

**Desenvolvimento de microemulsões de
fenitoína e fosfenitoína
Experiência Profissionalizante na vertente de
Farmácia Comunitária e Investigação**

Ana Carolina Maricoto Fazendeiro

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

Orientadora: Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos
Co-orientadora: Doutora Patrícia Sofia Cabral Pires

julho de 2021

Agradecimentos

Chega assim ao fim, passados 5 anos, uma das mais bonitas etapas da minha vida, e não poderia deixar de agradecer a todos que me acompanharam ao longo deste período.

Inicialmente quero agradecer aos meus pais, sem os quais nada disto seria possível, por terem acreditado e investido em mim e às minhas avós que sempre foram um pilar na minha vida.

À minha orientadora Prof.^a Doutora Adriana Santos e co-orientadora Doutora Patrícia Pires, deixo um enorme agradecimento por me acompanharem de perto na realização deste trabalho experimental, por todos os ensinamentos que me transmitiram e por toda a disponibilidade e paciência que tiveram comigo ao longo deste processo.

À equipa da Farmácia Sant’Ana que tão bem me acolheu neste primeiro contato com a vertente de farmácia comunitária, e por tudo o que me ensinaram mesmo estando a atravessar uma fase conturbada neste contexto pandémico.

E por último, mas não menos importante, aos amigos. Aos de sempre por estarem lá quando é preciso e aos que a universidade me deu o privilégio de conhecer e reencontrar. Obrigada pela partilha, pelas noitadas de festa e de estudo e por tudo o que me ensinaram.

Algumas das matérias-primas foram gentilmente oferecidas por Gatefossé (França), IOI Oleochemical (Alemanha) e Jai Radhe Sales (Índia). Parte do projeto foi financiado por fundos europeus de desenvolvimento regional (FEDER) - pelo projeto ICON (“Desafios Interdisciplinares em Neurodegeneração”, referência CENTRO-01-0145-FEDER-000013). Parte do projeto foi apoiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (referência UIDB/00709/2020)

Resumo

O presente relatório destina-se à exposição das atividades realizadas no âmbito da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior e encontra-se dividido em dois capítulos.

O primeiro capítulo diz respeito ao projeto de investigação intitulado “Desenvolvimento de microemulsões de fenitoína e fosfenitoína” desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. A via nasal para o direcionamento cerebral de fármacos tem vindo a ser muito estudada por permitir a entrega de moléculas de uma forma rápida e permitir contornar algumas limitações das preparações orais e injetáveis. O objetivo deste trabalho foi formular uma microemulsão de fenitoína para administração nasal, procurando maximizar a dosagem deste fármaco. Foram exploradas diversas fórmulas partindo de excipientes escolhidos com base em dados bibliográficos e experimentais. Depois de feita a seleção, as formulações finais foram caracterizadas de acordo com o seu diâmetro hidrodinâmico, homogeneidade da formulação, viscosidade e osmolalidade. Apesar de se terem alcançado algumas formulações com boas características não se conseguiu maior dosagem de fenitoína do que em formulações anteriores.

O segundo capítulo é referente ao estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Sant’Ana, na Covilhã, onde pude acompanhar e participar nas diversas etapas do circuito do medicamento, nomeadamente o aprovisionamento, receção de encomendas, armazenamento, aconselhamento e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e bem-estar.

Palavras-chave

Administração nasal; direcionamento cerebral; microemulsões; fenitoína; farmácia comunitária.

Abstract

This report is intended to present the activities carried out within the scope of the “Internship” course of the Integrated Master’s degree in Pharmaceutical Sciences of University of Beira Interior, and it is divided into two chapters.

The first chapter concerns the research project entitled “Development of phenytoin and fosphenytoin microemulsions”, developed at the Health Sciences Research Center of University of Beira Interior. The nasal route has been studied for brain targeting, allowing a faster delivery of molecules and to overcome some limitations of oral and injectable preparations. The objective of this work was to formulate a microemulsion of phenytoin for nasal administration, seeking to maximize the strength of this drug. Several formulations were explored, with a composition based on bibliographic and experimental data. After composition selection, the final formulations were characterized in what concerned their hydrodynamic diameter, homogeneity, viscosity and osmolality. Although some formulations with good characteristics were developed successfully, the objective of maximizing phenytoin drug strength (compared to previous formulations) was not reached.

The second chapter refers to the internship in Community Pharmacy, held at the Pharmacy Sant'Ana, in Covilhã, where I was able to accompany and participate in the various stages of the medicine circuit, namely the supply, reception, storage, advising and dispensing of medicines and other health products.

Keywords

Nasal administration; brain targeting; microemulsions; phenytoin; community pharmacy

Índice

Índice	ix
Capítulo 1 - Desenvolvimento de microemulsões de fenitoína e fosfenitoína.....	1
Introdução	1
Direcionamento de fármacos pela via intranasal	2
Nano e microemulsões	4
Fenitoína e fosfenitoína.....	4
Objetivos	6
Materiais e Métodos	7
Materiais.....	7
Preparação das Emulsões.....	7
Caracterização das Formulações	9
Análise estatística	10
Resultados e Discussão	11
Série 1	12
Série 2	13
Incorporação de fármaco/pró-fármaco e albumina bovina sérica nas formulações selecionadas e efeito da diluição	16
Discussão de trabalho posterior desenvolvido no grupo de investigação	21
Conclusões	22
Bibliografia	24
Capítulo 2 – Relatório de Estágio na vertente de Farmácia Comunitária.....	27
Introdução	27
Identificação e caracterização da farmácia.....	28
Identificação, localização e horário	28
Associação Nacional de Farmácias.....	28
Farmácias Portuguesas.....	28
Grupo maisfarmácia	29
Plano de contingência COVID-19.....	29
Espaço físico	30
Recursos humanos	33
Equipamentos e recursos informáticos e científicos	34
Interação farmacêutico-utente-medicamento.....	36
Medicamentos e outros produtos de saúde	38
Medicamento de referência e genéricos	38
Medicamentos sujeitos a receita médica.....	38

Medicamentos não sujeitos a receita médica	39
Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes.....	40
Dispositivos médicos	41
Produtos de dermofarmácia e cosmética.....	42
Produtos dietéticos para alimentação especial e infantil	42
Fitoterapia e suplementos nutricionais	43
Medicamentos de uso veterinário.....	44
Medicamentos manipulados.....	45
Aprovisionamento e armazenamento	48
Seleção de fornecedor	49
Receção de encomendas e armazenamento.....	49
Reclamações e devoluções	52
Quebras.....	53
Gestão de reservas	53
Contagens físicas.....	54
Controlo das validades.....	54
Controlo das temperaturas e humidade	55
Receituário	56
Modelos de receitas em vigor.....	56
Regimes de participação	58
Faturação	59
Valormed.....	59
Serviços farmacêuticos.....	60
Linha 1400	62
Dispensa de Medicamentos Hospitalares (Operação Luz Verde).....	62
Projeto Kaizen	64
Conclusões.....	65
Bibliografia.....	66
Apêndices	70
Anexos	72

Lista de Figuras

Figura 1. Estruturas químicas da Fenitoína (I) e da Fosfenitoína (II).....	5
Figura 2. Tamanho médio de gotícula (análise de distribuição em número) e PDI (análise de cumulantes) das formulações da série 1.....	12
Figura 3. Tamanho médio de gotícula (distribuição em número) e PDI (análise de cumulantes) das formulações da série 2 com diferentes tensioativos e diferentes proporções de Capryol® 90: Imwitor® 988.....	14
Figura 4. Tamanho médio de gotícula (distribuição em número) e PDI (análise de cumulantes) de formulações da série 2 com diferentes proporções de Capryol® 90: Imwitor® 988.	15
Figura 5. Tamanho de gotícula (distribuição em número) e PDI (análise de cumulantes) das formulações selecionadas com diferentes composições de fase externa.....	17
Figura 6. Viscosidade em mPa·s das formulações 1.02, 1.10, 2.18 e 2.F7 a diferentes velocidades. A temperatura foi mantida constante, a 20 °C. RPM – Rotações por minuto.	18
Figura 7. Potencial zeta das formulações preparadas com tampão fostato como fase externa, com e sem BSA. Os resultados correspondem à média partir de 3 formulações ± desvio padrão. BSA - albumina bovina sérica (sigla inglesa).....	19

Lista de Tabelas

Tabela 1. Lista de atributos pretendidos para as microemulsões (ME) de fenitoína.....	6
Tabela 2. Composição percentual (m/m) dos pré-concentrados da série 1.....	8
Tabela 3. Composição percentual (m/m) dos pré-concentrados da série 2.	8
Tabela 4. Osmolalidade em mOsmol/kg das formulações 1.02, 1.10, 2.18 e 2.F7.	19
Tabela 5. Tempo decorrido desde a preparação das formulações até à precipitação de fármaco.....	20

Lista de Acrónimos

ANF	Associação Nacional de Farmácias
BHE	Barreira Hemato-Encefálica
BSA	Albumina Sérica Bovina
CEDIME	Centro de informação do Medicamento
DGS	Direção Geral de Saúde
FEFO	First Expired First Out
FIFO	First In First Out
FOS	Fosfenitoína
GAP	Gabinete de Apoio Personalizado
IN	Intranasal
LAF	Linha de Apoio ao Farmacêutico
ME	Microemulsão
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MUV	Medicamento de Uso Veterinário
NE	Nanoemulsão
O/A	Óleo-Água
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDI	Índice de Polidispersão
PHT	Fenitoína
PIC	Preço Inscrito em Cartonagem
PMA	Preço Máximo Autorizado
PRM	Problemas Relacionados com Medicamentos
PSBE	Produtos de Saúde e Bem-Estar
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RPM	Rotações Por Minuto
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde

Capítulo 1 - Desenvolvimento de microemulsões de fenitoína e fosfenitoína

Introdução

As doenças do sistema nervoso são a principal causa de doença a nível global e a sua prevalência tem vindo a aumentar, estimando-se que aproximadamente uma em cada três pessoas acaba por desenvolver um problema neurológico ao longo da sua vida (1,2). O tratamento destas doenças, apesar de raramente curativo, é fundamental para uma melhoria da qualidade e tempo de vida do doente.

Atualmente muitas das estratégias de entrega de fármacos ao cérebro envolvem a passagem dos mesmos pela barreira hematoencefálica (BHE). Esta barreira altamente seletiva (permeável a moléculas com baixo peso molecular e apolares) é constituída por vasos sanguíneos que funcionam como um filtro, protegendo o cérebro de agentes patogénicos e toxinas, impedindo a sua passagem paracelularmente e promovendo o seu efluxo através de transportadores (3,4). Desta forma, funciona também como uma eficaz barreira no aporte de fármacos ao sistema nervoso central (SNC), bloqueando o acesso à maioria das moléculas (4).

Moléculas hidrofóbicas apresentam maior facilidade na passagem pela BHE, no entanto, a baixa solubilidade aquosa diminui a biodisponibilidade por via oral e dificulta a formulação de preparações injetáveis.

De maneira a atingir maiores níveis de concentração de substância ativa no tecido alvo (o cérebro) de uma forma mais direta, existem algumas alternativas de administração local, através de injeções intracerebroventriculares ou intraparenquimais, ou outras opções, com recurso a radiações como ultrassons (4).

A via intranasal constitui assim uma estratégia que permite evitar a passagem pela barreira hematoencefálica em moléculas hidrofílicas, obter uma maior rapidez de ação, potencialmente menos efeitos sistémicos e é uma via pouco invasiva, no entanto o facto de o volume de administração ser reduzido apresenta alguns desafios aquando da formulação.

Direcionamento de fármacos pela via intranasal

Em 1986 foi demonstrada a presença de algumas moléculas em axónios dos nervos olfativos e no bulbo olfativo, posterior à administração das mesmas por via intranasal (IN) (5). Desde então, esta estratégia para a entrega de fármacos ao cérebro tem vindo a ser amplamente estudada (6). Esta via de direcionamento de fármacos apresenta diversas potenciais vantagens (dependendo da limitação que o fármaco apresente por outras vias): para fármacos de baixa biodisponibilidade oral, pode permitir o uso de doses mais baixas devido a uma boa biodisponibilidade do fármaco; para fármacos hidrofílicos proporciona um acesso direto ao cérebro sem passagem pela BHE; pode diminuir a distribuição sistémica, pelo que a possibilidade de efeitos adversos tóxicos derivados da distribuição do fármaco por vários órgãos e tecidos poderá ser reduzida; possibilita um efeito de ação rápido; e a administração de medicamentos é relativamente simples e cómoda, passível de ser realizada pelo próprio utente, comparativamente a estratégias mais invasivas, contribuindo para uma melhor adesão à terapêutica (4,7).

A cavidade nasal pode ser dividida essencialmente em 3 regiões: vestibular, respiratória e olfativa (6,8). A primeira é a região mais anterior, onde se encontram os pelos que filtram o ar. É a região com menor área de superfície e, por conseguinte, espera-se que haja pouca absorção para a corrente sanguínea.

A região respiratória é a que cobre as laterais da cavidade nasal e é a zona com maior área de superfície e mais vascularizada, o que permite uma boa absorção de moléculas para a corrente sanguínea, ao invés de direcionar para o SNC. No entanto esta zona é também enervada pelos ramos maxilar e oftálmico do nervo trigémeo, uma das vias diretas implicadas na entrega de fármacos ao cérebro. Nesta zona da cavidade nasal existem principalmente 4 tipos de células, entre as quais as caliciformes, responsáveis pela produção de muco que pode ser da maior importância nesta estratégia de direcionamento, uma vez que pode promover a retenção de partículas, impedindo a absorção (8).

A região olfativa localiza-se na zona superior da cavidade nasal e é a única parte do SNC que contacta diretamente com o exterior, através de milhões de células recetoras sensoriais. É constituída por um epitélio colunar pseudoestratificado com células de suporte, neurais olfativas e basais (9).

O mecanismo pelo qual é feita a entrega dos fármacos ao SNC ainda não é totalmente conhecido, mas presume-se estar relacionado com diferentes vias, nomeadamente a via do nervo trigémeo, já referida anteriormente, através da mucosa olfativa e por absorção

sistêmica, dependendo das características da molécula em causa, do tipo de formulação e do sistema de administração (9,10). A via do nervo olfativo é defendida por alguns autores como sendo a que terá uma maior relevância nesta estratégia de direcionamento, e tanto na via do nervo olfativo como na via do nervo trigêmeo o transporte das moléculas pode ser feito de forma intracelular ou extracelular (8,10,11) O mecanismo intracelular implica a internalização da molécula por difusão passiva, transporte mediado por recetor ou transcitose, e é o responsável pelo transporte de fármacos lipofílicos. O mecanismo extracelular ou paracelular envolve a passagem das moléculas pelas junções de oclusão por difusão passiva e é responsável pelo transporte de moléculas hidrofílicas (7,12,13).

Apesar das mais-valias, existem algumas limitações, pois ao nível da cavidade nasal pode haver rápida eliminação e degradação das moléculas devido à *clearance* mucociliar e à ação enzimática que ocorre na mucosa, respetivamente. A entrega pode ficar comprometida mediante algumas alterações fisiológicas, nomeadamente congestão nasal, mas também por adoção de uma técnica de administração errada por parte do utilizador, uma vez que não carece da ação de um profissional de saúde especializado. Para além disso o volume de formulação que pode ser instilado na cavidade nasal é bastante limitado, devendo ser inferior a 200 µL (para humanos). Em acréscimo, existe também a preocupação de que o uso repetido e continuado possa originar reações adversas como irritação ou dano da mucosa (4,13,14).

Tendo em conta todos os aspetos acima mencionados, para tirar máximo partido desta via e ultrapassar algumas das limitações descritas, esta estratégia de direcionamento está especialmente indicada para moléculas potentes. Pode ainda favorecer a veiculação ao cérebro de moléculas com pouca capacidade de atravessar a BHE, que sofram metabolismo intestinal e de primeira passagem e que tenham um início de ação lento por via oral. Comparativamente a vias parentéricas, tem ainda especial interesse em terapêuticas prolongadas e/ou crónicas ou em situações de emergência, por ser uma via não invasiva (4).

Para além da escolha de um fármaco adequado, também a formulação deve ser apropriada, nomeadamente ao nível do tamanho de partícula e a carga de superfície da mesma (no uso de sistemas nanométricos), a homogeneidade da formulação, lipofilia ou hidrofilia, osmolalidade, viscosidade, pH, entre outros (3,15).

Uma das formas que se tem investigado para ultrapassar algumas das limitações são os sistemas nanométricos, que conferem proteção do fármaco à atividade enzimática, bem como permitem um aumento do tempo de permanência na cavidade nasal (13,16).

Nano e microemulsões

Dentro da formulação recorrendo a sistemas nanométricos para veiculação de fármacos existem várias estratégias. As que têm sido um maior alvo de estudo nos últimos anos no que diz respeito à via nasal, em particular para fármacos lipofílicos de reduzida massa molecular, são as nanoemulsões (NE) e microemulsões (ME) (17).

O elevado interesse das microemulsões prende-se com o facto de serem sistemas de fácil preparação comparativamente às restantes emulsões, pois formam-se por emulsificação espontânea de uma mistura lipídica (pré-concentrado), habitualmente composta por lípido, tensioativo hidrofílico e co-solvente, numa fase aquosa. Estas formulações permitem a incorporação de moléculas lipofílicas, aumentando a sua dosagem em formulação e, conseqüentemente, possibilitando o aumento da sua absorção (16,18). Caracterizam-se pelo tamanho reduzido de gotícula que formam, o que se revela de elevada importância para a administração de fármacos pela via intranasal, contribuindo também para uma boa biodisponibilidade por aumento da área de superfície (9,19).

Existe muitas vezes alguma dificuldade em distinguir ME de NE devido às semelhanças estruturais que podem apresentar. Alguns autores fazem alguma distinção relativamente ao tamanho da gotícula, atribuindo às NE tamanhos médios normalmente inferiores a 300 nm e às ME tamanhos inferiores a 100 nm. No entanto esta característica não é suficiente, por si só, para fazer uma distinção, havendo aspetos mais diferenciadores que se devem considerar, como por exemplo o facto de, ao contrário das NE, as ME serem termodinamicamente estáveis, ou seja, a energia livre das gotículas dispersas em água (emulsão) é inferior à energia livre das fases separadas (18,20,21). Um outro aspeto que as diferencia e que é fácil de estudar é o efeito de diluição sobre o tamanho de gotícula, uma vez que o tamanho das gotículas nas ME é influenciável, e nas NE mantem-se (18).

Fenitoína e fosfenitoína

A fenitoína (PHT Figura 1.I) é um fármaco anticonvulsivante de primeira geração que tem vindo a ser estudado há mais de oito décadas como terapia da epilepsia, uma patologia que se caracteriza por uma disrupção na atividade celular, que por excesso de descarga elétrica neuronal origina uma crise epilética (22,23). As opções terapêuticas da epilepsia passam pela modulação de canais iónicos (nomeadamente de cálcio e sódio), aumento da neurotransmissão inibitória e diminuição da neurotransmissão excitatória (23). A fenitoína enquadra-se no primeiro mecanismo referido, exercendo a sua ação através da inibição seletiva dos canais de sódio (24). Atualmente em Portugal este

fármaco apenas é comercializado sob a forma de comprimidos revestidos e de solução injetável, no entanto o facto de esta molécula ser praticamente insolúvel em água dificulta a sua aplicabilidade (25,26). Uma forma de ultrapassar esta dificuldade prende-se com o uso do seu pró-fármaco hidrofílico, fosfenitoína (FOS, Figura 1.II), que é rapidamente convertido em PHT no organismo e apresenta menos efeitos adversos por via parentérica, tais como tromboflebitis e irritação no local de injeção, comparativamente ao fármaco ativo (27,28).

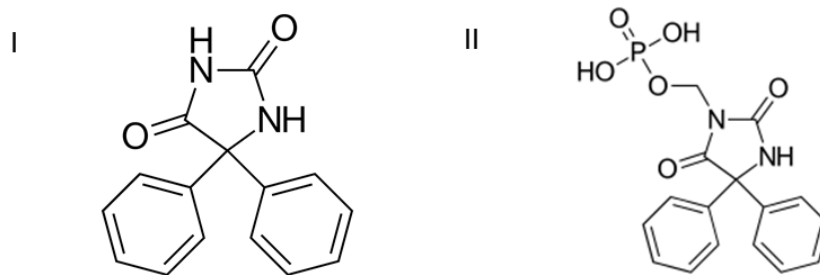


Figura 1. Estruturas químicas da Fenitoína (I) e da Fosfenitoína (II).

