



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Otimização de formulações termorreversíveis
para administração nasal de carbamazepina
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Joana Giesteira Ferreira

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

Orientador: Prof. Doutora Adriana Oliveira dos Santos
Coorientador: Prof. Doutor Gilberto Lourenço Alves

Covilhã, outubro de 2018

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à minha orientadora, Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos, por todo o apoio e ajuda disponibilizada, assim como pelo carinho, motivação e dedicação. Agradeço ao Prof. Doutor Gilberto Lourenço Alves, meu coorientador, pela sua colaboração e disponibilidade. Agradeço também à Patrícia Pires por toda a ajuda e motivação que me deu no laboratório.

Muito obrigada à Andreia Moreno, Andreia Ribeiro, Beatriz Teles, Margarida Prata, Rita Oliveira e Vânia Ferreira por todos os bons momentos partilhados e por terem tornado esta estadia na Covilhã um pouco mais doce e cheia de memórias. Obrigada ao Rui por ter sido meu confidente e por toda a amizade ao longo destes cinco anos. Agradeço ainda à Lili, por ter sido a minha madrinha emprestada e me ter tirado tantas dúvidas na fase final.

Agradeço à Alexandra e à Catarina por, mesmo longe, continuarem presentes na minha vida e me aturarem há tantos anos. Especial obrigada à Alexandra por todas as traduções gratuitas.

Muito obrigada à equipa da Farmácia Mariadeira por todos os ensinamentos partilhados.

Agradecimento também a toda a equipa do *Complejo Asistencial Universitario de Salamanca* por toda a disponibilidade, simpatia e ensinamentos. Um especial agradecimento à Ana Molinero, Celia, Clara, Lidia e Lucia e aos eternos R1, Diego e Marcos, por me terem integrado no vosso grupo e terem feito esses meses tão felizes.

Agradecimento aos meus pais e ao meu irmão por terem acreditado na minha capacidade ao longo destes anos.

Finalmente, quero agradecer de uma forma geral a todos os que contribuíram, de maneira direta ou indireta, para a concretização deste projeto.

A todos, os meus mais sinceros agradecimentos.

Resumo

O presente relatório foi desenvolvido no âmbito da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, encontrando-se dividido em três capítulos.

O primeiro capítulo descreve a experiência durante o estágio curricular em Farmácia Comunitária, que decorreu entre 22 de janeiro e 6 de abril de 2018, na Farmácia Mariadeira, situada na Póvoa de Varzim sob a orientação do Dr. Jaime Carvalho. O estágio permitiu contactar com diversas atividades desenvolvidas pelo farmacêutico comunitário, tais como, a receção, o armazenamento e a dispensa de medicamentos, entre outras.

No segundo capítulo encontram-se relatadas as várias atividades desenvolvidas durante o estágio curricular em Farmácia Hospitalar, que decorreu de 16 de abril a 20 de junho de 2018 no *Complejo Asistencial Universitario de Salamanca* sob a orientação do Dr. José Germán Sánchez Hernández. Este estágio permitiu contactar com o circuito de distribuição de medicamentos em meio hospitalar e com as áreas de farmacotecnia, farmacocinética clínica, entre outras.

No terceiro capítulo encontra-se descrito o trabalho realizado no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior sob a orientação da Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos e coorientação do Prof. Doutor Gilberto Alves. Foram objetivos deste trabalho caracterizar, quanto à viscosidade, formulações já utilizadas em estudos farmacocinéticos pré-clínicos por Serralheiro *et al.* e desenvolver uma nova formulação otimizada de carbamazepina. Para tal, foram realizados uma série de estudos de *screening* com o objetivo de determinar o impacto de alguns parâmetros na viscosidade da formulação. Nos estudos finais foram preparadas quatro formulações termorreversíveis com Pluronic F-127 a 15% (m/m) e Carbopol 974P a 0,169%, 0,080%, 0,040% ou 0% (m/m). Estas formulações foram avaliadas relativamente à viscosidade, estabilidade física e libertação *in-vitro* de carbamazepina. A formulação com menor percentagem de Carbopol, 0,040%, mostrou ter uma constante cinética de libertação superior às restantes. Todas as formulações originais mostraram ter fraca estabilidade física. Esta estratégia de formulação poderá ser útil para estudos farmacocinéticos futuros com fármacos com características similares à carbamazepina, contudo, não é viável para transposição clínica.

