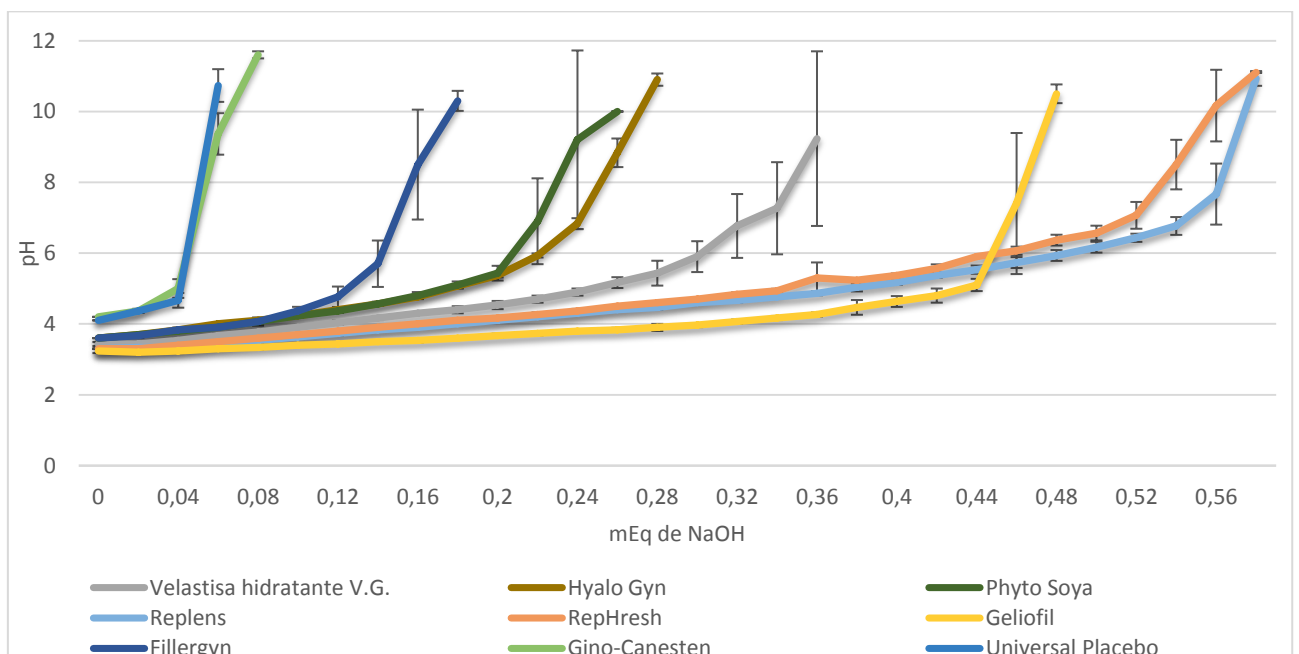
Anexo IV - Capacidade tampão de produtos de aplicação exclusivamente externa a 37°C diluídos em SFV



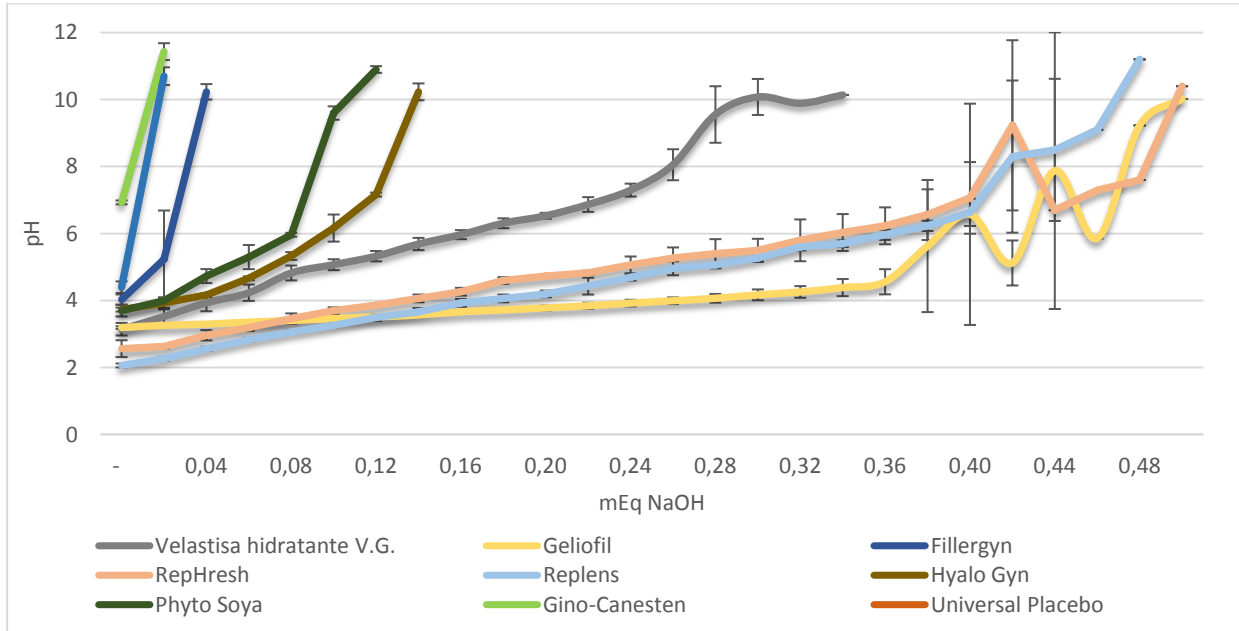
Anexo V - Capacidade tampão de produtos com indicação terapêutica / alegações para situações específicas à temperatura ambiente diluídos em NaCl a 0,9%



Anexo VI - Capacidade tampão de produtos com indicação terapêutica / alegações para situações específicas à temperatura ambiente diluídos em SFV



Anexo VII - Capacidade tampão de produtos com indicação terapêutica / alegações para situações específicas a 37°C diluídos em NaCl a 0,9%



Anexo VIII - Capacidade tampão de produtos com indicação terapêutica / alegações para situações específicas a 37°C diluídos em SFV