A fenitoína é uma molécula com grande afinidade pela albumina (29), uma proteína sérica cujo uso como transportador tem vindo a ser largamente estudado quer para tratamento, quer para diagnóstico de patologias. O seu uso como estratégia de direcionamento de fármacos ao cérebro está também descrito na literatura científica, uma vez que se verifica uma boa distribuição para o cérebro após aplicação intranasal com baixa implicação sistémica (30,31). Assim sendo, a associação de albumina á formulação intranasal de fenitoína/fosfenitoína pode ser promissora.

Objetivos

Neste trabalho experimental o objetivo foi criar uma ME óleo-água (O/A) de fenitoína para administração intranasal, tentando maximizar a dosagem do fármaco. Os atributos alvo para a formulação a desenvolver são sistematizados e justificados na Tabela 1.

Tabela 1. Lista de atributos pretendidos para as microemulsões (ME) de fenitoína

Propriedade	Alvo	Justificação
Dosagem de fenitoína	Maximizar (≥ 10 mg/g no pré-concentrado)	Relativamente a estudos anteriores com outras formulações, tinham-se obtido valores de 10 mg/g de fenitoína no pré-concentrado (32).
Tamanho médio de gotícula	< 100 nm	Gotículas de pequena dimensão diminuem a probabilidade de ocorrer floculação, permitindo uma maior estabilidade da formulação (14,15).
Índice de polidispersão (PDI)	Minimizar ($< 0,3$)	Baixos valores de PDI indicam maior homogeneidade da formulação, promovendo uma absorção pela mucosa nasal mais uniforme (10,32).
Osmolalidade	< 750 mOsmol/Kg	As preparações nasais aquosas são normalmente isotónicas, no entanto está descrito que alguma hipertonidade parece favorecer a permeação da mucosa nasal por diminuição do movimento ciliar (33,34).
Viscosidade	< 500 mPa.s.	A viscosidade deve ser suficiente de forma a aumentar o tempo de permanência da preparação na cavidade nasal, mas não demasiada que diminua a difusão do fármaco a partir da formulação (15) e dificulte a sua administração.
pH	6 - 7	O pH da formulação deve ser aproximado ao pH da mucosa nasal, que normalmente se situa entre 5 e 6,5, para evitar irritação ou danos da mucosa, e inferior ao pKa da fenitoína (8,33), para que esta se encontre na forma não ionizada (10,35).

Materiais e Métodos

Materiais

Para a preparação das diversas formulações foram utilizados: como óleos monocaprilato de propilenoglicol tipo II (Capryol™ 90, Gatefossé, França) e monocaprilato de glicerol (Imwitor® 988, IOI Oleochemical, Alemanha); como co-solvente éter monoetílico de dietilenoglicol (Transcutol® P, Gatefossé, França); como agentes tensioativos polissorbato 20 (Tween® 20, Acofarma, Espanha), polissorbato 80 (Tween® 80, Acofarma, Espanha) e ricinoleato de macroglicol (Kolliphor® EL, Sigma-Aldrich, Alemanha); água ultrapura obtida através do sistema de purificação Mili-Q; albumina bovina sérica (BSA, Sigma-Aldrich, Alemanha); fenitoína (forma ácida, Sigma-Aldrich, Alemanha) e o seu pró-fármaco fosfenitoína (sal disódico, Jai Radhe Sales, Índia), de grau farmacopeico.

Preparação das Emulsões

As emulsões preparadas podem dividir-se essencialmente em duas séries: uma primeira em que se usou co-solvente, e uma segunda em que se usou um segundo excipiente hidrofóbico (tensioativo hidrofóbico). A preparação das emulsões iniciou-se pela pesagem dos componentes do pré-concentrado – Capryol™ 90, co-solvente (série 1) ou tensioativo hidrofóbico (série 2) e tensioativo hidrofílico – numa balança analítica (Kern ABJ), com posterior adição de fase aquosa também por pesagem. Por esta razão as percentagens expressas ao longo do presente trabalho representam percentagem mássica (m/m). Em ambas as séries foi variado o tensioativo hidrofílico e foram testadas diversas proporções de excipientes.

Tabela 2. Composição percentual (m/m) dos pré-concentrados da série 1.

Código da Formulação	Composição em excipientes (%)				
	Capryol™ 90	Transcutol®P	Tween® 20	Tween® 80	Kolliphor® EL
1.01	14	30	56	-	-
1.02	17,5	30	52,5	-	-
1.03	23	30	47	-	-
1.04	30	30	40	-	-
1.05	35	30	35	-	-
1.06	23	30	-	47	-
1.07	35	30	-	35	-
1.08	45	30	-	25	-
1.09	23	30	-	-	47
1.10	35	30	-	-	35
1.11	45	30	-	-	25
1.12	55	30	-	-	15
1.13	65	30	-	-	5
1.14	40	20	-	-	40

Na série 2 não se usou co-solvente (Tabela 3). Para além das fórmulas contendo apenas um tensoativo hidrofílico, foi também estudada uma formulação descrita na literatura científica de composição semelhante, mas com 2 tensoativos hidrofílicos, que se intitulou de 2.F7 (36).

Tabela 3. Composição percentual (m/m) dos pré-concentrados da série 2.

Código da Formulação	Composição em excipientes (%)				
	Capryol™ 90	Imwitor® 988	Tween® 20	Tween® 80	Kolliphor® EL
2.01	20	13,3	66,7	-	-
2.02	30	10	60	-	-
2.03	30	5	65	-	-
2.04	33,3	-	66,7	-	-
2.05	-	33,3	66,7	-	-
2.06	20	13,3	-	66,7	-
2.07	25	25	-	50	-
2.08	30	20	-	50	-
2.09	20	30	-	50	-
2.10	35	35	-	30	-
2.11	50	20	-	30	-
2.12	20	50	-	30	-
2.13	20	13,3	-	-	66,7
2.14	25	25	-	-	50
2.15	30	20	-	-	50
2.16	20	30	-	-	50
2.17	35	35	-	-	30
2.18	50	20	-	-	30
2.19	20	50	-	-	30
2.F7	60	-	5	-	35

A emulsão foi obtida pelo método da inversão de fase pela composição (37) pelo que se fez a adição de uma pequena porção de fase aquosa (anteriormente preparada, aproximadamente 30%) ao pré-concentrado, seguida de homogeneização manual de maneira a formar uma emulsão água-em-óleo primária. Posteriormente foi adicionada a restante fase aquosa, provocando uma inversão das fases, e formando a emulsão O/A pretendida.

Foram preparadas emulsões em duas proporções de pré-concentrado para fase aquosa, 10:90 e 50:50. Como fases aquosas utilizou-se água ultrapura; tampão fosfato (20 mM e pH 7); tampão fosfato (20 mM e pH 7) e BSA a 4%; ou uma solução composta por fosfenitoína a 43,1 mg/g e BSA a 4%.

Para cada formulação foi apenas preparado um pré-concentrado (1 lote), exceto para as formulações selecionadas preparadas tampão fosfato e com tampão fosfato + BSA para as quais foram preparados 3 exemplares independentes (3 lotes).

Nas emulsões às quais foi adicionado fármaco, a fase aquosa contendo fosfenitoína foi adicionada ao pré-concentrado com uma concentração de 10 mg/g de fenitoína.

Caracterização das Formulações

A seleção das formulações foi feita com base no tamanho médio das gotículas, através da análise do diâmetro hidrodinâmico, e na homogeneidade da formulação, através da análise do Índice de Polidispersão (PDI).

As formulações selecionadas foram ainda caracterizadas relativamente à sua viscosidade e osmolalidade.

Avaliação do Diâmetro Hidrodinâmico e Potencial Zeta

Os parâmetros diâmetro hidrodinâmico médio (análise de cumulantes e análise de distribuição), PDI (análise de cumulantes) e potencial zeta foram todos analisados utilizando o equipamento *Zetasizer NanoZS da Mallvern®*, através do *Zetasizer software®* (versão 7.16).

Cada emulsão foi analisada em duplicado (duas cuvetes) à diluição de 1:50, sendo que o próprio o programa faz já 3 medições de cada uma das cuvetes. Na fase de triagem foi usada como dispersante água ultrapura, e nas formulações finais usou-se tampão fosfato 20 mM a pH 7. Estas últimas foram ainda testadas numa diluição de 1:1000 de forma a retirar conclusões relativamente ao seu comportamento com o efeito da diluição.

Medição da Viscosidade

A viscosidade foi medida utilizando o reômetro DV3T™ com sistema de cone-prato RVCP (Brookfield™ Ametek, USA), usando o cone CP40Z, e com auxílio do *software* Rheocalc T. As medições foram feitas a uma temperatura de 20 °C, controlada com recurso a um banho termostatizado, e a diferentes velocidades, que variaram entre 1 e 19 rotações por minuto (RPM).

Medição da Osmolalidade

A osmolalidade das formulações foi medida por abaixamento crioscópico com recurso ao microosmómetro Osmomat 3000 (Gonotec, Alemanha). Foi feita a calibração com água e padrões preparados a 300 e 850 mOsmol/kg, e cada análise foi realizada em triplicado.

Solubilização da fenitoína

A avaliação da capacidade solubilizante de fenitoína das formulações selecionadas foi feita macroscopicamente por visualização direta, a vários tempos, da existência (ou não) de precipitação nas formulações supersaturadas, preparadas a diferentes concentrações de fármaco, que variaram entre 12 e 16 mg de fármaco por g de pré-concentrado.

Análise estatística

Os valores apresentados para cada formulação representam as médias e respetivos desvios padrão partindo de um n=6. Nas formulações em que foram preparados 3 exemplares independentes os resultados são apresentados com um n=3 a partir das médias de cada formulação. Foi utilizado o *software* GraphPad Prism® na versão 6.01.

Resultados e Discussão

Com base em resultados de estudos de solubilidade feitos anteriormente no grupo de investigação, em excipientes individuais, selecionaram-se de cada classe os excipientes com maior capacidade de solubilização da fenitoína: dois óleos (Capryol™ 90 e Imwitor® 988), Transcutol® P como co-solvente e como agentes tensioativos Tween® 20, Tween® 80 e Kolliphor® EL. Foram então preparadas duas séries de emulsões que diferem entre si pela presença ou não de co-solvente.

Dado que a fenitoína é um fármaco lipofílico, mais solúvel na fase interna de emulsões O/A, no sentido de conseguir maximizar a quantidade desta na formulação foi usada a proporção 50:50 (pré-concentrado: fase aquosa) na obtenção das emulsões. A proporção 10:90 foi também preparada, com a intenção de permitir uma maior dosagem total de fármaco, em termos de equivalentes de fenitoína (fármaco ativo no pré-concentrado + pró-fármaco na fase aquosa).

Todas as formulações foram caracterizadas quanto ao seu tamanho médio de gotícula e PDI por análise de cumulantes. Contudo, muitas das formulações estudadas apresentavam um valor de PDI elevado, indicando uma amostra demasiado polidispersa para análise de cumulantes, pelo que foi preferida a informação da análise de distribuição em número. Apesar de algumas formulações apresentarem um PDI muito elevado, o que dificulta a retirada de conclusões, o tamanho das gotículas das formulações 10:90 pareceu diminuir relativamente às 50:50 para muitas das formulações (resultados em Apêndice, Tabela S 1 e Tabela S 2). Contudo, tendo em conta que a proporção 10:90 aumentou a heterogeneidade, optou-se por dar maior ênfase às formulações na proporção 50:50, sendo esses os resultados que seguidamente se apresentam.

Série 1

Testaram-se várias proporções de tensoativo Tween® 20 (tensoativo que melhor solubilizou a fenitoína num ensaio realizado previamente no grupo de investigação), mantendo a percentagem de co-solvente, pois sendo este último o excipiente que melhor solubiliza o fármaco, dentro dos usados, pretendia-se manter uma percentagem considerável deste na formulação. As emulsões foram preparadas com água ultrapura como fase externa. O aumento da percentagem de tensoativo (e simultânea diminuição da quantidade de óleo) provocou uma considerável diminuição no tamanho das gotículas, como é expectável, bem como no PDI, indicando uma melhoria da formulação, que se tornou mais homogênea (Figura 2.I) (7).

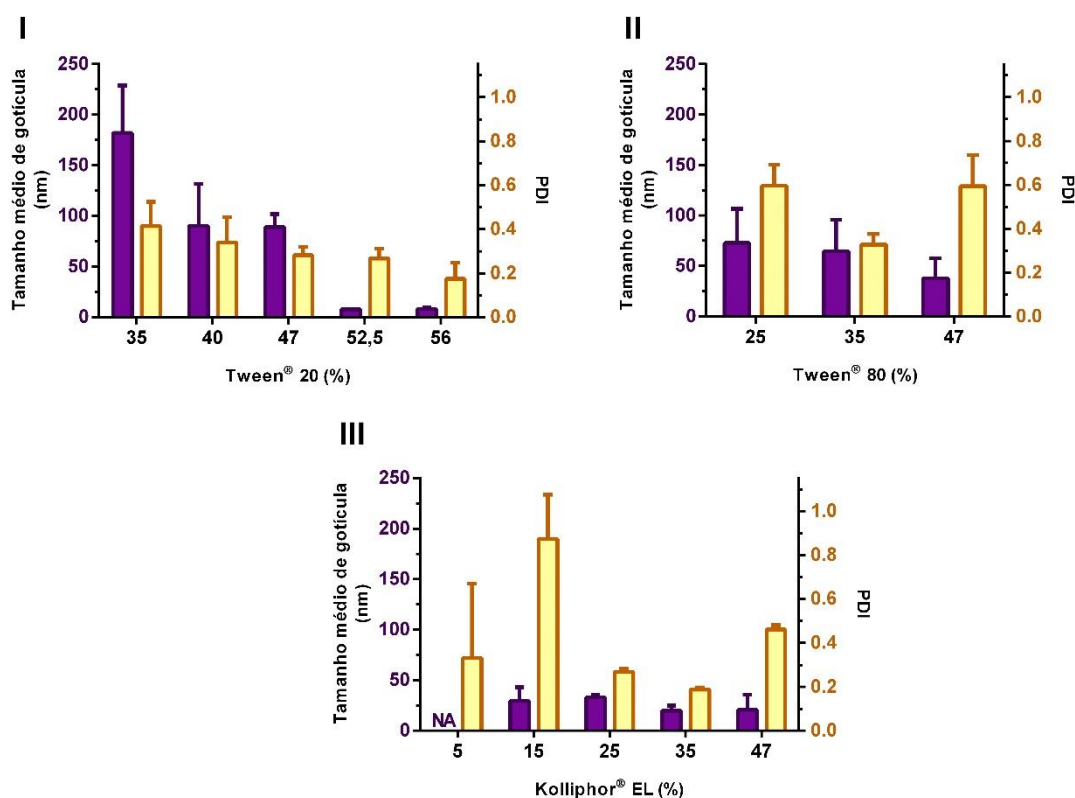


Figura 2. Tamanho médio de gotícula (análise de distribuição em número) e PDI (análise de cumulantes) das formulações da série 1.

I. Diferentes percentagens de Tween® 20. II. Diferentes percentagens de Tween® 80. III. Diferentes percentagens de Kolliphor® EL. Foi mantida a proporção de Transcutol® P a 30%. Os resultados correspondem à média de duas cuvetes \pm desvio padrão. NA – Não Aplicável; PDI – Índice de Polidispersão.

Para além do Tween® 20, optou-se por testar mais dois tensioativos com boa capacidade de solubilização da fenitoína, o Tween® 80 (Figura 2. II) e o Kolliphor® EL (Figura 2. III). Um aumento da quantidade de Tween® 80 na emulsão levou a uma diminuição do tamanho das gotículas, indo ao encontro dos resultados apresentados com o Tween®20, porém a homogeneidade das formulações preparadas com Tween® 80 e Kolliphor® EL pareceu não ser influenciada da mesma forma, visto que o menor valor de PDI foi obtido com 35% de tensioativo. Comparando as formulações com Tween® 80 e Kolliphor® EL na mesma percentagem, este último originou menores tamanho de gotícula e PDI mais baixos.

Uma vez que o tensioativo hidrofílico em elevada quantidade pode provocar alguma toxicidade (38), foram testadas formulações com o Kolliphor® EL em percentagens inferiores, contudo o PDI aumentou. Na percentagem de 5% não foi possível sequer obter dados de tamanho de gotícula uma vez que os resultados não cumpriram os critérios de qualidade.

Tentou-se ainda a diminuir a percentagem de co-solvente para 20%, com uma proporção de Capryol™ 90: Tween® 20 de 1:1 (formulação 1.14), no entanto a formulação ficou menos homogênea relativamente à formulação com 30% de Transcutol® P com a mesma razão de óleo: tensioativo (formulação 1.10), verificando-se um aumento de PDI de 0,188 para 0,435 (Apêndice, Tabela S1. Resultados das formulações da série 1 preparadas com água ultrapura na fase aquosa).

Série 2

As formulações da série 2 não contêm co-solvente, mas sim 2 óleos (tensioativos hidrofóbicos).

Iniciou-se por testar o efeito da presença de apenas Capryol™ 90 (proporção 10:0), apenas Imwitor® 988 (proporção 0:10), ou ambos (proporção 6:4), usando Tween® 20 como tensioativo hidrofílico. A ausência de Imwitor® 988 provocou uma diminuição substancial do tamanho de gotícula, de aproximadamente 10 vezes (168 nm para 17 nm), e aumento de PDI de 0,190 para 0,525, relativamente à formulação preparada com ambos os componentes. A emulsão preparada sem Capryol® 90 apresentou alterações semelhantes, porém de forma menos acentuada (Figura 3). Apesar da ausência de qualquer um destes componentes melhorar o tamanho das gotículas relativamente ao objetivo estabelecido (< 100 nm), a homogeneidade ficou bastante prejudicada, pelo que não apresentam tanto interesse quando comparadas com a formulação contendo ambos.

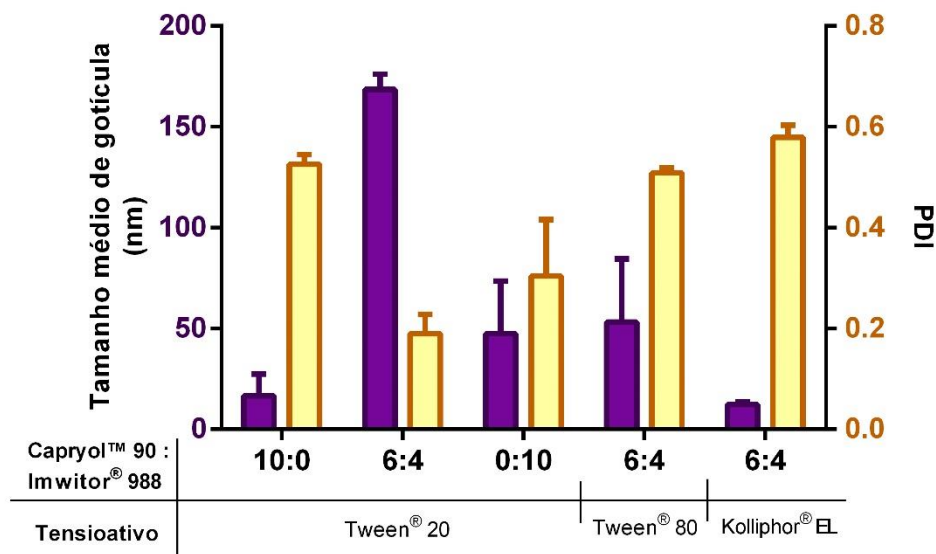


Figura 3. Tamanho médio de gotícula (distribuição em número) e PDI (análise de cumulantes) das formulações da série 2 com diferentes tensioativos e diferentes proporções de Capryol® 90: Imwitor® 988. Os tensioativos foram usados a 66,7% (m/m) no pré-concentrado. Os resultados correspondem à média de duas cuvets ± desvio padrão. PDI – Índice de Polidispersão.

Com os mesmos excipientes foram ainda testadas mais duas proporções (formulações 2.02 e 2.03) no entanto foram obtidos valores de PDI elevados que indicavam heterogeneidade das formulações (Apêndice, Tabela S 2.).