Palavras-chave

Farmácia comunitária; Farmácia hospitalar; Gel termorreverssível; Administração intranasal; Carbamazepina;

Abstract

This report was developed within the curricular unit "Internship" from the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences of the University of Beira Interior and is divided into three chapters.

The first chapter describes the experience during the curricular internship in Community Pharmacy, which took place between January 22 and April 6 of 2018, at the *Mariadeira* Pharmacy, located in *Póvoa de Varzim* under the guidance of Dr. Jaime Carvalho. The internship allowed to contact with several activities developed by the community pharmacist, such as the reception and storage and dispensing of medicines, among others.

The second chapter reports the various activities developed during the curriculum internship in Hospital Pharmacy, which ran from April 16 to June 20 of 2018 at the *Complejo Asistencial Universitario de Salamanca* under the guidance of Dr. José Germán Sánchez Hernández. This intership allowed to contact the distribution circuit of medicines in hospital and the areas of pharmaceutical technology, clinical pharmacokinetics, among others.

The third chapter describes the work carried out in the Health Sciences Research Center of the University of Beira Interior under the supervision of Professor Adriana Oliveira dos Santos and co-supervision of Professor Gilberto Alves. The objective of this study was to characterize the viscosity of formulations already used in preclinical pharmacokinetic studies by Serralheiro *et al.* and to develop a new optimized carbamazepine formulation. For this purpose, a series of screening studies were carried out to determine the impact of some parameters on the viscosity of the formulation. In the final studies, four thermoreversible formulations were prepared with 15% (w/w) Pluronic F-127 and 0.169%, 0.080%, 0.040% or 0% (w/w) Carbopol 974P. These formulations were evaluated with respect to the viscosity, physical stability and *in vitro* release of carbamazepine. The formulation with a lower percentage of Carbopol, 0.040%, had a higher release kinetic constant than the others. All of the novel formulations showed poor physical stability. This formulation strategy may be useful for future pharmacokinetic studies with drugs with carbamazepine-like characteristics, however, it is not feasible for clinical transposition.

Keywords

Community Pharmacy; Hospital Pharmacy; Thermoreversible gels; Intranasal delivery; Carbamazepine;

Índice

Capítulo 1 - Relatório de estágio em farmácia comunitária	1
1. Introdução	1
2. Organização da Farmácia	1
2.1. Localização e horário de funcionamento	1
2.2. Espaço físico	2
2.2.1. Exterior	2
2.2.2. Interior	2
2.2.2.1. Sala de atendimento ao público	2
2.2.2.2. Laboratório.....	2
2.2.2.3. Gabinete da diretora técnica	3
2.2.2.4. Sala de receção de encomendas.....	3
2.2.2.5. Sala de armazenamento	3
2.3. Recursos Humanos.....	3
2.3.1. Funções do diretor técnico	3
2.4. Recursos informáticos.....	4
3. Informação e documentação científica.....	4
4. Medicamentos	5
5. Aprovisionamento e Armazenamento	5
5.1. Critérios de seleção de um fornecedor e de aquisição dos medicamentos e diferentes produtos de saúde	5
5.2. Ficha de produto e ponto de encomenda.....	6
5.3. Projeto “Via Verde do Medicamento”	6
5.4. Receção e conferência de encomendas.....	7
5.5. Marcação de preços e margens legais de comercialização na marcação de preços	8
5.6. Critérios e condições de armazenamento	8
5.7. Prazos de validade.....	9
5.8. Devoluções.....	9
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	10
6.1. Farmacovigilância.....	10
6.2. VALORMED.....	11

7. Dispensa de Medicamentos	11
7.1. Medicamentos sujeitos a receita médica.....	11
7.1.1. Dispensa a partir de receita eletrónica	14
7.1.2. Dispensa a partir de receita manual	14
7.1.3. Dispensa de psicotrópicos.....	15
7.1.3.1. Controlo de receituário	15
7.1.4. Regimes de comparticipação	15
7.2. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica e automedicação.....	16
8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	16
8.1. Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene	17
8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial e produtos dietéticos infantis	17
8.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais.....	17
8.4. Medicamentos de uso veterinário	18
8.5. Dispositivos médicos	18
9. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia	20
9.1. Medição da pressão arterial.....	21
9.2. Administração de injetáveis	21
9.3. Programa de troca de seringas.....	22
10. Preparação de Medicamentos	23
10.1. Preço de venda ao público e comparticipações.....	24
10.2. Manipulados preparados	24
11. Contabilidade e gestão.....	25
11.1. Faturação.....	25
11.1.1. Pagamento de comparticipações do Estado no PVP dos medicamentos dispensados a beneficiários do Serviço Nacional de Saúde.....	25
12. Conclusão	26
13. Bibliografia.....	27
Capítulo 2 - Relatório de estágio em farmácia hospitalar.....	33
1. Introdução	33
2. O farmacêutico hospitalar em Espanha	33
3. O hospital	33
4. O guia farmacoterapêutico	34
4.1. Programa de Intercâmbio terapêutico.....	34

5. Sistema de distribuição de medicamentos	35
5.1. Distribuição individual diária em dose unitária	35
5.1.1. Controlo de qualidade.....	36
5.2. Distribuição por reposição de <i>stocks</i>	37
5.2.1. Reposição dos carros de emergência.....	37
5.3. Circuitos especiais de distribuição	38
5.3.1. Estupefacientes e Psicotrópicos e Benzodiazepinas	38
5.4. Distribuição em regime de ambulatório	39
5.4.1. Atenção farmacêutica	41
6. Farmacotecnia.....	42
6.1. Matérias-primas	43
6.2. Preparação de formulações não estéreis.....	44
6.3. Preparação de formulações estéreis.....	45
6.3.1. Preparação de Citotóxicos Injetáveis	45
6.3.2. Preparação de outras formas farmacêuticas estéreis	46
6.3.2.1. Preparação de colírios.....	46
6.3.2.2. Preparação de Nutrição parentérica.....	47
6.4. Reembalagem de formas farmacêuticas orais sólidas	48
7. Farmacocinética clínica	49
8. Ensaio clínicos.....	50
9. Conclusão	51
10. Bibliografía	52
Capítulo 3 - Otimização de formulações termorreversíveis para administração nasal de carbamazepina	55
1. Introdução.....	55
1.1. Administração de fármacos por via nasal ao sistema nervoso central.....	56
1.2. Interesse no desenvolvimento de formulações nasais de carbamazepina	57
1.3. Geles Termorreversíveis	57
1.3.1. Avaliação reológica	58
2. Objetivos	60
3. Materiais e métodos	60
3.1. Matérias-primas.....	60
3.2. Preparação das formulações.....	60

3.3. Medição da viscosidade	63
3.4. Estudos de libertação	63
3.5. Estabilidade física	65
3.6. Análise estatística.....	65
4. Resultados e discussão.....	67
4.1. Caracterização das formulações publicadas	67
4.2. Estudo dos fatores que influenciam a viscosidade	70
4.2.1. Efeito da neutralização.....	70
4.2.2. Efeito do Carbopol.....	71
4.2.3. Efeito da diluição	72
4.2.4. Efeito dos solventes	73
4.3. Estudo de otimização da formulação de carbamazepina	74
4.3.1. Estudos de viscosidade.....	75
4.3.2. Estudos de libertação	77
4.3.2.1. Validação analítica do método.....	77
4.3.2.2. Quantidade de carbamazepina libertada.....	77
4.3.3. Estabilidade física	79
5. Conclusão	80
6. Bibliografia.....	83
Anexos	87
Anexo I – Fatura	89
Anexo II- Regimes de participações em farmácia comunitária	90
Anexo III - Situações passivas de Automedicação	92
Anexo IV - Documento justificativo da não dispensa de medicamento	94
Anexo V - <i>Poster</i>	95