Comparando as formulações na proporção 6:4 de Capryol™ 90 e Imwitor® 988 com diferentes tensioativos, verifica-se que apenas a que continha na sua constituição Tween® 20 apresentou um valor de PDI aceitável ($< 0,3$), no entanto o tamanho das gotículas foi demasiado elevado (Figura 3). À semelhança do que se verificou na série 1, parece haver uma relação entre o tensioativo usado e o tamanho das gotículas, sendo estas de maior dimensão nas formulações com Tween® 20 e de menor dimensão com Kolliphor® EL.

Como as preparações com Tween® 80 e Kolliphor® EL apresentavam tamanhos de gotícula dentro do objetivo estabelecido, inferior a 100 nm, optou-se por testar essas novamente com novas proporções de Capryol™ 90 e Imwitor® 988, na tentativa de melhorar a homogeneidade (Figura 4). Nas formulações com Tween® 80 (Figura I e II), os valores de PDI obtidos são piores comparativamente aos resultados anteriores com este tensioativo a 66,7% (Figura.3). De entre das formulações que partilhavam uma percentagem de Tween® 80 a 30%, o aumento de Capryol® 90 na formulação originou maiores tamanhos médios de gotícula (Figura 4.I), enquanto que numa percentagem

maior de Tween® 80, a 50%, a mesma variação não teve um impacto substancial no tamanho médio da população principal em número (Figura 4.II).

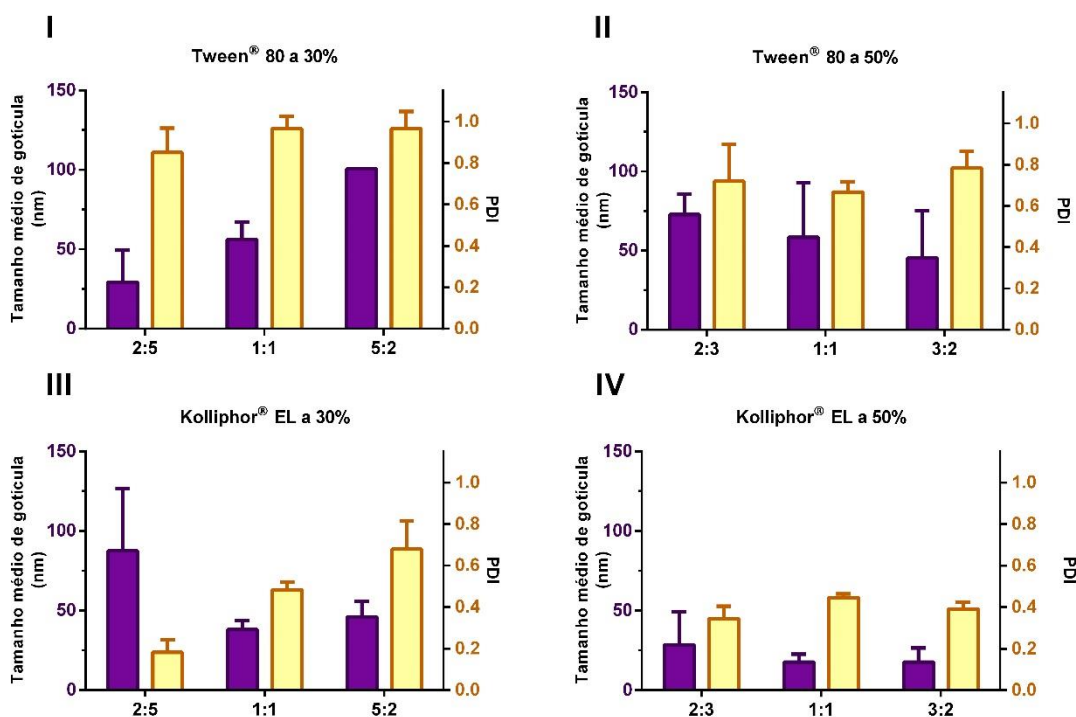


Figura 4. Tamanho médio de gotícula (distribuição em número) e PDI (análise de cumulantes) de formulações da série 2 com diferentes proporções de Capryol® 90: Imwitor® 988.

I. Formulações preparadas com pré-concentrados contendo tensioativo Tween® 80 a 30%. II. Formulações preparadas com pré-concentrados contendo tensioativo Tween® 80 a 50%. III. Formulações preparadas com pré-concentrados contendo tensioativo Kolliphor® EL a 30%. IV. Formulações preparadas com pré-concentrados contendo tensioativo Kolliphor® EL a 50%. Os resultados correspondem à média de duas cuvetes ± desvio padrão. PDI – Índice de Polidispersão.

Nas emulsões preparadas com Kolliphor® EL, e diretamente comparáveis entre si com os óleos numa proporção de 1:1, o aumento deste provocou a diminuição no tamanho das gotículas e ligeira diminuição do PDI. Dentro dos grupos de formulações com a mesma quantidade de tensioativo verifica-se alguma variação em termos do tamanho médio de gotícula, mas não apresentam um comportamento previsível como as formulações com Tween® 80 (Figura 4. III e Figura.IV).

Incorporação de fármaco/pró-fármaco e albumina bovina sérica nas formulações selecionadas e efeito da diluição

Seguidamente à fase de triagem, com base na potencial capacidade de solubilização do fármaco, segurança da formulação expectável, tamanho das gotículas abaixo dos 50 nm e PDI inferior a 0,3, selecionaram-se 3 formulações (1.02, 1.10, 2.18) para estudos com adição do fármaco (fenitoína), pró-fármaco (fosfenitoína) e BSA. Apesar da formulação 2.18 apresentar um PDI superior a 0,3, foi também selecionada por apresentar uma elevada percentagem de Capryol® 90 que é o óleo que melhor solubiliza a fenitoína e por não ter co-solvente, numa tentativa de conseguir melhorar este parâmetro com a adição da BSA. Para além destas selecionou-se ainda uma formulação cujo pré-concentrado foi retirado da literatura (36), por possuir uma composição semelhante às formulações desenvolvidas e apresentar tamanho de gotícula reduzido (2.F7, Tabela 3).

Quanto à formulação 1.02, que apresentava um PDI inferior a 0,3 quando preparada com água como fase externa, a troca da água por tampão ou tampão com BSA aumentou o PDI mas não aumentou o tamanho de gotícula (Figura 5.I e II). A 1.10 também ficou mais heterogénea, em particular com tampão e BSA (Figura 5.I e II). Já a formulação 2.18 teve uma melhoria bastante acentuada do PDI, bastando para tal a troca de água por tampão fosfato, sendo até ligeiramente mais homogénea que a retirada da literatura (2.F7).

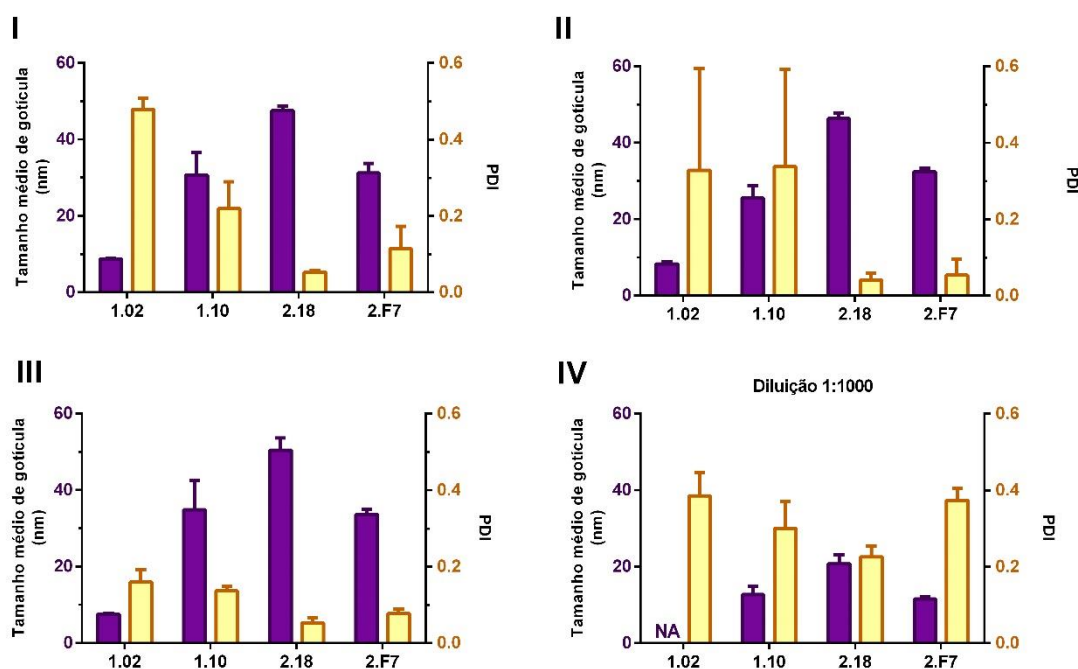


Figura 5. Tamanho de gotícula (distribuição em número) e PDI (análise de cumulantes) das formulações selecionadas com diferentes composições de fase externa.

I. Formulações preparadas sem fármaco e sem BSA, apenas usando tampão fosfato como fase externa. II Formulações preparadas com uma fase externa composta por tampão + BSA. III Formulações preparadas com fenitoína no pré-concentrado, e uma fase externa composta por fosfenitoína + BSA. IV. Formulações preparadas com fenitoína no pré-concentrado, e uma fase externa composta por fosfenitoína + BSA a uma diluição de 1:1000. Os resultados dos gráficos II e III correspondem à média partir de 3 formulações \pm desvio padrão. Os resultados dos gráficos I e IV correspondem à média de duas cuvets \pm desvio padrão. BSA – albumina bovina sérica (sigla inglesa); NA- Não Aplicável; PDI – Índice de Polidispersão.

Seguidamente passou-se à adição de fármaco e pró-fármaco (Figura 5.III). Esta adição não influenciou o tamanho das gotículas nem o PDI das formulações 2.18 e 2.F7. Na formulação 1.10 verificou-se um aumento de aproximadamente 10 nm após adição do fármaco, e no que toca ao PDI a homogeneidade das formulações 1.02 e 1.10 melhorou substancialmente, com uma diminuição do valor de PDI.

Foi ainda estudado o efeito da diluição destas formulações para averiguar se se tratavam efetivamente de NE ou ME. Para a formulação 1.02 com diluição de 1:1000 não foi possível obter resultados quanto ao tamanho médio de gotículas, visto que os resultados não cumpriram os critérios de qualidade. No geral, numa diluição de 1:1000 (Figura 5. IV) verificou-se de forma evidente uma tendência de diminuição de tamanho comparativamente às medições anteriores usando uma diluição de 1:50 (Figura 5. III e IV). Este efeito é coerente com as formulações serem de facto ME.

Avaliação da viscosidade

Por fim, procedeu-se à caracterização da viscosidade das formulações. Todas apresentaram um comportamento Newtoniano, caracterizado pela viscosidade constante a diferentes velocidades de cisalhamento (Figura 13). A formulação mais viscosa foi a 2.F7, com aproximadamente 226 mPa·s, que apresentou quase o dobro da viscosidade da formulação 2.18, com aproximadamente 116 mPa·s. As formulações com Transcutol® P foram, como seria de esperar, as menos viscosas, visto este ser também, dos excipientes utilizados, o menos viscoso.

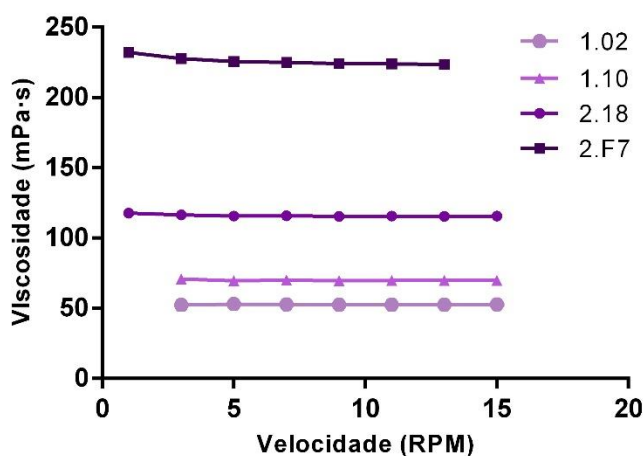


Figura 6. Viscosidade em mPa·s das formulações 1.02, 1.10, 2.18 e 2.F7 a diferentes velocidades. A temperatura foi mantida constante, a 20 °C. RPM – Rotações por minuto.

Avaliação da osmolalidade

A osmolalidade das formulações selecionadas é apresentada na Tabela 4. Para as formulações 1.02 e 1.10 não se obtiveram dados de osmolalidade. O facto de as formulações estarem numa proporção de 50:50, com uma baixa percentagem de fase aquosa na formulação pode ter tido influência neste resultado, impossibilitando que fosse atingido o ponto de congelamento. A presença de Transcutol® P em elevada percentagem aumenta ainda mais a osmolalidade, no entanto pelo facto de ter um baixo peso molecular e ser neutro e miscível com ambas as fases, aquosa e lipofílica, é provável que permeie, não contribuindo dessa forma para a tonicidade da preparação. Para as formulações 2.18 e 2.F7 os valores obtidos foram ainda bastante elevados. Tratando-se de microemulsões significa que há um elevado número de pequenas gotículas e constituintes dissolvidos, que contribuem para o aumento do valor da osmolalidade.

Tabela 4. Osmolalidade em mOsmol/kg das formulações 1.02, 1.10, 2.18 e 2.F7.

Formulação	Osmolalidade (mOsmol/kg)	Desvio padrão	n
1.02	NA	-	3
1.10	NA	-	3
2.18	2185	210,4	3
2.F7	1318	12,7	3

NA – Não aplicável

Avaliação do potencial zeta

As formulações apresentaram todas um potencial zeta ligeiramente negativo, mas perto da neutralidade (Figura 7). Uma vez que o ponto isoelétrico da BSA é a um pH de 4,8, é expetável que a um pH de 7 a sua carga seja ligeiramente negativa contribuindo para o potencial zeta negativo, pois sendo os outros excipientes neutros não irão contribuir para o valor (39). Mediu-se o potencial zeta de uma solução de BSA a 2% em tampão mas não foram obtidos resultados com qualidade. Usando uma solução de BSA a 4% em tampão foi obtido um valor médio de potencial zeta de -12,8 mV. Contudo, parece não ter havido uma diminuição do potencial zeta das formulações causado pela BSA, o que pode significar que não esteja a adsorver à superfície das gotículas.

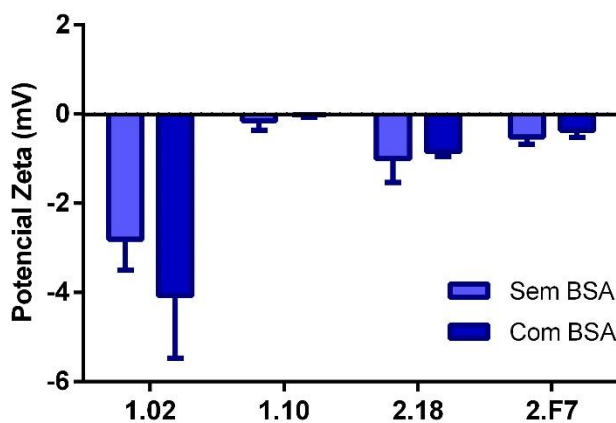


Figura 7. Potencial zeta das formulações preparadas com tampão fostato como fase externa, com e sem BSA. Os resultados correspondem à média partir de 3 formulações \pm desvio padrão. BSA - albumina bovina sérica (sigla inglesa).

O facto do potencial zeta ser muito aproximado de zero pode indicar pouca estabilidade e possibilidade de floculação, no entanto devido à presença do biopolímero BSA e elevada proporção de tensoativo hidrofílico, a repulsão eléctrica não é o único fator de estabilização, havendo também uma forte estabilização estérica.

Avaliação da solubilidade da fenitoína

Como a dosagem de fenitoína obtida continuava abaixo do objetivo estabelecido, tentaram-se testar formulações supersaturadas (uma vez que o fármaco dissolvido no pré-concentrado não precipita imediatamente após adição da fase aquosa), analisando o tempo decorrido até precipitação, à temperatura ambiente. Os resultados são apresentados na Tabela 5. Esta avaliação não foi feita diariamente pelo que não se pode concluir com certeza o tempo em que ocorreu a precipitação do fármaco. Ainda assim, mesmo não tendo os tempos exatos, verifica-se que estas formulações não são estáveis durante um longo período de tempo. Para uso imediato qualquer uma das formulações na proporção 50:50 poderia suportar uma dosagem de fenitoína de 6 mg/g, mas a longo prazo apenas é possível trabalhar com pré-concentrados com 10 mg de fenitoína por g de pré-concentrado e dosagem final máxima (na formulação, após adição da fase externa sem pró-fármaco) de cerca de 5 mg/g.

Tabela 5. Tempo decorrido desde a preparação das formulações até à precipitação de fármaco.

<i>Formulação</i>	<i>Concentração de PHT no pré-concentrado</i>	<i>Tempo decorrido até precipitação</i>
1.02	12 mg/g	Entre 9 e 23 dias
	14 mg/g	± 14 h
1.10	12 mg/g	Entre 9 e < 23 dias
	16 mg/g	± 15 h
2.18	12 mg/g	Entre 1 e 9 dias
	14 mg/g	Não dissolveu em óleo
2.F7	12 mg/g	Entre 9 e 23 dias
	14 mg/g	Entre 9 e 23 dias

PHT - fenitoína

Discussão de trabalho posterior desenvolvido no grupo de investigação

O trabalho foi continuado no grupo de investigação e recentemente publicado (40). Partindo das microemulsões selecionadas, conforme descrito na secção anterior, uma vez que a concentração de PHT não foi melhorada relativamente a trabalhos prévios, fizeram-se novas formulações com o dobro da concentração de FOS na fase externa de forma a aumentar a quantidade total de fármaco em equivalentes de fenitoína. O aumento da quantidade de FOS fez com que a formulação 1.02 (designada F1 na referência citada) precipitasse imediatamente após a adição de PHT, e que a 2.F7 (F4) ficasse mais heterogénea. Apenas as formulações 1.10 (F2) e 2.18 (F3) seguiram para estudos *in vitro* de libertação, onde foi avaliada a influência da presença do co-solvente. Uma vez que a libertação de fármaco foi semelhante entre elas, foi selecionada a formulação 2.18 para estudos *in vivo* de farmacocinética, por não ter co-solvente e por apresentar uma menor quantidade de tensioativo hidrofílico na sua composição, esperando-se desta forma que fosse potencialmente mais segura.

Foi avaliada em estudos *in vivo* também uma formulação adicional de composição semelhante à 2.18, com exceção da adição de PHT (tinha apenas FOS), para verificar se a forma ativa do fármaco influenciava a rapidez ou eficácia no alcance do cérebro. Em termos de rapidez os resultados foram semelhantes, no entanto a formulação 2.18 (com PHT) originou maiores concentrações de PHT e uma exposição prolongada do cérebro ao fármaco. Sendo assim a presença da forma ativa em formulação não tornou o transporte cerebral mais rápido, mas deu origem a uma maior eficácia e prolongamento dos níveis de fármaco no local de ação.

Conclusões

O objetivo principal do presente trabalho experimental foi obter uma preparação líquida, sobre a forma de ME O/A de fenitoína, para administração intranasal, em que fosse possível otimizar a dosagem de fármaco relativamente a trabalhos anteriores para mais de 10 mg/g. Foram igualmente estabelecidos logo à partida outros atributos pretendidos para esta formulação, de entre os quais um diâmetro hidrodinâmico médio próximo dos 100 nm, um PDI inferior a 0,3, um pH entre 6 e 7, osmolalidade máxima de 750 mOsmol/kg e viscosidade inferior a 500 mPa·s.

Foram estudados um total de 34 pré-concentrados, divididos em duas séries, que diferiam na presença ou não do co-solvente, e em cada uma delas variaram-se também os tensioativos. Para cada pré-concentrado foram preparadas duas emulsões nas proporções de 50:50 e 10:90 (pré-concentrado para fase aquosa), o que permitiu logo à partida verificar uma tendência de diminuição do tamanho das gotículas com o aumento da diluição, facto que, aliado à pequena dimensão das mesmas (em muitos dos casos na ordem dos 10 nm) permitiu concluir trataram-se maioritariamente de ME. Ainda assim nas formulações selecionadas fez-se também uma análise a uma maior diluição (1:1000), que confirmou o acima descrito.