Lista de Figuras

Figura 1 - Carro transportador dos módulos de dose unitária.	36
Figura 2 - Vale para dispensação de estupefacientes.	38
Figura 3 - Modelo de receita médica.	40
Figura 4 - Impresso de devolução de medicamentos	41
Figura 5 - Reograma representando o comportamento de fluidos (a) newtonianos (b) plásticos (c) pseudoplásticos (d) dilatantes. Adaptado (22)	59
Figura 6 - Curva de regressão não linear do modelo <i>One phase decay</i> do software GraphPad Prism, versão 6.01 (24).	66
Figura 7 - Caracterização da viscosidade das formulações a diferentes velocidades.....	68
Figura 8 - Caracterização da viscosidade das formulações em função da temperatura.....	70
Figura 9 - Caracterização da viscosidade das formulações a diferentes velocidades.....	71
Figura 10 - Caracterização da viscosidade das formulações em função da temperatura.	72
Figura 11 - Caracterização da viscosidade das formulações em função da temperatura.	72
Figura 12 - Caracterização da viscosidade das formulações em função da temperatura.	73
Figura 13 - Efeito da adição de solventes orgânicos na viscosidade nas formulações sem carbopol.	73
Figura 14 - Efeito da adição de solventes na viscosidade nas formulações com carbopol neutralizado.	74
Figura 15 - Caracterização da viscosidade das formulações em função da temperatura.	76
Figura 16 - Caracterização da viscosidade das formulações em função da velocidade de rotação.	76
Figura 17 - Caracterização da libertação de carbamazepina nas formulações.	78

Figura 18 - Caracterização do perfil de libertação de carbamazepina das formulações (quantidade de fármaco em miligramas) durante 3 horas de ensaio.	79
Figura 19 - Fatura da OCP.	89
Figura 20 - Documento justificativo da não dispensa de medicamento.	94
Figura 21 - <i>Poster</i> apresentado no <i>13th International Chemical and Biological Engineering Conference</i> , de 2 a 4 de Outubro no Centro Cultural e de Congressos de Aveiro.	95

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Códigos para os diferentes tipos de lotes (46).	26
Tabela 2 - Composição quantitativa das formulações utilizadas nos estudos iniciais.	62
Tabela 3 - Composição quantitativa das formulações utilizados nos estudos finais.	63
Tabela 4 - Composição quantitativa das formulações utilizadas como controlo negativo.	65
Tabela 5 - Resultados da análise de regressão não linear da viscosidade.	69
Tabela 6 - Regimes de comparticipações em farmácia comunitária (24).	90
Tabela 7 - Situações passivas de Automedicação (26).	92

Lista de Acrónimos

ANF	Associação Nacional das Farmácias
APIFARMA	Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
CAUSA	<i>Complejo Asistencial Universitario de Salamanca</i>
GROQUIFAR	Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos
HEPA	<i>High-Efficiency Particulate Air</i>
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PKS	<i>Abbottbase PKSystem</i>
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RPM	Rotações por minuto
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo 1 - Relatório de estágio em farmácia comunitária

1. Introdução

Segundo dados publicados pela Ordem dos Farmacêuticos, em 2016, 59% dos farmacêuticos em Portugal trabalhavam em farmácia comunitária (1). A face mais visível do farmacêutico comunitário pela população é a dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Contudo, nas últimas décadas as funções do farmacêutico evoluíram, passando este a ter um papel fulcral enquanto promotor da literacia em saúde. Deste modo, o farmacêutico comunitário auxilia na promoção de estilos de vida mais saudáveis e na difusão do uso correto dos medicamentos.

Desta forma, torna-se crucial que todos os alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas tenham contacto com a realidade profissional desta área de trabalho. O estágio curricular torna-se, assim, uma excelente oportunidade para consolidar os conhecimentos teóricos, aprendidos na faculdade, e o desenvolvimento de aptidões práticas, quer junto dos utentes quer através da familiaridade com o mercado de trabalho.

O estágio a que este relatório se refere foi realizado entre 22 de janeiro e 6 de abril de 2018, na Farmácia Mariadeira, sob a orientação do Dr. Jaime Carvalho. Neste relatório pretende-se descrever as tarefas realizadas durante este período, caracterizando o funcionamento da farmácia e o papel do farmacêutico comunitário.

2. Organização da Farmácia

2.1. Localização e horário de funcionamento

A Farmácia Mariadeira, situada na Rua Viriato Barbosa, n.º 829, do concelho da Póvoa de Varzim, encontra-se no coração do bairro homónimo. Deste modo, a farmácia tem como principais frequentadores os residentes do referido bairro, o que possibilita que os seus profissionais estabeleçam um vínculo de proximidade com a maioria dos seus utentes.

De maneira a atender as necessidades dos seus utentes, a farmácia encontra-se aberta de segunda a sexta-feira das 8h45 às 20 horas, fechando para pausa de almoço das 13 às 14 horas. Além disso, encontra-se ainda aberta aos sábados das 9 às 13 horas. Fora do horário laboral habitual, a Farmácia Mariadeira encontra-se em serviço permanente a cada dez dias, alternando com as outras farmácias do município.

2.2. Espaço físico

2.2.1. Exterior

As farmácias devem possuir elementos exteriores que lhes assegurem uma fácil identificação pelo público. Deste modo, a Farmácia Mariadeira possui no seu exterior, para além de placar identificativo com os vocábulos “Farmácia Mariadeira”, a cruz verde (1,2). Encontra-se também visível, a partir do exterior, o horário de funcionamento, as escalas de turnos das farmácias do município e a identificação da direção técnica. Ainda no espaço exterior, e em conformidade com a legislação, as farmácias devem dispor de condições que possibilitem o acesso de cidadãos portadores de deficiência e, como tal, a Farmácia Mariadeira possui uma rampa que viabiliza o acesso por parte dos utentes com mobilidade reduzida (1).

2.2.2. Interior

As instalações das farmácias devem conter pelo menos uma sala de atendimento ao público, um armazém, um laboratório e instalações sanitárias (1). Além destas divisões, a Farmácia Mariadeira possui ainda o gabinete da diretora técnica, uma sala para receção de encomendas e um quarto para apoio de arrumações.

Estas divisões encontram-se distribuídas em 2 pisos. A sala de atendimento aos utentes, o laboratório, as instalações sanitárias e o gabinete da diretora técnica estão localizados no rés-do-chão. Os restantes compartimentos estão situadas na cave.

2.2.2.1. Sala de atendimento ao público

A sala de atendimento ao público é um espaço amplo e acolhedor de forma a cativar os utentes. Esta sala possui 3 balcões de atendimento, cada um dos quais equipados com um computador com o *software Sifarma 2000*[®].

Nesta divisão existem vários expositores com produtos de dermocosmética e produtos de puericultura de forma a divulgá-los ao público. Ainda nesta divisão, mas inacessível aos utentes, existe um armário que alberga os medicamentos, facilitando assim o atendimento.

Na área destinada aos utentes existe uma balança eletrónica e um espaço destinado às crianças com uma mesa didática.

2.2.2.2. Laboratório

O laboratório é o local de preparação de medicamentos manipulados. Desta forma, esta divisão possui todos os utensílios necessários para o desempenho destas funções, sendo este o local de armazenamento quer das matérias-primas quer do material de laboratório. Devido à sua finalidade, todas as bancadas desta sala possuem superfícies lisas e facilmente limpáveis.

Nesta divisão encontra-se ainda um frigorífico para armazenamento de produtos termolábeis.

2.2.2.3. Gabinete da diretora técnica

Nesta divisão são recebidos os representantes de laboratórios assim como alguns utentes, conferindo assim uma maior privacidade. Este local possui ainda uma pequena biblioteca onde é conservada a maioria da documentação científica.