O facto de os tamanhos obtidos serem de tão reduzida dimensão, e variáveis com a diluição, constituiu uma limitação ao longo do trabalho laboratorial, pois dificultou por vezes a interpretação dos resultados obtidos no aparelho de medição, por tornar a formulação muito sensível a qualquer variação.

Selecionou-se então um conjunto de formulações que reuniam as características pretendidas para se fazer a adição de fármaco, pró-fármaco e BSA. Esta adição não influenciou muito o tamanho das gotículas, mas melhorou bastante o PDI da formulação 2.18 relativamente à formulação preparada com água ultrapura. A formulação 2F.7 ficou mais homogénea comparativamente à que vinha descrita na literatura.

Para a caracterização adicional das formulações mediu-se também a viscosidade, que permitiu perceber que todas as formulações apresentam um comportamento Newtoniano, e com viscosidades dentro do objetivo definido (até 500 mPa·s).

Quanto à medição da osmolalidade, esta pode ter sido influenciada pelo facto de não haver predominância da fase aquosa. Para duas das formulações não foi possível obter valores de osmolalidade, facto que pode estar relacionado com uma elevada quantidade de óleo e co-solvente na formulação, que impediu que fosse atingido o ponto de

congelamento. Nas duas formulações em que ainda assim foi possível obter valores, estes ultrapassaram bastante o máximo pretendido (750 mOsmol/kg). Poder-se-iam ter testado estas formulações aumentando a fase aquosa, simulando a diluição que ocorre na cavidade nasal, na tentativa de perceber se se obteriam valores mais aceitáveis.

O potencial zeta manteve-se sempre perto da neutralidade apesar de ser espetável que fosse ligeiramente negativo por contribuição da BSA, podendo indicar que esta não adsorveu à superfície das gotículas.

Pretendia-se que a concentração de fenitoína fosse maximizada, razão pela qual se adicionou o pró-fármaco à formulação de forma a aumentar a dosagem final de fármaco em equivalentes de PHT. No entanto tentou-se ainda aumentar esta dosagem por solubilização da forma ativa em quantidade superior à saturação na emulsão final. Os resultados obtidos no que respeita ao período de tempo decorrido até o mesmo precipitar foi muito curto, e sendo assim pode-se descartar esta estratégia de formulação para uso durante prazos prolongados.

Tendo em conta os resultados obtidos no trabalho posterior que foi desenvolvido dentro do grupo de investigação seria interessante em trabalhos futuros *in vivo* avaliar a farmacodinâmica por forma a verificar qual o potencial terapêutico das formulações ou eventualmente aplicar esta estratégia de uso de pró-fármacos a outros fármacos de solubilidade aquosa reduzida.

Bibliografia

1. World Health Assembly. Seventy-third World Health Assembly, provisional agenda items 11.2, 11.6 and 15.1 - Consolidated report by the Director-General. 2020.
2. Kaushik A, Jayant RD, Bhardwal V, Nair M. Personalized nanomedicine for CNS diseases. *Drug Discov Today*. 2018;176(5):139–48.
3. Alexander A, Agrawal M, Uddin A, Siddique S, Shehata AM, Shaker MA, et al. Recent expansions of novel strategies towards the drug targeting into the brain. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5895–909.
4. Bonferoni MC, Rossi S, Sandri G, Ferrari F, Gavini E, Rassa G, et al. Nanoemulsions for “nose-to-brain” drug delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(2):1–17.
5. Balin BJ, Broadwell RD, Salcman M, El-Kalliny M. Avenues for entry of peripherally administered protein to the central nervous system in mouse, rat, and squirrel monkey. *J Comp Neurol*. 1986;251(2):260–80.
6. Crowe TP, Greenlee MHW, Kanthasamy AG, Hsu WH. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sci*. 2018;195:44–52.
7. Chatterjee B, Gorain B, Mohananaidu K, Sengupta P, Mandal UK, Choudhury H. Targeted drug delivery to the brain via intranasal nanoemulsion: Available proof of concept and existing challenges. *Int J Pharm*. 2019;565(March):258–68.
8. Erdő F, Bors LA, Farkas D, Bajza Á, Gizurarson S. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. Vol. 143, *Brain Research Bulletin*. 2018. p. 155–70.
9. Costa C, Moreira JN, Amaral MH, Sousa Lobo JM, Silva AC. Nose-to-brain delivery of lipid-based nanosystems for epileptic seizures and anxiety crisis. Vol. 295, *Journal of Controlled Release*. Elsevier; 2019. p. 187–200.
10. Pires PC, Santos AO. Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies. *J Control Release*. 2018;270:89–100.
11. Gao H. Progress and perspectives on targeting nanoparticles for brain drug delivery. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2016;6(4):268–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2016.05.013>
12. Dong X. Current strategies for brain drug delivery. Vol. 8, *Theranostics*. 2018. p. 1481–93.
13. Musumeci T, Bonaccorso A, Puglisi G. Epilepsy disease and nose-to-brain delivery of polymeric nanoparticles: An overview. Vol. 11, *Pharmaceutics*. 2019.
14. Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA. A review of intranasal formulations for the

- treatment of seizure emergencies. *J Control Release*. 2016;237:147–59.
15. Kumar A, Pandey AN, Jain SK. Nasal-nanotechnology: Revolution for efficient therapeutics delivery. *Drug Deliv*. 2016;23:671–83.
 16. Shah B, Khunt D, Misra M, Padh H. Non-invasive intranasal delivery of quetiapine fumarate loaded microemulsion for brain targeting: Formulation, physicochemical and pharmacokinetic consideration. *Eur J Pharm Sci*. 2016;91:196–207.
 17. Lalani J, Baradia D, Lalani R, Misra A. Brain targeted intranasal delivery of tramadol: Comparative study of microemulsion and nanoemulsion. *Pharm Dev Technol*. 2015;20(8):992–1001.
 18. McClements DJ. Nanoemulsions versus microemulsions: Terminology, differences, and similarities. *Soft Matter*. 2012;8:1719–29.
 19. Callender SP, Mathews JA, Kobernyk K, Wettig SD. Microemulsion utility in pharmaceuticals: Implications for multi-drug delivery. *Int J Pharm*. 2017;526:425–42.
 20. Anton N, Vandamme TF. Nano-emulsions and micro-emulsions: Clarifications of the critical differences. *Pharm Res*. 2011;28:978–85.
 21. Szumala P, Wysocka I. Effect of gelation and storage conditions on the oxidative stability of microemulsion and nanoemulsion delivery systems. *Eur J Pharm Sci*. 2018;124:17–25.
 22. Keppel Hesselink JM, Kopsky DJ. Phenytoin: 80 years young, from epilepsy to breast cancer, a remarkable molecule with multiple modes of action. *J Neurol*. 2017;264:1617–21.
 23. Musumeci T, Bonaccorso A, Puglisi G. Epilepsy disease and nose-to-brain delivery of polymeric nanoparticles: An overview. *Pharmaceutics*. 2019;11.
 24. Chiosi F, Keppel Hesselink J, Rinaldi M, Di Staso S, Bartollino S, Costagliola C. Phenytoin: its potential as neuroprotective and retinoprotective drug. Vol. 84, *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018. p. 195–6.
 25. INFOMED “Fenitoína” [Internet]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 26. *Farmacopeia Portuguesa IX Edição*. 2008. 2577 p.
 27. Srivastava K, Bhartiya S, Gavli V, Patil R, Rajadhyaksha S. Efficacy, Tolerability and Serum Phenytoin Levels after Intravenous Fosphenytoin Loading Dose in Children with Status Epilepticus. *Indian Pediatr*. 2020;57:218–21.
 28. Trinkka E. What is the relative value of the standard anticonvulsants: Phenytoin and fosphenytoin, phenobarbital, valproate, and levetiracetam? *Epilepsia*. 2009;50:40–3.

29. Suresh PK, Divya N, Nidhi S, Rajasekaran R. Phenytoin-Bovine Serum Albumin interactions - modeling plasma protein – drug binding: A multi-spectroscopy and in silico-based correlation. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc.* 2018;193:523–7.
30. Elsadek B, Kratz F. Impact of albumin on drug delivery - New applications on the horizon. *J Control Release.* 2012;157:4–28.
31. Falcone JA, Salameh TS, Yi X, Cordy BJ, Mortell WG, Kabanov A V., et al. Intranasal administration as a route for drug delivery to the brain: Evidence for a unique pathway for albumin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351:54–60.
32. Pires PC, Peixoto D, Teixeira I, Rodrigues M, Alves G, Santos AO. Nanoemulsions and thermosensitive nanoemulgels of phenytoin and fosphenytoin for intranasal administration: Formulation development and in vitro characterization. *Eur J Pharm Sci.* 2020;141:105099.
33. Khan AR, Liu M, Khan MW, Zhai G. Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route. *J Control Release.* 2017;268:364–89.
34. *Farmacopeia Portuguesa IX Edição.* 2008. 897 p.
35. Patocka J, Wu Q, Nepovimova E, Kuca K. Phenytoin – An anti-seizure drug: Overview of its chemistry, pharmacology and toxicology. *Food Chem Toxicol.* 2020;142:111393.
36. Yen CC, Chang CW, Hsu MC, Wu YT. Self-Nanoemulsifying drug delivery system for resveratrol: Enhanced oral bioavailability and reduced physical fatigue in rats. *Int J Mol Sci.* 2017;18.
37. Perazzo A, Preziosi V, Guido S. Phase inversion emulsification: Current understanding and applications. *Adv Colloid Interface Sci.* 2015;222:581–99.
38. Turner JH, Wu J, Dorminy CA, Chandra RK. Safety and tolerability of surfactant nasal irrigation. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7:809–12.
39. Rösch C, Kratz F, Hering T, Trautmann S, Umanskaya N, Tippkötter N, et al. Albumin-lysozyme interactions: Cooperative adsorption on titanium and enzymatic activity. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2017;149:115–21.
40. Pires PC, Fazendeiro AC, Rodrigues M, Alves G, Santos AO. Nose-to-brain delivery of phenytoin and its hydrophilic prodrug fosphenytoin combined in a microemulsion - formulation development and in vivo pharmacokinetics. *Eur J Pharm Sci.* 2021;105918.

Capítulo 2 – Relatório de Estágio na vertente de Farmácia Comunitária

Introdução

A farmácia comunitária é o local onde muitas vezes os utentes contactam pela primeira com o sistema de saúde e onde se dirigem para a resolução de problemas menores. Do vasto leque de áreas de trabalho da profissão farmacêutica, esta é a mais conhecida pelas pessoas, que lhe reconhecem profissionalismo, proximidade e confiança sendo também esta a área onde a maioria dos farmacêuticos exerce profissão (1).

Este estágio é por isso de extrema importância, para aplicarmos os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos durante o nosso percurso académico e conhecermos e contactarmos com a prática farmacêutica em contexto real.

O meu estágio foi realizado na Farmácia Sant’Ana sob a supervisão da Diretora Técnica da Farmácia, a Dra. Paula Bártole e auxílio da restante equipa no período de 2 de fevereiro a 24 de julho de 2020, com um período de interrupção de 19 de março a 27 de abril, devido à pandemia COVID-19.

Esta pandemia surgiu durante o meu período de estágio e este tema foi ordem do dia a maior parte do tempo sendo que houve algumas alterações na dinâmica da farmácia que vão sendo abordadas ao longo do presente relatório. Durante este tempo de crise, as farmácias tiveram um papel vital no apoio à comunidade. Para além da dispensa de medicamentos habituais e outros produtos de saúde, as farmácias tiveram o papel importantíssimo de prestar informação e esclarecer os utentes relativamente a este problema global por serem dos profissionais de saúde mais próximos. Proporcionou-se também a entrega de medicamentos de uso hospitalar através das farmácias como medida de evitar deslocações desnecessárias dos utentes aos hospitais, tema que irá ser abordado mais adiante. Numa fase inicial de grande incerteza, houve uma grande afluência das pessoas às farmácias com receio de ficar sem acesso à sua medicação, o que levou à necessidade de reforçar os stocks de muitos medicamentos. Foi um período em que houve a necessidade de cuidados redobrados e alteração de alguns hábitos até então praticados, que irão sendo abordados ao longo do relatório.

Identificação e caracterização da farmácia

Identificação, localização e horário

A Farmácia Sant'Ana completou no ano de 2020 dez anos de existência. Nos primeiros anos contava com uma equipa de três farmacêuticos e duas técnicas auxiliares de farmácia, que atualmente é constituída por 5 farmacêuticos, duas técnicas de farmácia e duas técnicas auxiliares de farmácia. A farmácia está localizada na freguesia da Boidobra, concelho da Covilhã e faz parte do centro comercial Covilhã Shopping, perto do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira.

A farmácia está aberta todos os dias das 9 h às 22 h, incluindo fins de semana e feriados. Dada a sua localização e horário alargado, a tipologia de utentes que aparece na farmácia é muito diversificada, ainda que haja muitos utentes habituais (2).

A farmácia encontra-se bem sinalizada, indo ao encontro do que vem descrito no artigo 28.º do Decreto-Lei 307/2007, de 31 de agosto, apresentando na fachada principal o vocábulo “farmácia” e o símbolo “cruz verde” bem visíveis. É possível identificá-la como sendo pertencente às “Farmácias Portuguesas” e junto à porta de entrada encontra-se um postigo de atendimento. É também visível uma placa com nome da Diretora Técnica assim como o horário de funcionamento da farmácia e um mapa de turnos das farmácias de serviço no concelho (3).

No interior encontra-se novamente a informação relativa à direção técnica, uma tabela com os serviços que são prestados e respetivos preços e a indicação de que existe livro de reclamações (3).

Associação Nacional de Farmácias

A Farmácia Sant'Ana faz parte da Associação Nacional de Farmácias (ANF). Esta associação foi fundada em outubro de 1975 e apresenta uma sede em Lisboa e duas delegações, uma em Coimbra e outra no Porto e conta com mais de 2000 farmácias filiadas fazendo desta uma das mais importantes associações de farmácias a nível nacional que assume como missão “Fazer das Farmácias a rede de cuidados de saúde primários mais valorizada pelos portugueses” (4-5).

Farmácias Portuguesas

A Farmácia Sant'Ana é uma farmácia aderente ao Programa Saúde. Este programa permite aos utentes a acumulação de pontos em cartão que podem posteriormente trocar por produtos ou vales de desconto. Cada visita à farmácia equivale a um ponto, e em medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros produtos de saúde e

bem-estar (PSBE) é acumulado em pontos o valor do produto que têm a validade de um ano (6). Muitos dos utentes da Farmácia Sant'Ana apresentam o seu cartão Saúde, pelo que existe uma boa adesão a este programa.

Através do site e da app das Farmácias Portuguesas também é possível aos utentes realizar as suas encomendas online de medicamentos e outros produtos e depois levantar na farmácia.

Grupo maisfarmácia

O Grupo maisfarmácia foi criado em 2011 por um grupo de farmacêuticos, num contexto de grande crise económica. O propósito deste grupo é criar condições de compra mais favoráveis, propiciando um aumento do potencial das vendas das farmácias através da criação de economias de escala, possível graças a uma centralização de negociações, compras e serviços (7).

Como pertencente ao grupo, e de forma a beneficiar dessas condições, a Farmácia Sant'Ana deve cumprir objetivos estipulados, nomeadamente através da exposição obrigatória de determinados produtos. A ligação entre a farmácia e o grupo é realizada através de Pharmacy Coachers que ajudam a cumprir o alinhamento. Para além dos benefícios económicos, este grupo reconhece a importância do conhecimento técnico e científico, e de forma a potenciar a relação entre farmacêutico e utente, originando atendimentos de maior primor, disponibiliza ainda o programa Master College, que é um modelo de formação contínua (8).

Plano de contingência COVID-19

Numa fase inicial da pandemia, e com um maior fluxo de pessoas na farmácia, este local passou a ser de elevado risco de contágio. Desta forma foram tomadas medidas com vista a manter em máxima segurança possível quer os colaboradores da farmácia quer os utentes que aqui se deslocam. Foi disponibilizado um doseador com solução alcoólica junto do tira-senhas para que todo os utentes pudessem desinfetar as mãos. Para além disso foram distribuídas pela equipa tarefas de limpeza de superfícies como tira-senhas, puxador da porta, puxadores das gavetas deslizantes, teclado e rato do computador da zona de aprovisionamento, por serem superfícies partilhadas por toda a equipa. Nos balcões foram aplicadas placas de acrílico de forma a criar uma barreira física entre o utente e o colaborador e em cada posto de trabalho foi colocado um frasco de álcool etílico a 70% para desinfeção das superfícies entre atendimentos bem como dos terminais de multibanco e outro de álcool gel para desinfeção das mãos.

No chão foram aplicadas marcas para organizar o fluxo de pessoas garantindo o distanciamento de segurança enquanto aguardam a sua vez de ser atendidas e implementou-se um número máximo de permanência de pessoas na farmácia. Foi também instaurada a obrigatoriedade de uso de máscara dentro da farmácia para utentes e colaboradores.

Para além destas medidas praticou-se temporariamente um regime de trabalho em espelho, para diminuir ao máximo o contato entre colaboradores e assegurar o funcionamento da farmácia caso algum elemento de uma das equipas ficasse infetado. Foram então formadas duas equipas em que uma trabalhava de segunda a quarta-feira das 9 h às 22 h e a outra de quinta a sábado no mesmo horário, sendo que o domingo ia alternando.

Espaço físico

O espaço interno da farmácia está dividido em 2 pisos. No piso inferior encontramos a zona de atendimento ao público, o gabinete de apoio personalizado (GAP), a zona de aprovisionamento e o laboratório. O piso superior está dividido em zona do armazém, instalações sanitárias, gabinete da diretora técnica, e uma sala de reuniões. Todas estas áreas e respetivas dimensões estão de acordo com o descrito no artigo 29.º do Decreto-Lei 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei 171/2012 e no artigo n.º 2 da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho (3,9).

Existem duas portas de acesso à farmácia, uma que dá para o exterior e outra automática que dá para o interior do centro comercial, ambas com fáceis condições de acesso a todos os utentes nomeadamente idosos e utentes portadores de deficiência tal como previsto no artigo 10.º do Decreto-Lei 307/2007, de 31 de agosto (3). Para um melhor controlo do fluxo de pessoas dentro da farmácia existe um sistema de senhas de atendimento geral e prioritário encontrando-se o tira-senhas junto à porta automática.

Na zona de atendimento ao público existem 4 balcões de atendimento. Atrás destes encontram-se prateleiras com os MNSRM, dispositivos médicos e suplementos alimentares organizados por gestão de categorias nomeadamente dores musculares; dores e febre; antigripais; antialérgicos; pingo no nariz; ouvidos; olhos; repelentes e picadas; pernas cansadas; reforço imunitário; tosse seca; tosse com expetoração; regeneradores de feridas; dor de garganta e rouquidão; digestão difícil; distúrbios intestinais; cérebro e memória; multivitaminas e minerais; cansaço e fadiga; distúrbios intestinais; coração e sangue; ossos e articulações; ansiedade e insónias; deixar de fumar e, aftas e herpes. Este método de organização permite uma maior facilidade aquando do

aconselhamento, pois permite ao profissional visualizar de forma fácil as várias opções terapêuticas existentes e decidir qual a mais adequada ao caso em particular. Por outro lado, permite também aos utentes uma fácil identificação dos produtos, quando procuram algo em específico.

Em baixo existem vários armários de portas onde se encontram medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e MNSRM em diferentes formas farmacêuticas como comprimidos e cápsulas, pomadas, cremes, geles e xaropes.

Distribuídos pela farmácia existem lineares com vários PSBE também organizados tendo em conta o fim e a situação a que se destinam, havendo lineares mais relacionadas com cuidados e higiene da pele, cuidados de higiene íntima, produtos capilares, cuidado dos pés, higiene oral e produtos alimentícios. Existem também alguns lineares direcionados para populações específicas como por exemplos grávidas e bebés.

Pode-se também encontrar uma balança que permite aos utentes uma fácil e rápida de medição de alguns parâmetros tais como peso e altura e tensão arterial.

Nesta zona encontram-se ainda duas gôndolas onde se expõem produtos sazonais ou em campanha. Durante o meu estágio pude assistir à renovação das gondolas e à alteração dos produtos mais indicados para reforço de imunidade e outros suplementos multivitamínicos, mais procurados no outono e inverno, por protetores solares e produtos de emagrecimentos.

Para além disto existem ainda expositores de marcas como a Scholl, RelaXsan, Arkocápsulas, URGO, Epitact, Elancyl, Roger & Gallet, DUREX e Futuro.

Na zona de aprovisionamento é onde se processa a receção das encomendas, existindo para isso um balcão equipado com computador, telemóvel e telefone. Encontramos também aqui o armário de gavetas deslizantes onde estão guardados os MSRM em forma farmacêutica sólida (comprimidos e cápsulas) organizados por ordem alfabética de substância ativa, dosagem e prazo de validade. Medicamentos como contraceptivos hormonais, pós para suspensão oral, ampolas bebíveis, sistemas transdérmicos, injetáveis, inaladores e colírios, estão separados em gavetas específicas e organizados por ordem alfabética de marca. Nesta zona encontramos também o frigorífico para acondicionamento de medicamentos no frio, entre os 2°C e os 8°C, tais como injetáveis, nomeadamente vacinas e insulinas e ainda alguns colírios.

Existe também nesta zona um quadro do Grupo maisfarmácia onde são periodicamente afixadas informações relativas a campanhas, formação e serviços, produtos, newsletter,

plano de comunicação e produtos que merecem algum foco por parte da farmácia. Como estagiária achei este quadro muito relevante por ter informação que me permitiu conhecer melhor alguns produtos e como fazer um bom uso e aconselhamento dos mesmos.

No armazém estão todos os produtos que não é possível arrumar nem no atendimento nem na zona de aprovisionamento estando organizados da mesma forma.

Na Farmácia Sant'Ana todos os produtos estão arrumados segundo o método FEFO (*First Expired, First Out*), excetuando os que não tendo prazo de validade se organizam segundo o método FIFO (*First In, First Out*).

O laboratório está equipado com tudo o que é necessário para a preparação de medicamentos manipulados e preparações extemporâneas conforme o que vem descrito na Deliberação n.º 1500/2004, que enumera os materiais mínimos obrigatórios entres os quais alcoómetro; almofarizes quer de vidro e quer de porcelana; balança de precisão e banho de água termostaticado; cápsulas de porcelana; copos; espátulas metálicas e não metálicas; funis de vidro; matrizes; papel de filtro e indicador pH universal; pedra para a preparação de pomadas; pipetas graduadas; provetas graduadas; Tamises FPM, com abertura de malha 180 µm e 355 µm (com fundo e tampa); termómetro e vidros de relógio (10).

Está ainda dotado de documentação científica como o Formulário Galénico Português e o dossier dos acordos de participação para fácil acesso e consulta de todos. Aqui encontramos ainda os arquivos com informação relativa à documentação da balança de precisão e do banho termostaticado; fichas de movimentação de matérias-primas e respetivos boletins de análise, que vão sendo atualizadas conforme vão sendo utilizadas; fichas de preparação de manipulados e rótulos; registo de preparação de manipulados e fichas de movimentação de matérias-primas fechadas. É também nesta zona que encontramos ainda os arquivos relativos à informação de controlo de validade; contagens; consentimento informado do Cartão Saúde e registo das temperaturas do termohigrómetro.

O GAP é um local reservado onde se pode garantir uma maior privacidade ao utente em casos em que assim o exijam e onde se realizam os serviços prestados pela farmácia que serão abordados de forma mais aprofundada posteriormente.

No meu primeiro dia foram-me apresentadas todas as diferentes zonas de uma forma geral, que foram depois ao longo do estágio exploradas de forma mais detalhada.

Recursos humanos

À parte da Dra. Paula Bártolo que é a diretora técnica existem ainda 4 farmacêuticos, a Dra. Alexandra Abreu, a Dra. Carolina Goulão, o Dr. João Silva e a Dra. Margarida Baptista. Fazem ainda parte da equipa duas técnicas de farmácia, Joana Gonçalves e Mariana Barata e duas técnicas auxiliares de farmácia Ana Justino e Rute Valentim. É uma equipa jovem, dinâmica, acessível e prestativa, composta maioritariamente por elementos farmacêuticos cumprindo com o que vem descrito nos artigos 23.º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, e 24.º alterado pela Lei n.º 16/2013 (3).

Compete especialmente à Dra. Paula Bártolo assumir responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia; garantir que os utentes são esclarecidos sobre o correto modo de utilização dos medicamentos e promover o uso racional mesmos; assegurar que em caso de não apresentação de receita, a dispensa de MSRM é feita em casos de força maior e devidamente justificados; garantir uma boa conservação de todos os medicamentos ou produtos; garantir que são asseguradas as condições de higiene e segurança da farmácia; assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; zelar para que toda a equipa mantenha o asseio e a higiene; verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica e assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos nesta legislação reguladora da atividade farmacêutica, tal como vem previsto no artigo 21.º do Decreto-Lei 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo artigo n.º 2 do Decreto-Lei n.º 171/2012 (3).

Aos restantes farmacêuticos competem as atividades previstas no ato farmacêutico segundo o artigo n.º 6 do código deontológico dos farmacêuticos, de entre as quais: Preparação, controlo, seleção, aquisição, armazenamento, acompanhamento, vigilância e controlo da dispensa de medicamentos (de uso humano e veterinário) e de dispositivos médicos; prestar e consultar informação sobre os mesmos junto de profissionais de saúde e de doentes, promovendo a sua correta utilização; interpretação e avaliação das prescrições médicas e todos os atos diretamente ligados às atividades descritas (11). O manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária define ainda como funções dos farmacêuticos o contacto com outros profissionais de saúde; controlo de psicotrópicos e estupefacientes; cedência de medicamentos; seguimento farmacoterapêutico; contacto com os centros de informação dos medicamentos; gestão da formação dos colaboradores; gestão das reclamações (12).

A cargo das técnicas e técnicas auxiliares farmacêuticas está a responsabilidade todo o processo de receção de encomendas, arrumação e reposição de produtos; gestão de

reclamações; controlo dos stocks e validades, colaboração na verificação de receituário, bem como realizar atendimento ao público e venda de medicamentos e PSBE sob supervisão de um farmacêutico.

Apesar de toda a equipa estar envolvida nas mais diversas atividades da farmácia é atribuída a cada um dos elementos a responsabilidade por alguma tarefa em particular que está definida num organograma afixado na zona de aprovisionamento e visível por todos.

Na Farmácia Sant'Ana existem ainda alguns colaboradores que não fazendo parte do quadro técnico, trabalham com a farmácia sendo assim prestadores de serviços, que é o caso da Enfermeira Maria José, responsável pelas consultas de enfermagem, a Dra. Adriana, nutricionista, responsável pelas consultas de nutrição e a empresa Limpalbi responsável pelo serviço de limpeza da farmácia.

Equipamentos e recursos informáticos e científicos

Todos os balcões de atendimento são dotados de um computador, uma impressora para impressão de talões e versos de receitas, uma outra para emissão de etiquetas de posologia, um leitor de cartões do cidadão, um leitor ótico de códigos de barras e terminais multibanco.

O balcão da zona de aprovisionamento é também apetrechado com computador, telefone e telemóvel, como referido anteriormente, impressora de talões, outra de etiquetas de códigos de barras e existe também nesta zona uma fotocopiadora.

Na Farmácia Sant'Ana o *software* utilizado é o Sifarma 2000 desenvolvido pela Glintt-Global Intelligent Technologies. Este é o *software* utilizado para a realização das mais diversas tarefas na farmácia tais como vendas, encomendas, catalogação de medicamentos e outros produtos, contagens e gestão de stocks, controlos de validade, devoluções, quebras, faturação, elaboração do receituário, entre outras. No ecrã inicial encontramos diversos separadores relativos ao atendimento, às encomendas, à faturação e gestão de utentes e produtos.

Quando abrimos o separador do “Atendimento” temos várias opções de componentes com ou sem comparticipação, mediante estamos perante uma receita médica ou não, e

um componente para as vendas suspensas. Este último é utilizado para casos excepcionais de cedência de MSRM em que o utente não apresenta a receita, sendo que é acordado com o mesmo que posteriormente apresente a receita de forma a regularizar a venda sendo reembolsado com o valor da comparticipação caso seja aplicável.

O Sifarma permite ainda a consulta de informação científica do medicamento relativamente à sua composição, indicações terapêuticas, interações medicamentosas, reações adversas, posologia e doses, precauções e contraindicações, que auxilia os profissionais, aquando do atendimento, a garantir que são dadas todas as informações necessárias ao utente de forma que este saia totalmente esclarecido e informado relativamente ao correto uso do medicamento ou produto que pretende adquirir. Para além disso todos os computadores têm acesso à internet, que também pode ser uma ferramenta muito útil no atendimento permitindo aceder a *sites* como o INFOMED e ao Prontuário Terapêutico online.

À parte do Sifarma 2000, é também utilizado, essencialmente a nível de atendimento e gestão de reservas, uma nova versão deste programa. Esta apresenta-se com uma imagem mais moderna e intuitiva relativamente ao anteriormente mencionado, e apresenta algumas funcionalidades novas tais como a emissão de diferentes faturas num mesmo atendimento, que se podem gerir como o utente entender e ainda a possibilidade de retroceder em qualquer fase do atendimento.

Para controlo da temperatura existem quatro sondas que registam a temperatura no frigorífico, na zona de aprovisionamento, na zona de atendimento e no armazém.

Relativamente ao equipamento existente no laboratório, na Farmácia Sant'Ana este encontra-se equipado com balança de precisão e banho de água termostaticado de acordo com o que é exigido no anexo da Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro (10).

Na zona de atendimento encontramos a balança, como referido anteriormente, e o gestor de filas.

No GAP encontra-se um esfigmomanómetro digital e o aparelho CR 3000 para a determinação quantitativa dos parâmetros bioquímicos tais como colesterol total e glucose. Este último fornece ao utente resultados com elevada precisão por utilizar uma tecnologia que se assemelha à prática laboratorial. A medição é feita em 3 cuvetes simultaneamente para maior viabilidade dos resultados. O sangue é recolhido ao utente através de um capilar que é mergulhado numa cuvette, à qual é posteriormente adicionado um reagente dependendo se se trata de uma medição de colesterol, glicémia

ou ambos. Este aparelho permite também a impressão de um talão com informação detalhada dos resultados e possibilita ainda o armazenamento dos mesmos e a formação de gráficos para um fácil seguimento do utente.

Para além destes equipamentos específicos de determinadas áreas, existem também equipamentos de ar condicionado, extintores, fotocopiadoras e um sistema de videovigilância, com o intuito de garantir uma maior segurança dos utentes e colaboradores.

Todos os anos alguns destes aparelhos, nomeadamente a balança de precisão, balança da zona de atendimento e as sondas, são calibrados e os respetivos certificados de calibração são arquivados. Na balança de precisão para além da calibração, é também feita uma verificação metrológica.

Os documentos relativos a cada equipamento, nomeadamente os documentos relativos a intervenções que tenham sido realizadas, são arquivados. Existe ainda uma tabela resumo com todos os equipamentos onde são anotadas as datas em que são intervencionados para uma mais fácil gestão.

Na farmácia todos os colaboradores têm acesso aos mais variados documentos científicos, quer em suporte papel, quer em suporte digital, tais como o Formulário Galénico Português, dossier dos acordos de participação, Farmacopeia, Simposium Terapêutico e Prontuário Terapêutico.

Interação farmacêutico-utente-medicamento

A profissão farmacêutica é muito antiga, e se outrora o foco era essencialmente no medicamento, atualmente é cada vez mais direcionada para o utente. Os farmacêuticos regem-se por um código deontológico que define como objetivo essencial desta profissão, a pessoa do doente (11).

As pessoas reconhecem os farmacêuticos como os profissionais especialistas do medicamento e esperam destes a capacidade de esclarecimento e aconselhamento, sendo por isto importante garantir que quando o utente sai da farmácia está informado e esclarecido. Assim, é imperativo que o farmacêutico aja sempre de forma respeitosa adequando o seu discurso e a sua postura ao nível sociocultural do utente que se está a atender. O ideal será sempre fornecer informação verbal e escrita, no entanto pode haver situações em que uma possa ser mais eficaz em detrimento de outra e deve ter-se isso em

atenção. Se um utente tiver dificuldade auditivas deve privilegiar-se claramente a informação escrita, no entanto se um utente não souber ler deve privilegiar-se a comunicação verbal, associando eventualmente uma informação ainda que escrita, mas gráfica, como através do uso de pictogramas. Independentemente do tipo de informação dada, deve sempre tentar perceber-se se a comunicação foi efetiva, por exemplo, pedindo ao utente que repita o que foi explicado.

A proximidade com os utentes, que caracteriza esta profissão, permite muitas vezes um seguimento farmacoterapêutico e deteção de problemas relacionados com medicamentos (PRM), que não é possível a outros profissionais de saúde, tornando a farmacovigilância uma área fundamental da ação farmacêutica.

Todos os medicamentos apresentam riscos. A farmacovigilância surgiu da necessidade de monitorizar as reações adversas depois do acontecimento de algumas tragédias, como foi o caso da Focomelia provocada pela Talidomida, de forma a perceber se os benefícios continuam a superar os riscos, mesmo após a aprovação e a comercialização de um medicamento.

Atualmente existe em Portugal um sistema de farmacovigilância que permite a qualquer cidadão notificar uma reação adversa, possibilitando verificar a ocorrência de alterações no perfil de segurança de um determinado medicamento, principalmente quando se tratam de reações menos frequentes e de surgimento mais tardio que não se consigam detetar nas fases de ensaios clínicos. O farmacêutico deve estar atento e notificar sempre que suspeite de uma reação adversa a medicamentos (RAM) (13).

Esta notificação pode ser feita através do Portal RAM ou através do preenchimento de uma ficha de notificação. Existem vários campos a ser preenchidos e quanto mais detalhada for a informação fornecida melhor, no entanto os únicos campos de preenchimento obrigatório são os que dizem respeito à descrição da RAM e evolução da mesma; ao medicamento suspeito de provocar essa RAM; alguns dados quer do doente tais como iniciais do seu nome, sexo, data de nascimento ou idade à data da ocorrência da reação, quer do notificador, nomeadamente o contato, garantindo-se sempre a total confidencialidade dos dados fornecidos (13).

Medicamentos e outros produtos de saúde

O estatuto do medicamento, Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, é o principal diploma que legisla o medicamento, e que o define segundo a alínea hh) do ponto 1 do artigo n.º 3 do presente documento como toda a substância ou associação de substâncias que nos seres humanos apresente propriedades curativas ou preventivas de doenças ou respetivos sintomas, ou que possa ser utilizada com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, que através de uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, permite restaurar, corrigir ou modificar algumas funções fisiológicas (14).

Medicamento de referência e genéricos

Aquando do atendimento é essencial garantir que o utente faz uma escolha informada saindo da farmácia esclarecido e satisfeito com o atendimento prestado. Para isso é importante o farmacêutico informar sempre das opções que existem a nível de preços, quais os medicamentos que dentro do mesmo grupo homogéneo são mais baratos, dando a liberdade ao utente de fazer a escolha que quiser excetuando alguns casos que serão abordados mais à frente na secção “Modelos de receitas em vigor”.

Segundo a alínea mm) do ponto 1 do artigo n.º 3 do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, medicamento de referência é todo aquele que foi autorizado tendo por base documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos. Um medicamento genérico de acordo com o que está descrito na alínea ss) do ponto acima referido é um medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e bioequivalência com o medicamento de referência, demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados (14).

Medicamentos sujeitos a receita médica

De acordo com o ponto 1 do artigo 114.º do Decreto-Lei n.º 176/2007, um medicamento é sujeito a receita médica quando: ainda que seja utilizado para o fim a que se destina possa constituir risco, direta ou indiretamente, se utilizado sem vigilância médica; possa constituir risco, direto ou indireto quando utilizado com frequência e em quantidades consideráveis, para fins diferentes daquele a que se destina; contenha substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja necessário aprofundar e caso a sua administração seja feita por via parentérica (14).

Posto isto, no ato da dispensa destes medicamentos deve ser sempre feita uma validação da receita, a abordar mais aprofundadamente no capítulo “Modelos de receitas em vigor”

bem como uma validação da terapêutica, averiguando a necessidade da mesma, adequação desta ao utente, da posologia e as condições do utente/sistema para administrar este medicamento, considerando os aspetos legais, sociais e económicos inerentes (12).

A venda deste tipo de medicamentos sem apresentação de receita médica apenas acontece de forma excecional. Nestes casos averigua-se a necessidade e o tipo de terapêutica (se se trata de um tratamento continuado). Posteriormente, verifica-se se já existe no histórico do utente, informação relativa ao medicamento solicitado ou, não havendo histórico na farmácia, se este se encontra na presença de alguma receita, ainda que sem validade, como comprovativo de que realiza a terapêutica solicitada com indicação médica. Caso uma das condições acima se verifique a medicação é dispensada no componente de venda suspensa do Sifarma e acorda-se com o utente uma data até a qual este deve apresentar a receita. No final da venda é necessário o preenchimento de uma folha de justificação onde se deve indicar o nome do utente, a data da e o número da venda, a identificação do(s) produto(s) vendidos, a justificação da venda e a assinatura do operador e respetiva função. Todas as justificações são verificadas e assinadas pela diretora técnica e arquivadas.

Medicamentos não sujeitos a receita médica

Segundo o que está preconizado nos pontos 1 e 2 respetivamente, do artigo n.º 115 do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, o medicamento não sujeito a receita médica é todo aquele que não se enquadra no que foi descrito anteriormente na secção “medicamentos sujeitos a receita médica” e não são comparticipáveis salvo algumas exceções previstas na lei (14). Alguns medicamentos sujeitos a receita médica podem, depois de determinado tempo no mercado e com reavaliação do perfil de segurança tornar-se MNSRM.

Auto-medicação

O INFARMED IP. aprovou uma lista de situações passíveis de automedicação para diversas afeções do sistema digestivo, respiratório, cutâneo, nervoso, muscular, geral, ocular, ginecológico e vascular (15). A auto-medicação permite assim aos utentes a resolução de problemas menores, de forma mais facilitada sem que seja necessária a passagem por um médico. No entanto, o uso de medicamentos, ainda que não sujeitos a receita médica, não significa isenção de riscos pelo que a intervenção do farmacêutico é essencial para uma automedicação segura, responsável e eficaz. O utente pode não estar ciente de interações medicamentosas ou contra-indicações, principalmente quando se trata de um utente com medicação crónica para outras patologias, e o farmacêutico como

especialista do medicamento pode fornecer informações importantes e aconselhar a terapêutica que melhor se adequa a cada situação e caso necessário, fazer o reencaminhamento para o médico quando se aperceba que o utente carece de cuidados especializados.

Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes

Os psicotrópicos sofrem um processo especial de dispensa, em que são requeridos à pessoa que os vem levantar, alguns dados específicos. Sempre que é feita a dispensa destes medicamentos é obrigatório o preenchimento de alguns campos no Sifarma, relativos quer ao doente a quem se destina a medicação, quer ao adquirente que é a pessoa que vem levantar os medicamentos, caso não seja o próprio a fazê-lo. Do doente é necessário o nome completo e a morada e código postal, do adquirente para além da informação acima referida, é necessário o nº do BI/CC ou a carta de condução, a validade deste documento e a idade. Quando o utente tem ficha de cliente os campos relativos ao nome e morada são preenchidos automaticamente, no entanto é sempre necessária a apresentação do documento de identificação e a verificação da respetiva data de validade.

No final da venda é emitido um talão de “Registo de saída de psicotrópicos” onde estão, para além da informação dos produtos dispensados, informações relativas ao doente e ao adquirente bem como o nome do médico prescriptor. Este talão é depois arquivado numa pasta para ser tratado no final do mês. Quando se trata de uma receita manual, é necessário anexar uma cópia da mesma ao talão.

Tratamento mensal de psicotrópicos/estupefacientes e benzodiazepinas

Todos os meses é necessário enviar até dia 8 do mês seguinte os registos de saídas de psicotrópicos.

No início de cada mês é emitida uma lista de saídas correspondente ao mês anterior que deve ser confirmada com os talões de registo de saída de psicotrópicos e respetivas receitas. Depois de confirmada, esta deve ser enviada por e-mail ao INFARMED IP. As receitas manuais, caso hajam, devem ser digitalizadas e enviadas num segundo e-mail.

No final do ano é necessário enviar um balanço anual das entradas e saídas de psicotrópicos até dia 31 de janeiro do ano seguinte.

Para as benzodiazepinas apenas é necessário enviar o balanço anual de entradas e saídas.

Para adquirir quer psicotrópicos quer benzodiazepinas deve fazer-se uma requisição. Neste sentido, todos os meses os armazenistas disponibilizam os documentos comprovativos da requisição, nos quais os medicamentos aparecem listados tendo em conta as tabelas em que se encontram de acordo com o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (16). A Alliance Healthcare envia esses documentos em suporte papel em duplicado e a diretora técnica deve assinar e carimbar ambos enviando o duplicado de novo ao armazenista. Quer os originais quer os duplicados devem ser guardados por um período de três anos na farmácia e armazenista respetivamente. A Plural, na tentativa de desmaterializar este procedimento disponibiliza os documentos online onde a diretora técnica deve fazer a verificação. Posteriormente, é impressa uma cópia para arquivar na farmácia não sendo necessário o envio de qualquer documento ao armazenista.

Para um maior controlo destas substâncias faz-se ainda, a nível interno, o confronto destes documentos com o registo de entradas no programa para verificar se todos os medicamentos ficaram devidamente registados.

Todos as existências relativas a estes medicamentos devem permanecer arquivados na farmácia por um período não superior a cinco anos segundo o ponto 4 do artigo n.º 16 do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (16).

Dispositivos médicos

Um dispositivo médico é definido pela alínea t) do ponto 1 do artigo n.º 3 do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, como sendo “instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) Controlo da concepção;” (17).

De acordo com os potenciais riscos que possam advir do seu uso, estes podem ser classificados em quatro classes: I, IIa, IIb e III. Os dispositivos de classe I são os considerados de baixo risco. Os dispositivos de classe IIa e IIb são de risco médio e os de classe III de elevado risco (18).

Produtos de dermofarmácia e cosmética

Segundo a alínea a) do ponto 1 do artigo n.º 2 do Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de setembro, um produto cosmético e de higiene corporal é qualquer substância ou preparação que se destina a ser posta em contato com diferentes superfícies corporais tais como pele, cabelo, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e mucosas bucais com a finalidade de limpar, perfumar, modificar o aspeto, proteger ou manter em bom estado e/ou corrigir odores corporais (19).

Este setor é de particular relevância no que toca à gestão económica da farmácia, pois são os produtos que permitem uma maior margem de lucro. Nota-se uma crescente preocupação das pessoas pelo cuidado do seu bom aspeto o que torna esta área muito vasta, resultando numa elevada competitividade e crescente evolução científica e tecnológica por parte das diferentes marcas que procuram responder cada vez melhor às necessidades dos utentes.

A farmácia, como local de vendas destes produtos, prima pela qualidade dos mesmos e pela qualidade do aconselhamento que outras superfícies comerciais muitas vezes não podem oferecer. É por isto importante que o farmacêutico acompanhe a evolução e esteja constantemente informado relativamente às novidades, proporcionando assim atendimento de excelência.

Na farmácia Sant'Ana, sempre que chega um produto novo à farmácia, fica um exemplar na zona de aprovisionamento que só segue para arrumação quando toda a equipa tomou conhecimento do produto e assinou em conformidade, sendo assim uma forma de garantir que os colaboradores estão a par daquilo que vai sendo lançado e existe na farmácia.

Nesta farmácia existe uma grande diversidade de marcas (La Roche Posay®, Avene®, Bioderma®, Uriage®, Vichy®, Eucerin®, entre outras) e gamas para as mais variadas condições. De forma a facilitar a identificação por parte de utentes e colaboradores, os lineares estão organizados por segmentos de categoria.

Produtos dietéticos para alimentação especial e infantil

Produtos dietéticos para alimentação especial distinguem-se dos restantes alimentos pela sua composição ou processos especiais de fabrico que são adequados a um determinado objetivo nutricional que deve ser mencionado aquando da sua comercialização, de acordo com o ponto 1 no artigo n.º 2 do Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Segundo o ponto n.º 2 do presente artigo, este tipo de alimentação deve

corresponder às necessidades nutricionais especiais de pessoas que possuam alguma perturbação dos processos de assimilação ou metabolismo; que por se encontrarem em condições fisiológicas especiais possam beneficiar de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos e lactentes ou crianças de pouca idade e saudáveis (20).

Os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos, são regulados pelo Decreto-lei n.º 216/2008, de 11 de novembro, que os define como “géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos” segundo a alínea b) do artigo n.º 2 do documento supramencionado.

A lista dos produtos dietéticos com carácter terapêutico encontra-se disponível no site da Direção Geral de Saúde (DGS) e os erros congénitos do metabolismo estão descritos no Despacho n.º 14 319/2005 (21, 22).

Os produtos dietéticos, quando prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães ou em hospitais protocolados são comparticipados a 100%. A lista desses hospitais vem descrita no Despacho n.º 25 822/2005, de 15 de dezembro, alterado pelo Despacho n.º 4326/2008, de 23 de janeiro (23,24).

Na farmácia Sant’Ana existem diversas marcas e gamas de leites e farinhas para alimentação infantil especiais tais como leites hipoalergénicos, anti-regurgitante, anticólicas, anti-obstipante bem como alguns suplementos de nutrição clínica como fortimel e espessante.

Fitoterapia e suplementos nutricionais

Há cada vez mais uma procura por produtos naturais, havendo muitas vezes subvalorização dos perigos que podem advir do mau uso dos mesmos, tornando indispensável a intervenção do farmacêutico. Este deve sempre questionar o utente sobre problemas de saúde e medicação que habitualmente faça de forma a evitar qualquer tipo de interação medicamentosa ou o agravamento de alguma comorbidade.

Um medicamento fitoterapêutico ou à base de plantas é definido pela alínea ii) do ponto 1 do artigo n.º 3 do Decreto-lei Lº176/2006, de 30 de agosto, como sendo um medicamento contendo exclusivamente como substâncias ativas, uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou associação de ambas (14). Na farmácia Sant'Ana existem diversos produtos fitoterapêuticos da marca Arkocápsulas.

Os suplementos alimentares, encontram-se legislados pelo Decreto-Lei nº 136/2003, de 28 de julho, que os define no artigo n.º 3 como fontes concentradas de determinados nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, cuja finalidade é complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal (25). Ao contrário dos medicamentos estes não são regulados pelo INFARMED IP. mas sim pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária.

Durante o meu estágio, principalmente quando passei para o atendimento ao público, notei uma maior procura por suplementos alimentares ricos em magnésio e outros multivitamínicos.

Medicamentos de uso veterinário

Os medicamentos de uso veterinário (MUV) definem-se como toda a substância, ou associação de substâncias, com propriedades curativas ou preventivas de doenças ou respetivos sintomas em animais ou que possa ser utilizada ou administrada nestes de forma a estabelecer um diagnóstico ou, através de uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, consiga restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas (26,27).

Na zona do atendimento, atrás dos balcões, encontramos estes medicamentos organizados por espécie animal, essencialmente cães e gatos, e dentro desta divisão estão organizados por categorias tais como limpeza auricular e/ou oftálmica; higiene; desparasitantes felinos; desparasitantes caninos; condições crónicas e anticoncecionais.

Muitos destes medicamentos são sujeitos a receita médica, como esta não segue os moldes das receitas para prescrição de medicamentos de uso humano, para ficarmos com o registo da prescrição, a receita é guardada em local específico para as justificações desse tipo de venda. Caso o utente queira, deve fotocopiar-se a receita facultando-lhe a cópia.

Durante o meu estágio fiz dispensa de MUV sujeitos e não sujeitos a receita médica, dentro dos quais desparasitantes.

Formação profissional

Durante o meu estágio tive acesso a uma formação profissional da GlobalVet, onde foram abordados temas relacionados com a desparasitação interna e externa de cães e gatos, como selecionar os produtos mais indicados para cada caso e como fazer bom aconselhamento dos mesmos.

Esta formação foi muito útil pois permitiu-me esclarecer algumas dúvidas visto que os MUV foram pouco abordados ao longo do meu percurso académico.

Medicamentos manipulados

Como anteriormente referido, a Farmácia Sant'Ana apresenta um laboratório equipado com todos os materiais obrigatórios por lei para a preparação de medicamentos manipulados.

O diploma que regula a prescrição e preparação de medicamentos manipulados é o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, que os define como qualquer fórmula magistral ou preparado oficial que seja preparado e dispensado por um farmacêutico ou sob a sua responsabilidade, segundo a alínea a) do ponto 2 do artigo n.º 1 do presente documento (28).

Matérias-primas e materiais de embalagem

O ponto 1 do artigo n.º 6 do Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, define que apenas podem ser utilizadas matérias-primas que estejam inscritas na Farmacopeia Portuguesa, em farmacopeias de outros Estados Partes na Convenção Relativa à Elaboração de Uma Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia Europeia ou em documentação científica compendial (28).

As matérias-primas que são rececionadas chegam sempre acompanhadas de um boletim de análise. Para além do processo normal de verificação das condições da embalagem e prazo de validade, é necessária uma verificação do boletim de forma a garantir que estão asseguradas as especificações exigidas na Farmacopeia. Este boletim e uma cópia da fatura correspondente à matéria-prima são posteriormente anexados a uma ficha de movimentos de matérias-primas.

As embalagens para acondicionamento de preparações manipuladas devem ir de encontro ao que é exigido na Farmacopeia Portuguesa, farmacopeias dos outros Estados Membros, da Farmacopeia Europeia ou outro livro de referência de reconhecido prestígio (29). As embalagens para acondicionamento primário devem ser compatíveis com a preparação evitando interações ou alteração das propriedades e características da mesma (29).

Preparação

A preparação de medicamentos manipulados deve ser feita de acordo com as boas práticas de fabrico estabelecidas na portaria n.º 594/2004, de 2 de junho (29).

É dever do farmacêutico assegurar-se da qualidade da preparação bem como da segurança do medicamento (29).

Pode por vezes ser necessário o descondicionamento de especialidades farmacêuticas, que só se deve fazer caso não haja no mercado especialidade farmacêutica com igual dosagem ou apresentada sob a forma farmacêutica pretendida, e apenas quando se destinam: à aplicação cutânea; à adequação de dose para uso pediátrico ou adequação de forma farmacêutica às condições de administração e/ou farmacocinética em doentes que assim necessitem (28).

Antes de iniciar o processo de manipulação o farmacêutico deve assegurar-se de que (29):

- O medicamento é seguro no que concerne à dosagem da(s) substância(s) ativa(s) e que não existem incompatibilidades e/ou interações que condicionem a ação do medicamento e a segurança do utente;
- A área de trabalho se encontra limpa;
- Tem disponíveis todos os produtos (nomeadamente matérias-primas, rotuladas e com os respetivos prazos de validade, equipamentos, limpos e em bom estado de funcionamento e materiais de acondicionamento) e documentos relacionados com a preparação e acondicionamento do medicamento, e apenas estes;
- As condições ambientais são adequadas ao medicamento a preparar;
- O uso de matérias-primas e de materiais de embalagem nos medicamentos manipulados deve privilegiar o uso daqueles cuja validade termina em primeiro lugar.

O processo de preparação de um medicamento manipulado exige o preenchimento de uma ficha de preparação de acordo com o que está descrito no Formulário Galénico Português.

No final deve ser feito um rótulo que deve cumprir com as seguintes especificações, indicando (30):

- a) Nome do doente;
- b) Fórmula do medicamento prescrita pelo médico;
- c) Número do lote atribuído;
- d) Prazo de utilização do medicamento;
- e) Condições de conservação;
- f) Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento;
- g) Via de administração;
- h) Posologia;
- i) Identificação da farmácia;
- j) Identificação do farmacêutico diretor técnico.

Para além destas é ainda habitual colocar-se a data de preparação.

Deve também ser realizado um controlo de qualidade com análise de, no mínimo, características organoléticas e outros parâmetros que sejam necessários para garantir uma boa qualidade do medicamento (29).

Durante o meu período de estágio, na fase mais crítica da pandemia COVID-19, houve períodos de escassez de álcool e soluções hidroalcoólicas tendo em conta uma grande demanda destes produtos a nível nacional e internacional, e ao racionamento que foi feito para não haver falhas destes produtos a nível hospitalar. Perante esta situação, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou a produção local deste tipo de produtos.

O Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME) facultou um documento onde estava descrito o plano de contingência com a adição de duas propostas de soluções antissépticas de base aquosa conforme o indicado pela OMS (31). Neste documento para além das fórmulas, vinham descritos os produtos necessários à produção das mesmas bem como o modelo de ficha de preparação. Na Farmácia Sant'Ana, e tendo em conta as matérias-primas disponíveis e de mais fácil acesso optou-se pela produção da formulação SABA A, uma solução antisséptica de base hidroalcoólica com etanol. O objetivo da produção foi essencialmente uso interno da farmácia e eu pude assistir e participar na produção do mesmo.

Para além deste pude também preparar uma vaselina salicilada.

Regime de preços de venda ao público e regime de participação

O cálculo do preço deve obedecer ao descrito na portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. É feito com base em três parcelas: uma relativa às matérias-primas, outra aos honorários e outra aos materiais de acondicionamento (32).

O cálculo da parcela das matérias-primas é feito tendo em conta o preço de aquisição das mesmas consoante a quantidade que é dispensada. O cálculo dos honorários é feito com base num fator fixo que é multiplicado tendo em conta a forma farmacêutica e a quantidade que é dispensada. Esta parcela não é aplicável quando se trata da venda de produtos a granel (32).

Durante o meu estágio foi publicada uma circular (Anexo 1), a informar uma alteração da participação dos medicamentos manipulados. Desde 26 de fevereiro do ano de 2020, todos os medicamentos manipulados participados pelo SNS devem ser dispensados através do seu código oficial atribuído pelo INFARMED com base no Despacho n.º 18694/2010.

Aprovisionamento e armazenamento

Existem diferentes tipos de encomendas numa farmácia comunitária: as encomendas “diárias” que são feitas diariamente para manutenção dos stocks da farmácia; as encomendas “instantâneas” que são realizadas maioritariamente durante o atendimento para suprir a falta de algum medicamento ou produto que o utente procure e não haja no imediato, normalmente associadas a reservas; as encomendas “tipo”, na Farmácia Sant’Ana existe a encomenda tipo “Serviço” onde se encontram essencialmente produtos para tratar problemas agudos que costumam ser mais procurados em noites de serviço; as encomendas diretas aos laboratórios que são normalmente realizadas pela Diretora Técnica, quando se pretende adquirir uma grande quantidade de produtos; e por último existem ainda as encomendas Via Verde, que é um projeto iniciado em 2015 com o objetivo de garantir um melhor acesso a determinados medicamentos abrangidos pelo programa, que pode ser ativada quando a farmácia não tem stock do medicamento pretendido mediante a apresentação de uma receita médica.

Seleção de fornecedor

É o diretor técnico quem avalia e faz a seleção de fornecedores de medicamentos, matérias-primas, embalagens, entre outros produtos farmacêuticos. Esta escolha é feita tendo em conta parâmetros de qualidade dos serviços e condições de transporte, periodicidade das rotas e condições financeiras.

A Farmácia Sant'Ana trabalha essencialmente com dois distribuidores grossistas, a Alliance Healthcare e a Plural.

A informação de qual o armazenista preferencial para aquisição de determinado produto encontra-se pré-definida na ficha do mesmo, no entanto deve sempre fazer-se uma análise aquando da criação de uma encomenda, avaliando se o armazenista definido continua a apresentar condições mais favoráveis naquele momento. A escolha entre estes dois fornecedores aquando da criação de uma encomenda, quer seja ela diária ou instantânea, pode depender de fatores como tempo e dinheiro.

Como pertencente ao Grupo maisfarmácia, a farmácia tem alguns descontos e bonificações em determinados produtos, assim sendo, deve sempre confirmar-se qual dos armazenistas apresenta um preço que permita uma maior margem de lucro, dentro das margens legais, ou um preço mais favorável ao utente. Se por outro lado for necessário determinado produto de forma mais urgente, situação esta que ocorre mais frequentemente em contexto de atendimento, deve selecionar-se aquele cujo prazo de entrega seja mais curto.

Assim, verifica-se que é de toda a importância a existência de mais que um fornecedor para que se possam comparar condições e assegurar alguns produtos que possam estar esgotados num deles.

Há situações em que o fornecedor pode ser diretamente o laboratório. Normalmente são encomendas de maior dimensão, que oferecem boas condições de compra. Na Farmácia Sant'Ana este tipo de encomenda destina-se essencialmente à aquisição de produtos cosméticos e de fitoterapia.

Receção de encomendas e armazenamento

Aquando da receção de encomendas faz-se sempre a verificação da respetiva nota de encomenda.

Dentro das banheiras com os produtos vêm normalmente as faturas. Alguns armazenistas enviam prontamente um original e um duplicado que são separados,

seguindo o original para a contabilidade, e utilizando-se o duplicado para conferir a encomenda. Neste último deve ainda anotar-se “Entregue original” como indicativo de que o documento já se encontra segregado para entrega à contabilidade. Quando os armazenistas só facultam o original tira-se uma cópia e procede-se de igual forma. De seguida analisa-se se existem encomendas instantâneas que sejam reservas de utentes e/ou produtos de acondicionamento especial (por exemplo produtos de frio), rececionando-se estes em primeiro lugar.

No Sifarma devemos aceder ao menu “Receção de Encomendas” onde irão aparecer as diversas encomendas que aguardam receção e seleccionar a que queremos rececionar.

Nalguns casos, nomeadamente encomendas realizadas via telefone ou encomendas realizadas diretamente aos laboratórios, estas têm que se criar no programa acedendo ao menu “Gestão de Encomendas” seleccionando depois a opção “Manual”. Aqui devemos indicar qual o fornecedor, quais os produtos e respetivas quantidades e aprovar. Envia-se apenas a nível interno para que passe a estar no menu da “Receção de encomendas”, anotando-se o número da encomenda gerado, na fatura.

É possível que venham faturados num mesmo documento produtos pertencentes a encomendas diferentes, sendo nesses casos necessário seleccionar-se as encomendas em causa e agrupar. É então gerado um novo número de encomenda que se deve rececionar e anotar na fatura.

Quando se inicia a receção tem que se fazer obrigatoriamente o preenchimento de alguns campos nomeadamente o número, a data e o valor total da fatura, bem como o número de unidades faturadas.

De seguida faz-se a leitura ótica dos códigos de barra de cada produto, avaliando se todos se encontram íntegros e em boas condições e verificando em cada um deles a validade e o preço de venda ao público (PVP). Quando esta informação não está de acordo com o que já se encontra no sistema deve avaliar-se a necessidade de atualizar esses valores. Relativamente à validade, deve prevalecer aquele que tem um prazo de validade mais curto, nesse caso, se o prazo de validade do produto que se está a rececionar for mais curto que aquele já existente em stock, a validade registada no sistema deve ser alterada e o produto arrumado de forma que seja escoado em primeiro lugar. Relativamente ao PVP, quando o preço impresso em cartonagem (PIC) difere do valor que está indicado no programa devemos verificar qual o preço máximo autorizado (PMA) mais recente, de forma a colocarmos os produtos com um valor de PVP mais antigo para escoarem primeiro. Segregamos então os que têm um preço mais recente marcando-os com um

elástico e um papel onde se deve escrever o valor que vem na caixa e enviar diretamente para a zona do armazém. Desta forma quando alguém for dispensar esse produto já está alerta de que há mudança de preço. Se o stock desse produto na farmácia for zero devemos atualizar no programa quer o prazo de validade, quer o PVP.

Há medida que se vão rececionando os produtos estes vão sendo colocados num carrinho com tabuleiros no qual um se destina aos medicamentos que se arrumam na zona de aprovisionamento com PVP previamente definido, outro aos medicamentos ou outros produtos com PVP definido mas que se encontram na zona de atendimento e ainda outro para medicamentos e outros PSBE cujo preço depende de margens legais e pré-definidas pela farmácia e que necessitam de etiqueta.

Depois de se ter dado entrada de todos os produtos deve verificar-se se o número de unidades corresponde ao número indicado na fatura. Se este valor coincidir passa-se à fase de correção dos preços de venda à farmácia. Nesta fase atualizam-se os preços que foram cobrados de cada produto e caso seja aplicável, introduzem-se as condições especiais ou descontos que tenham sido feitos. No final e antes de terminar a receção, é necessária a dupla confirmação do valor total e número de unidades por outro elemento da equipa. Os medicamentos que não chegaram são depois transferidos para outro armazenista. No final etiquetam-se os produtos, sendo que depois de etiquetados é pedido a outro elemento da equipa que faça a verificação das mesmas antes de seguirem para arrumação.

No final do processo devem constar na fatura as rubricas de quem fez a receção, quem confirmou os valores, quem etiquetou os produtos e quem fez a verificação dos mesmos. As faturas devem ser posteriormente arquivadas em dossier destinado ao efeito, organizadas por armazenistas.

Achei o sistema de dupla verificação da receção de encomendas e registo dos colaboradores implicados no processo bastante interessante, uma vez que permite uma diminuição de possíveis erros associados a estes procedimentos.

O meu estágio iniciou-se precisamente pela receção de encomendas e arrumação de medicamentos, onde pude ter um primeiro contacto com os medicamentos, permitindo-me assim começar a fazer associações entre substâncias ativas já conhecidas e os diferentes laboratórios e marcas. A arrumação também foi essencial para conhecer os locais destinados a cada produto de forma a realizar atendimentos mais eficazes.

Reclamações e devoluções

Quando se deteta algum problema com algum produto aquando da receção de encomendas pode ser feita uma reclamação e/ou devolução.

Após ser feita uma reclamação, é tirada uma cópia do documento onde vem faturado o produto em causa, na qual deve ser anotada a justificação da mesma. Esta cópia deve também ser rubricada pelo colaborador que realizou a reclamação sendo posteriormente arquivada no dossier “Reclamações” que se encontra na zona de aprovisionamento.

Na Farmácia Sant’Ana a devolução de produtos é realizada por um farmacêutico. Na devolução é necessário identificar o produto, indicar o armazenista, a justificação da devolução, o número da fatura onde consta o produto (documento de origem) e a data prevista para o transporte. Apenas algumas justificações são passíveis de aceitação por parte dos armazenistas entre os quais embalagem danificada ou incompleta, prazo de validade curto, erro no pedido, produto retirado do mercado e produto não encomendado. Após gerada a devolução é também necessário comunicar a guia da mesma à Autoridade Tributária.

Devem ser impressos 3 exemplares da nota de devolução, todos eles carimbados e rubricados pelo farmacêutico que a realizou, sendo que o original e o duplicado seguem para o fornecedor e o triplicado é guardado na farmácia. Os produtos, o original e o duplicado das notas de devolução são acondicionados e guardados em local específico a aguardar transporte.

Depois de recolhida a devolução esta pode ser ou não aceite. Caso seja aceite há uma posterior regularização que pode ser feita através do envio de novo produto ou da emissão de uma nota de crédito. Caso não seja aceite o produto é reenviado à farmácia onde deve ser segregado e colocado para quebra.

Durante o meu estágio a farmácia recebeu várias circulares para recolha voluntária de medicamentos, nomeadamente embalagens com a apresentação antiga de Eutirox e tive a oportunidade de verificar a existência dos produtos referidos no stock. Como havia no stock da farmácia alguns dos medicamentos referidos houve a necessidade de efetuar posteriormente uma devolução (Anexo 2).

Regularização de notas de crédito

Quando uma devolução é aceite pode ser enviada uma nota de crédito, como referido anteriormente. Na Farmácia Sant’Ana as notas de crédito são regularizadas mensalmente. À semelhança do que acontece com as faturas, a Alliance Healthcare envia

estes documentos em duplicado, sendo que o original segue para contabilidade e o duplicado deve seguir para o armazenista carimbado e rubricado conforme foi verificado por parte da farmácia, sempre que haja dedução de IVA na fatura. Este duplicado é ainda fotocopiado para que um exemplar permaneça na farmácia. Com o armazenista Plural, as notas de crédito seguem junto com os resumos de faturas e depois de regularizadas deve ser enviada uma declaração assinada pela diretora técnica conforme foram regularizadas.

O procedimento de regularização é feito no Sifarma, no menu “Encomendas” onde devemos selecionar “Regularização de Devoluções”.

Quebras

As quebras permitem a retirada de produtos do stock da farmácia e são feitas quando estes devem seguir para destruição ou quando há necessidade do seu uso a nível interno. Durante a pandemia COVID-19 houve a constante necessidade de fazer quebras de equipamentos de proteção individual como máscaras cirúrgicas e álcool.

As quebras são realizadas no Sifarma, por um farmacêutico, no qual se devem identificar os códigos dos produtos e a quantidade de unidades para quebra. De seguida, aprova-se e imprime-se a listagem em duplicado. O original deve seguir para a contabilidade e o duplicado deve ser guardado na farmácia para balanços futuros.

A Farmácia Sant’Ana está registada na Agência Portuguesa do Ambiente como produtora de resíduos químicos e biológicos, cujo tratamento está normalmente a cargo de duas empresas: a Ambimed e a Cannon Hygiene.

Inicialmente devem ser enviadas para uma das empresas acima mencionadas três listas com a descrição dos produtos pressurizados, matérias-primas ou medicamentos para destruição. Posteriormente, deve ser enviada às finanças a informação da empresa que fará a recolha, a data e hora da mesma bem como o nome e número de identificação fiscal de quem irá assistir e ainda quando e onde será realizada a destruição.

Gestão de reservas

Na farmácia Sant’Ana as reservas de produtos são feitas no novo módulo de atendimento do Sifarma através do ícone “Encomendas” no cartão correspondente ao produto que se pretende encomendar. Aqui devem ser preenchidos os campos respetivos ao nome e contato telefónico, e selecionado o armazenista ao qual se vai fazer a encomenda, definindo o número de unidades. O utente pode escolher se pretende que a reserva fique imediatamente faturada, ou seja, o utente paga no imediato, ou não faturada, o utente

paga apenas no ato da dispensa do produto. Posto isto, e depois de terminar o atendimento são emitidos 2 talões relativos à reserva, um para o utente que depois o deve apresentar quando pretender levantar o produto, e outro para a farmácia. Este último é guardado numa pasta de arquivo, organizada por ordem alfabética do nome do utente que efetuou a reserva e só deve ser destruído quando o produto for dispensado.

Existe na zona de aprovisionamento um documento onde se faz o registo de todas as encomendas instantâneas que vão sendo feitas ao longo do dia, para um melhor controlo dos produtos que estão reservados para utentes e os que são destinados ao stock da farmácia. Nele devem estar a assinatura do operador que fez a encomenda, a data e hora em que esta foi feita, o nome e o código nacional de produto (CNP) do(s) produto(s) reservado(s), o armazenista para o qual foi pedido o produto, o tipo/número da encomenda (ex. via telefónica ou instantânea), a data prevista de entrega, a quantidade pedida e se é para stock ou reserva. Existe ainda uma outra parte destinada ao preenchimento por parte de quem faz a receção, onde deve ser indicada a quantidade rececionada, a data e hora da receção e por fim a rúbrica do operador.

Contagens físicas

As contagens físicas são procedimentos que se fazem no sentido verificar se os stocks estão corretos. Na Farmácia Sant'Ana existem contagens físicas gerais, que se vão fazendo ao longo do tempo de forma a serem verificados os stocks de todos os produtos de forma aleatorizada e as contagens de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes que são feitas todas as segundas-feiras por serem medicamentos que carecem de um maior controlo. Normalmente as contagens são feitas com recurso a um scanner que recolhe as existências que são depois transferidas para o computador e confrontadas com a informação que consta no *software*. No final é impressa uma listagem de diferenças na qual idealmente não devem constar produtos, que deve ser rubricada e posteriormente arquivada em dossier destinado ao efeito.

À parte disto, existe um documento no computador da zona de aprovisionamento onde devem ser anotados os medicamentos ou PSBE sempre que se verifique algum erro de stock para futura contagem física.

Controlo das validades

Aquando da receção de encomendas é confirmada a data de validade de todos os produtos. Na Farmácia Sant'Ana é usado um sistema de sinalização de produtos cujo prazo de validade termina no ano corrente, através do uso de elásticos a envolver as embalagens. Para os produtos que estão expostos ao público, por uma razão mais

estética, esse sistema foi substituído por um ficheiro Excel onde devem ser preenchidos os campos correspondentes à identificação do produto através do nome, CNP, bem como a data em que o mesmo expira.

Quando algum dos produtos a rececionar apresenta validade inferior a 3 meses é imediatamente posto de lado para devolução ao armazenista por “prazo de validade curto”.

Para controlo dos produtos que já se encontram em stock é emitida mensalmente uma listagem de controlo de validades de todos os medicamentos e produtos de saúde. Os colaboradores responsáveis por esta tarefa devem então verificar se todos os medicamentos apresentam validade igual ou superior à indicada no programa e se a rotação de produtos está a ser feita corretamente, ou seja, se os produtos com prazo de validade mais curto se encontram para escoamento em primeiro lugar.

Depois de recolhidos os prazos de validade de todos os produtos os mesmo devem ser atualizados no sistema.

Bimensalmente é feito um controlo de validades final em que os produtos cujo prazo de validade termina no máximo, em 3 meses, são segregados dos restantes para posterior devolução ou quebra.

Controlo das temperaturas e humidade

As temperaturas na farmácia têm de estar controladas para boa conservação dos medicamentos. A temperatura máxima permitida numa farmácia não deve exceder os 25°C e a humidade deve manter-se abaixo dos 65%. No frigorífico o intervalo de temperaturas permitido é entre 2°C a 8°C.

Para fazer este controlo existem quatro sondas que registam a temperatura, no frigorífico, na zona de aprovisionamento, na zona de atendimento e no armazém, como referido anteriormente.

Estes são consultados para verificar se as temperaturas se encontram nos intervalos indicados ao longo do dia. Para além deste controlo diário, é realizada todas as segundas-feiras uma análise mais rigorosa e global do panorama semanal. Estes dados são impressos e analisados pelo farmacêutico responsável por este controlo e posteriormente rubricados pelo mesmo e arquivados no dossier “Termohigrómetros”. Caso se verifique alguma irregularidade nos valores essa deve ser justificada e indicadas as medidas que foram tomadas perante essa situação.

Caso os medicamentos tenham estado em condições diferentes das acima descritas que possam pôr em causa a sua integridade, estes devem ser segregados e deve contactar-se o laboratório sobre como proceder.

Receituário

Aquando da dispensa de medicamentos e outros produtos comparticipados o valor da comparticipação é adiantado ao utente, sendo que mensalmente se faz o processamento do receituário para que esse dinheiro seja devolvido por parte das entidades responsáveis por essa comparticipação. Este é um processo que, dependendo da sua eficiência, tem um grande impacto na gestão da farmácia dado que grande parte das receitas é referente ao valor das comparticipações.

Modelos de receitas em vigor

Atualmente existem 3 tipos de receita em vigor: a manual, a informatizada e a receita sem papel.

A receita manual é uma receita em papel, tamanho A5, manuscrita pelo médico prescriptor. Visto que esta é uma via excecional, estando restrita a apenas um número limitado de situações, segundo o artigo nº 8 da Portaria nº. 224/2015 deve estar assinalada a razão que obrigou o médico a fazer uma prescrição destas, entre as quais estão falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescriptor, prescrição ao domicílio e outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês (33). Devem também estar presentes o nome e o número de beneficiário do utente, a entidade responsável, o regime de comparticipação (normal ou especial), a assinatura e vinheta do médico prescriptor, a vinheta do local da prescrição, caso seja aplicável e a data da prescrição. Esta última vinheta pode ser de cor azul quando se trata de um regime normal de comparticipação ou verde quando se trata de um regime especial.

Existe uma restrição quanto ao número de embalagens que podem ser prescritos, até 4 caso sejam produtos diferentes ou 2 por produto. No caso de unidoses podem ser prescritas 4 embalagens do mesmo produto, segundo a Portaria nº. 137-A/2012 (34).

É necessário ter em atenção que no caso destas receitas há algumas especificidades, para além das descritas acima, que devem ser verificadas. Não podem existir rasuras nem caligrafias distintas, tudo deve ser preenchido com a mesma cor de esferográfica e não

podem estar escritas a lápis. Este tipo de receitas tem apenas validade de 30 dias, não podendo desta forma ter o carácter de renovável (35).

A receita informatizada é também ela materializada, no entanto apresenta-se em tamanho A4 e pode ou não ter códigos de dispensa eletrónica na Guia de Tratamento do utente. Diferem das manuais pelo facto não serem manuscritas mas sim redigida em computador, e a validade poder ir até aos 6 meses, no caso de ser renovável (35). Caso apresente os códigos de dispensa a validação eletrónica sobrepõe-se à validação em papel, caso não apresente deve ser feita uma verificação à semelhança das receitas manuais.

Na receita desmaterializada como o próprio nome indica o único documento que pode ser emitido em papel é a guia de tratamento do utente (36). Para a dispensa deste tipo de receita é necessário o número da receita e os códigos de acesso e dispensa ou a apresentação do cartão do cidadão, sendo que neste caso o utente deve também fornecer os códigos acima referidos (35). Cada linha de prescrição pode conter um máximo de 2 embalagens de medicamentos destinados a tratamentos de curta ou média duração, com uma validade de 60 dias seguidos, contada a partir da data da sua emissão ou 6 embalagens, no caso de medicamentos destinados a tratamentos de longa duração com uma validade de 6 meses, contada também a partir da data da sua emissão (35).

A prescrição dos medicamentos deve ser feita pela denominação comum internacional (DCI) dos mesmos, indicando também a forma farmacêutica, a dosagem e a apresentação. Também pode ocorrer prescrição por nome comercial em casos que não haja medicamentos genéricos similares no mercado, cujos genéricos não são comparticipados ou outros casos excecionais (35).

Relativamente aos casos excecionais acima mencionados, aquando da dispensa o responsável por esta deve fazer a verificação de menção à justificação técnica do prescriptor. Existem 3 exceções aceitáveis, de menção obrigatória na receita (35):

- Exceção a) – “Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação fornecida pelo INFARMED, I.P.”. As substâncias abrangidas por esta exceção são a ciclosporina, a levotiroxina sódica e o tacrolímus.
 - Exceção b) – “Reação adversa prévia”.
- No caso destas duas exceções o utente não pode exercer direito de opção.
- Exceção c) – “Continuidade de tratamento superior a 28 dias”.

Quando se trata de uma receita manual ou informatizada é necessário imprimir o verso da receita que o utente deve assinar, conforme a medicação foi dispensada e exerceu ou não direito de opção. O verso da receita é um documento de faturação no qual devem constar a identificação da farmácia e do diretor técnico; código do operador; código DATAMATRIX; data da dispensa; código do organismo; número do lote e série da receita; códigos de barra, nome, quantidade dispensada, PVP de cada medicamento e os respetivos valores das quantias paga pelo utente e ao encargo do organismo responsável pela participação.

Aquando da dispensa deve ser feita a validação da mesma por parte do farmacêutico, que deve verificar todos os aspetos acima referidos, havendo uma posterior reverificação aquando da organização do receituário.

Na farmácia Sant'Ana todas as receitas manuais e informatizadas, depois de dispensadas são guardadas num dos balcões, num tabuleiro específico para estas. Ao longo do dia um colaborador diferente do que fez a dispensa verifica as receitas e os versos, conferindo se a medicação dispensada corresponde ao prescrito e se está assinado pelo utente, carimbando o verso e escrevendo a data, guardando-a depois numa zona destinada ao efeito, atrás do balcão. Posteriormente um farmacêutico verifica novamente a receita e rubrica, guardando-a no arquivo específico na zona de aprovisionamento, onde as receitas estão separadas de acordo com o organismo a que pertencem.

Regimes de participação

Alguns medicamentos, se prescritos em receita médica de modelo em vigor do SNS, podem ser participados, ou seja, o utente paga apenas uma parte do preço do medicamento, ficando outra a cargo do SNS ou de outros subsistemas públicos de saúde. Essa percentagem depende do escalão em que determinado grupo e subgrupo Farmacoterapêutico se encontra, havendo assim 4 escalões (37):

- A - Participação corresponde a 90% do PVP do medicamento.
- B - Participação corresponde a 69% do PVP do medicamento.
- C - Participação corresponde a 37% do PVP do medicamento.
- D - Participação corresponde a 15% do PVP do medicamento.

Para além deste regime geral existem regimes excecionais de participação para determinados grupos de utentes ou para determinadas patologias/indicações terapêuticas.

Na Farmácia Sant'Ana existe um regime excecional que aparece muito frequentemente. Este regime é o dos pensionistas e futuros pensionistas que, até 1984, descontaram para

o Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios. Sendo a Covilhã uma cidade de referência histórica para este setor é compreensível o grande número de pensionistas que usufruem deste regime de comparticipação, que corresponde na maioria dos casos a 100% do valor do medicamento (38).

Faturação

As receitas que vão sendo dispensadas ao longo do mês vão integrando lotes de acordo com o tipo de receita e os planos de comparticipação. No final do mês esses lotes devem ser conferidos e encerrados enviando às entidades as informações necessárias relativas aos mesmos.

Como já foi exposto anteriormente, todas as receitas, exceto as sem papel, sofrem um processo de tripla verificação.

No final do mês, é impressa uma lista dos planos em movimento e verifica-se se o receituário está de encontro com o que vem descrito na lista e organizam-se as receitas por ordem crescente de número e lote e é novamente verificado se todos os requisitos estão conformes.

São depois emitidos os verbetes relativos a cada organismo, nos quais vêm descritas as informações relativas a cada receita que constitui um determinado lote. Este deve ser carimbado e colocado a envolver as receitas do lote correspondente. Posteriormente são emitidos os resumos de lotes, que apresentam a informação relativa a cada lote e deve envolver os verbetes com as receitas. Seguidamente procede-se à emissão da fatura e guia de fatura. Alguns organismos já não solicitam o envio das faturas, no entanto são sempre impressos e arquivados na farmácia, já as guias de fatura devem seguir com o restante receituário para o centro de conferência.

Valormed

Junto a um dos balcões existe um contentor da Valormed onde os utentes podem deixar a medicação que já não usam ou se encontra fora de prazo. Não é necessário tirar senha nem esperar na fila, basta solicitar a um dos colaboradores da farmácia que pretende deixar as suas embalagens vazias e este irá dirigir o utente ao contentor. São aceites embalagens ou resíduos destas com ou sem restos de medicamentos de uso humano ou animal vendidos em farmácias e parafarmácias. Nunca devem ser introduzidos no contentor agulhas ou seringas, termómetros de mercúrio, aparelho eléctricos ou electrónicos, materiais de penso e cirúrgicos, radiografias entre outros e, desta forma o

colaborador tem sempre o cuidado de questionar os utentes sobre a existência de algum destes elementos antes de colocar os produtos no contentor (39).

Quando o contentor está cheio é retirado e trocado por outro. Devemos registar no Sifarma a saída do contentor escolhendo qual o armazenista que faz a recolha, no caso da Farmácia Sant'Ana é a Alliance Healthcare. No final é emitido um talão que deve ser anexado ao contentor e rubricado pelo farmacêutico e pelo armazenista.

Durante o meu estágio pude notar uma boa adesão por parte dos utentes, que trazem regularmente as suas embalagens vazias e ou medicamentos fora de prazo.

Serviços farmacêuticos

Segundo o ponto 1 do artigo n.º 2 da Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, alterado pela Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril, os serviços que podem ser prestados num farmácia são (40,41):

- a) Apoio domiciliário;
- b) Administração de primeiros socorros;
- c) Administração de medicamentos;
- d) Utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica;
- e) Administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação;
- f) Programas de cuidados farmacêuticos;
- g) Consultas de nutrição;
- h) Programas de adesão à terapêutica, de reconciliação da terapêutica e de preparação individualizada de medicamentos, assim como programas de educação sobre a utilização de dispositivos médicos;
- i) Realização de testes rápidos para o rastreio de algumas infeções virais (testes *'point of care'*), incluindo o aconselhamento pré e pós-teste e a orientação para as instituições hospitalares dos casos reativos, de acordo com as redes de referência hospitalar aprovadas e os procedimentos estabelecidos pelas entidades do Ministério da Saúde com competência na matéria;
- j) Serviços simples de enfermagem, nomeadamente tratamento de feridas e cuidados a doentes ostomizados;
- k) Cuidados de nível I na prevenção e tratamento do pé diabético, de acordo com as orientações estabelecidas pela Direção-Geral da Saúde.

De acordo com o ponto 2 do mesmo artigo, a farmácia pode ainda realizar campanhas e promover programas sobre literacia em saúde, prevenção da doença e de promoção de hábitos de vida saudáveis.

Na farmácia Sant'Ana existe uma tabela de acesso ao público com todos os serviços prestados e respetivo custo. Nessa tabela consta a medição de parâmetros bioquímicos tais como glicémia capilar, colesterol total e teste de gravidez. Constatam também alguns serviços de enfermagem tais como administração de injetáveis via intramuscular e vacinas que não constem no Plano Nacional de Vacinação e a mudança de pensos.

Como se faz administração de injetáveis na Farmácia Sant'Ana, é necessário que o GAP reúna um conjunto de condições descritas na deliberação n.º 139/CD/2010. Nesta está descrito que deve estar presente uma marquesa ou cadeira reclinável até à posição horizontal; um armário ou outra estrutura para arrumação do material necessário; superfície de trabalho que permita a manipulação do injetável; contentores para recolha de material cortante e contaminado; contentor com tampa e pedal para lixo comum; desinfetante de mãos e de superfície, álcool a 70º, compressas, luvas e pensos rápidos. É também necessário garantir os meios de suporte básico de vida em caso de reação anafilática pelo que deve existir adrenalina a 1mg/ml; oxigénio com debitómetro a 15l/min; ressuscitadores auto-insufláveis com reservatório de vários tamanhos e respectivas máscaras faciais; mini-nebulizador com máscara e tubo, de uso único; soro fisiológico para administração intra-venosa; salbutamol em solução respiratória; hidrocortisona e prednisolona injectáveis; esfigmomanómetro normal e estetoscópio (42).

Semanalmente, decorrem consultas de nutrição e enfermagem com a Dra. Adriana e a Enf. Maria José respetivamente. Durante o meu estágio todos estes serviços acima citados foram suspensos temporariamente tendo em conta o panorama de pandemia e retomados em meados de maio com as devidas precauções sendo delineado um novo protocolo de prestação de serviços.

Linha 1400

A ANF criou a linha gratuita 1400 com o objetivo de facilitar o acesso ao medicamento, especialmente a pessoas que, pela sua condição de saúde e/ou idade, devam evitar ao máximo sair de casa por risco de infecção pelo vírus SARS-CoV-19. Esta linha, que funciona 24 horas por dia, permite aos utentes encomendar os seus medicamentos ou quaisquer produtos de saúde com entrega dos mesmos ao domicílio ou ainda agendar visitas às farmácias (43).

Durante o período de pandemia os regimes de Serviço de Disponibilidade sofreram alteração, deixando as farmácias de estar de portas abertas. Desde meados de maio de 2020 foi implementado na Farmácia Sant'Ana um novo regime em que a farmácia passou a ter na porta, em substituição do mapa de turnos, um cartaz com o contato para o qual devem ligar (1400) caso tenham receitas que necessitem de levantar do próprio dia ou do dia anterior. Os utentes são depois direcionados para a farmácia do concelho onde poderão levantar a sua medicação.

Dispensa de Medicamentos Hospitalares (Operação Luz Verde)

Durante a pandemia COVID-19, mais especificamente após decretado o estado de emergência, houve a necessidade de tomar algumas medidas de forma a diminuir ao indispensável os contatos entre pessoas e as deslocções. Desta forma, no contexto de acesso dos utentes à sua terapêutica, foi publicado o Despacho n.º 4270-C/2020, que possibilitou o acesso a medicamentos dispensados por farmácia hospitalar em regime de ambulatório através da dispensa em farmácia comunitária ou da entrega ao domicílio, denominado de Operação Luz Verde (44).

Mais tarde, após terem cessado os efeitos do estado de emergência, mas com a perceção da importância que esta medida teve e continua a ter foi publicado o Despacho n.º 5315/2020, que determina a continuação deste serviço por tempo indeterminado enquanto se justifique perante a situação epidemiológica do país (45).

A Operação Luz verde surge da colaboração entre hospital, farmácia comunitária e a linha de apoio ao farmacêutico (LAF), que faz a articulação entre os dois (46).

O utente pode solicitar este serviço diretamente ao hospital, ou através de associações de doentes, da sua farmácia de preferência ou da Linha 1400. Quem depois assegura a validação da terapêutica e a autorização do hospital é a LAF, que envia posteriormente uma notificação à farmácia que o utente definiu para a dispensa do medicamento. Depois de notificada esta receberá o *kit* contendo a medicação e as informações relativas ao ato de dispensa (47).

Após receção do medicamento a farmácia deve informar o utente de que o seu medicamento já se encontra disponível para dispensa. Para apoiar o ato de dispensa destes medicamentos foi criada uma *One Point Lesson* no Manual de Eficiência Operacional.

Visto que o medicamento nunca chega a fazer parte do stock da farmácia, a sua dispensa faz-se de forma distinta.

Acede-se à ficha de acompanhamento do utente e no separador “Histórico” seleciona-se a opção “Declarar produto” que abrirá um componente onde deve ser descrito qual o medicamento e a quantidade dispensada. A dispensa é feita à dose unitária, ou seja, é enviado um determinado número de unidades (ex. comprimidos) de um medicamento e o farmacêutico deve confirmar a totalidade das unidades quando faz a dispensa. Como o programa está predefinido para dispensa por embalagens, deve escrever-se nas observações da ficha de utente as unidades dispensadas do medicamento. No final deve-se fazer notificação à LAF e/ou ao hospital conforme foi feita a dispensa.

Todo o processo desde a receção de notificação à entrega do medicamento é também registado num caderno onde é indicada a identificação do utente, as datas dos procedimentos e o operador responsável, sendo assinado pela diretora técnica no final. À parte deste existe ainda uma pasta de arquivo onde são guardados todos os documentos relativos a estas dispensas.

Em maio a Operação Luz Verde contava já com mais de 3000 atos de dispensa permitindo a doentes pertencentes a grupos de risco tais como doentes oncológicos, um acesso facilitado à sua terapêutica.

Durante o meu estágio pude assistir à dispensa de alguns medicamentos no âmbito deste programa e verificar a sua importância para os utentes.

Projeto Kaizen

O projeto Kaizen rege-se por uma filosofia de melhoria contínua, de origem japonesa. O objetivo deste projeto é permitir um bom desenvolvimento da farmácia há medida que se vão identificando e corrigindo problemas com o envolvimento ativo de toda a equipa.

Existem 5 princípios base em que assenta esta metodologia (48):

- Criação de valor para o utente;
- Eliminação de desperdício;
- Deslocação ao “terreno”;
- Organização e envolvimento da equipa;
- Gestão visual e transparente do processo.

Durante o meu estágio pude assistir aos primeiros passos para a implementação do Projeto Kaizen na Farmácia Sant’Ana.

Conclusões

O estágio curricular em farmácia comunitária é fundamental para encerrar o ciclo de estudos de cinco anos permitindo-nos aplicar os muitos conhecimentos que vamos adquirindo ao longo do nosso percurso acadêmico, aprender coisas novas e contatar com a realidade da profissão farmacêutica nesta vertente de elevada proximidade com os utentes.

Durante o estágio apercebi-me da importância de haver uma boa capacidade de adaptação, pois cada utente e cada atendimento é diferente, com particularidades próprias, e a forma como comunicamos é tão importante quanto a mensagem que queremos transmitir.

Foi também durante o estágio que constatei, de forma muito feliz, a verdadeira importância do farmacêutico na comunidade, a proximidade que existe com os utentes e a confiança que é depositada em nós, o que é muito gratificante. Com esta confiança vem também a responsabilidade de nos mantermos sempre atualizados a nível técnico-científico de modo a correspondermos da melhor forma às expectativas dos utentes.

Apesar do meu estágio ter sido marcado por períodos mais conturbados devido à Pandemia da COVID-19, que me obrigou inclusivamente a interromper o mesmo por um determinado período, sinto que as adversidades também foram uma ótima oportunidade de aprendizagem e toda a equipa da Farmácia Sant'Ana foi um ótimo exemplo de resiliência, visando sempre o bem-estar e segurança dos seus utentes.

Todas as experiências vivenciadas contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal e fico grata a toda a equipa da Farmácia Sant'Ana por todas as ferramentas e conhecimentos que me transmitiram e que contribuíram para a definição da minha personalidade e conduta enquanto profissional de saúde.

Bibliografia

1. Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. A Farmácia Comunitária. [citado a 3 de abril de 2020]. Disponível em, <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>.
2. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Farmácias. Enquadramento geral da atividade farmacêutica. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED IP.
3. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Farmácias. Enquadramento geral da atividade farmacêutica. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED IP.
4. Revista Saúde [Internet]. Rede de farmácias. [citado a 4 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.revistasauda.pt/Conheca-nos/Pages/default.aspx>.
5. APEF: Associação Portuguesa de Estudantes de Farmácia [Internet] Associação Nacional de Farmácias. [citado 3 de abril 2020]. Disponível em: <http://apef.pt/associacao-nacional-de-farmacias-posp/>.
6. Farmácias Portuguesas [Internet] Como funciona o cartão Saúde?. [citado a 5 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona>.
7. Grupo maisfarmácia [Internet]. Sobre. [citado a 6 de junho de 2020]. Disponível em <https://www.maisfarmacia.org/sobre>.
8. Grupo maisfarmácia [Internet]. Início. [acedido a 6 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.maisfarmacia.org/>.
9. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Diário da República, n.º 145/2014, Série II.
10. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. Diário da República, n.º 303/2004, Série II
11. Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. Regulamentos Internos da Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. [citado a 3 de maio]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
12. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3ª Edição, Conselho Nacional de Qualidade, 2009.
13. INFARMED IP [Internet]. Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos. [acedido a 4 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam>
14. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I.

15. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. Diário da República n.º 154/2007, Série II.
16. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A.
17. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Diário da República n.º 115/2009, Série I.
18. INFARMED IP. [Internet]. Dispositivos médicos. Classificação e fronteiras [acessado a 10 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras>
19. Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de setembro. Diário da República n.º 222/1998, Série I-A,
20. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Diário da República n.º 118/2010, Série I.
21. DGS: Direção Geral de Saúde [Internet]. Alimentos destinados a uma alimentação especial. [citado a 10 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/comparticipacao-de-produtos-dieteticos.aspx>.
22. Despacho n.º 14 319/2005, de 2 de junho. Diário da República n.º 123/2005, Série II.
23. Despacho n.º 25 822/2005, de 29 de junho. Diário da República n.º 239/2005, Série II.
24. Despacho n.º 4326/2008, de 15 de dezembro. Diário da República n.º 239/2005, Série II.
25. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Diário da República n.º 147/2003, Série I-A.
26. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. Diário da República n.º 145/2008, Série I.
27. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro. Diário da República n.º 209/2009, Série I.
28. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A.
29. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B.
30. Barbosa, C. M. (2005). Formulário Galénico Português – 1ª Adenda
31. Ordem dos farmacêuticos [Internet]. Documentos. Plano de contingência COVID-19 Farmácia. [citado a 15 de março de 2020]. Disponível em:

- https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/plano_de_contingencia_da_farmacia_para_o_covid_19_5774390585e6ofd3b28fbc.pdf
32. Portaria n.º 796/2004, de 1 de julho. Diário da República n.º 153/2004, Série I-B.
 33. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Diário da República n.º 144/2015, Série I.
 34. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Diário da República n.º 92/2012, 1.º Suplemento, Série I.
 35. INFARMED IP. [Internet] “Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde”, versão 6.0.
 36. Despacho n.º 13260-A/2016, de 4 de novembro 2016. Diário da República n.º 212/2016, 1.º Suplemento, Série II.
 37. Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho. Diário da República n.º 125/2015, 1.º Suplemento, Série I.
 38. Portaria n.º 287/2016, de 10 de novembro. Diário da República n.º 216/2016, Série I.
 39. VALORMED IP. [Internet]. Embalagens e medicamentos fora de uso no sítio certo, transformam o ambiente. [citado a 23 de abril de 2020]. Disponível em: <http://valormed.pt/article/view/317>.
 40. Portaria n.º 1497/2007, de 2 de novembro. Diário da República n.º 211/2007, Série I.
 41. Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. Diário da República n.º 69/2018, Série I.
 42. Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro.
 43. Revista Saúde [Internet]. Sala de Imprensa. Comunicados. FARMÁCIA? LIGUE 1400. [acedido a 27 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.revistasauda.pt/SiteCollectionDocuments/comunicados/Farm%C3%A1cia%20-%20Ligue%201400.pdf>.
 44. Despacho n.º 4270-C/2020. Diário da República n.º 69/2020, 3.º Suplemento, Série II.
 45. Despacho n.º 5315/2020. Diário da República n.º 89/2020, Série II.
 46. Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. Operação Luz Verde chegou a mais de oito mil doentes. [acedido a 16 de junho]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/operacao-luz-verde-chegou-a-mais-de-oito-mil-doentes/>.
 47. Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. Questões frequentes sobre a entrega de medicamentos hospitalares. [acedido a 16 de junho]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/questoes-frequentes-sobre-a-entrega-de-medicamentos-hospitalares/>.

48. Kaizen Institute [Internet]. A essência do KAIZEN. [acesso a 20 de junho].
Disponível em: https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen.html#core_kaizen.

Apêndices

Resultados suplementares respeitantes ao trabalho de investigação “Desenvolvimento de microemulsões de fenitoína e fosfenitoína.

Tabela S 1. Resultados das formulações da série 1 preparadas com água ultrapura na fase aquosa

<i>Formulação</i>	<i>Proporção</i>	<i>Z-Ave</i>	<i>PDI</i>	<i>Distribuição em número</i>
1.01	50:50	167	0,281	88,9
	10:90	NA	0,376	7,22
1.02	50:50	14,9	0,267	7,70
	10:90	NA	0,397	1,17
1.03	50:50	13,5	0,174	8,25
	10:90	12,8	0,422	6,79
1.04	50:50	261	0,338	90,3
	10:90	NA	0,281	8,27
1.05	50:50	372	0,414	182
	10:90	NA	0,245	9,77
1.06	50:50	NA	0,594	37,8
	10:90	NA	0,479	8,00
1.07	50:50	198	0,328	64,8
	10:90	NA	0,504	8,68
1.08	50:50	252	0,596	72,76
	10:90	214	0,452	49,5
1.09	50:50	127	0,461	20,6
	10:90	NA	0,54	12,1
1.10	50:50	53,1	0,188	20,0
	10:90	NA	0,562	12,6
1.11	50:50	81,7	0,268	32,9
	10:90	36,81	0,073	26,5
1.12	50:50	NA	0,873	29,5
	10:90	NA	0,975	37,0
1.13	50:50	NA	0,331	NA
	10:90	NA	0,798	125
1.14	50:50	71,2	0,435	16,4
	10:90	26,52	0,125	17,5

Tabela S 2. Resultados das formulações da série 2 preparadas com água ultrapura na fase aquosa.

<i>Formulação</i>	<i>Proporção</i>	<i>Z-Ave</i>	<i>PDI</i>	<i>Distribuição em número</i>
2.01	50:50	202	0,190	168
	10:90	NA	0,271	8,78
2.02	50:50	67,2	0,430	10,6
	10:90	NA	0,963	NA
2.03	50:50	NA	0,513	9,34
	10:90	NA	0,848	NA
2.04	50:50	NA	0,525	16,6
	10:90	NA	0,25	7,00
2.05	50:50	83,4	0,304	47,3
	10:90	11,6	0,286	7,07
2.06	50:50	164	0,508	53,2
	10:90	148	0,287	83,38
2.07	50:50	NA	0,667	58,5
	10:90	NA	0,573	NA
2.08	50:50	NA	0,784	45,48
	10:90	NA	0,791	83,22
2.09	50:50	NA	0,720	72,8
	10:90	NA	0,812	NA
2.10	50:50	NA	0,966	56,3
	10:90	NA	0,623	54,1
2.11	50:50	NA	0,967	101
	10:90	NA	0,898	99,1
2.12	50:50	NA	0,850	29,3
	10:90	NA	0,627	73,2
2.13	50:50	NA	0,579	12,3
	10:90	NA	0,537	13,0
2.14	50:50	139	0,446	17,7
	10:90	84,34	0,631	18,1
2.15	50:50	136,1	0,392	17,7
	10:90	NA	0,304	23,5
2.16	50:50	156	0,344	28,6
	10:90	118	0,382	19,4
2.17	50:50	165	0,484	38,1
	10:90	NA	0,517	17,5
2.18	50:50	NA	0,679	46,1
	10:90	166,3	0,178	102
2.19	50:50	186	0,181	87,4
	10:90	121,4	0,254	52,9

Anexos

Anexo 1. Medicamentos manipulados comparticipados pelo SNS.

Circular n.º 0054-2020

Lisboa, 24 de Fevereiro de 2020

Assunto: Medicamentos manipulados comparticipados pelo SNS - Codificação e alterações à dispensa

Exmo. Associado,

Informamos que a partir de 26 de Fevereiro, os medicamentos manipulados comparticipados pelo SNS apenas serão aceites para conferência pelo Centro de Controlo e Monitorização do SNS (CCM-SNS), se dispensados através dos respectivos códigos oficiais, atribuídos pelo Infarmed.

Tendo por base o Despacho n.º 18694/2010 foram codificados, pelo Infarmed, 168 medicamentos manipulados, passíveis de comparticipação pelo SNS. Estes medicamentos encontram-se disponíveis no Sifarma, para selecção no atendimento, à semelhança dos restantes medicamentos. A lista de manipulados comparticipados pode ser consultada em permanência no ANFOnline.

No que se refere ao processo de prescrição e dispensa, a farmácia deve ter em consideração os seguintes aspectos:

- Independentemente do tipo de receita em causa, os medicamentos manipulados, comparticipados pelo SNS, têm a partir de 26/02 de ser dispensados através do respectivo código oficial;
- Receitas manuais - os manipulados podem continuar a ser dispensados, com comparticipação, no plano 47 - S.N.S. - Manipulados-RG/P/TM através dos códigos oficiais, desde que prescritos isoladamente;
- Receitas Médicas Electrónicas (RME)
 - Prescritas a partir de 26/02 - apenas podem ser dispensadas, com comparticipação, caso os manipulados tenham sido prescritos através do respectivo código oficial;
 - Prescritas antes de 26/02 - mesmo que os manipulados tenham sido prescritos em campo de texto livre, podem ser dispensadas, com comparticipação, até ao final da validade através dos códigos oficiais. Para o efeito, a dispensa deve ser efectuada no plano 47 - S.N.S. - Manipulados-RG/P/TM;
- Receitas Sem Papel (RSP) - a dispensa de manipulados passa a ser possível por esta via (electrónica). No entanto, apenas são passíveis de dispensa com comparticipação os manipulados prescritos através do respectivo código oficial;
- O código Sifarma 7750000 ("Manipulado Manip"), a partir do dia 26/02, apenas pode ser utilizado para dispensa de manipulados não codificados pelo Infarmed e/ou prescritos em campo de texto livre e, consequentemente, não comparticipados pelo SNS.



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

Os serviços da ANF mantêm-se disponíveis para qualquer esclarecimento adicional.

Com os melhores cumprimentos,

A DIRECÇÃO



24/06/2020

Circular n.º 08/20

Cooprophar

ter, 23/06/2020 12:24



Circular
N.º 08/20

Data 23/06/2020

Assunto Recolha de Medicamentos

Produtos Alvo

Eutirox, 25 µg, 60 comprimidos, n.º de registo 3736089 – embalagens da fórmula antiga
Eutirox, 100 µg, 60 comprimidos, n.º de registo 3744588 – embalagens da fórmula antiga
Eutirox, 150 µg, 60 comprimidos, n.º de registo 3746385 – embalagens da fórmula antiga
Eutirox, 200 µg, 60 comprimidos, n.º de registo 3748183 – embalagens da fórmula antiga
As embalagens da nova fórmula do medicamento Eutirox apresentam, entre outras alterações da cartanagem, a menção “Fórmula modificada”.

Entidade Notificadora

Merck, S.A.

Ocorrências de Origem

Este processo de recolha tem como motivo o lançamento da nova fórmula do medicamento Eutirox.

Procedimento

Efetuar a devolução individualizada de todas as unidades que possuam em stock das embalagens antigas dos seguintes medicamentos:

- Eutirox, 25 µg, 60 comprimidos, n.º de registo 3736089;
- Eutirox, 100 µg, 60 comprimidos, n.º de registo 3744588;
- Eutirox, 150 µg, 60 comprimidos, n.º de registo 3746385;
- Eutirox, 200 µg, 60 comprimidos, n.º de registo 3748183.



COOPROPHAR, Lda - Companhia de Comércio e Indústria Farmacéutica, S.ª - Rua da Saúde, 100 - 1200-002 Lisboa - Portugal - Telefone: 212 200 200 - Fax: 212 200 200 - E-mail: info@cooprophar.pt - www.cooprophar.pt