2.2.2.4. Sala de receção de encomendas

Esta sala, localizada na cave e portanto acessível apenas aos profissionais da farmácia e aos armazenistas, está equipada com um computador, um dispositivo de leitura ótica, uma impressora vulgar e uma impressora de etiquetas.

2.2.2.5. Sala de armazenamento

Esta sala é ampla e com boa ventilação e controlo da temperatura e humidade, garantindo assim as boas condições de armazenamentos dos medicamentos e produtos de saúde.

2.3. Recursos Humanos

A Farmácia Mariadeira emprega, habitualmente, para além da diretora técnica, Dra. Ana Paula Suárez de Sá, 4 farmacêuticos e 1 técnica de farmácia. Durante parte do período em que realizei o estágio, uma das farmacêuticas encontrava-se em licença de maternidade, razão pela qual foi substituída por outra colega. Para além disso, a farmácia Mariadeira conta ainda com a prestação de serviços por parte de uma empregada de limpeza, uma técnica oficial de contas e um técnico de informática.

2.3.1. Funções do diretor técnico

Tal como previsto no artigo 21º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, o diretor técnico tem como dever assumir a responsabilidade por todos os atos farmacêuticos praticados, assegurando o cumprimento das regras deontológicas e de toda a legislação reguladora da atividade farmacêutica. Possui ainda o dever de garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes, promovendo o uso racional do medicamento e assegurando que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) só são dispensados em casos justificados. Além disso, o diretor técnico deve-se certificar que todos os produtos se encontram em bom estado de conservação, assegurando também o aprovisionamento suficiente de medicamentos. Por fim, o diretor técnico deve garantir a existência de condições adequadas de higiene e segurança, tanto das instalações como dos profissionais. Tal como previsto no artigo referido anteriormente, todas estas funções podem ser coadjuvadas pelos outros profissionais, resultando num trabalho contínuo de equipa manter o bom funcionamento da farmácia (1,2).

2.4. Recursos informáticos

A farmácia Mariadeira possui 4 computadores com acesso ao *software Sifarma 2000*[®], encontrando-se 3 na zona de atendimento aos utentes e 1 na sala de receção de encomendas.

Este *software* é o mais comumente utilizado nas farmácias portuguesas. Entre as inúmeras razões que podem justificar tal facto, tive a oportunidade de comprovar durante o estágio, que o *Sifarma 2000*[®] é um *software* relativamente simples de utilizar. Este permite, de forma descomplicada e intuitiva, a gestão de *stocks* e encomendas. É ainda extremamente útil durante o atendimento ao público, permitindo uma maior rapidez e auxiliando o farmacêutico num bom aconselhamento ao utente. De ressaltar ainda que cada funcionário possui um código de acesso, sendo este requerido sempre que se pretende realizar uma tarefa, permitindo, deste modo, identificar o autor de todos os atos realizados.

Estes computadores possuem ainda acesso a “aplicações” dos fornecedores mais utilizados, a *Cooprofar* e a *OCP Portugal*. Estas têm especial importância durante o atendimento uma vez que, por vezes, os doentes requisitam um medicamento ou produto que não está disponível ou que não faz parte do *stock* habitual da farmácia. Com estas aplicações é possível, de maneira rápida, perceber se o produto se encontra disponível no armazenista e encomendá-lo instantaneamente.

3. Informação e documentação científica

De acordo com o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o farmacêutico tem o dever de se manter constantemente atualizado, quer tecnicamente, quer cientificamente, de forma a desempenhar as suas funções de forma adequada (3). O cumprimento deste dever toma especial importância na atualidade devido à constante evolução do mercado de medicamentos, quer pela variedade de produtos disponíveis, quer pela constante modificação da legislação aplicável. Deste modo, o profissional deve ter acesso, no seu local de trabalho, a fontes fidedignas de informação.

Tal como previsto pelo artigo 37º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto todas as farmácias devem ter disponível a Farmacopeia Portuguesa e outros documentos indicados pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), tais como o *Prontuário Terapêutico* e *Guia dos Medicamentos Genéricos* e *Sistema de Preços de Referência* (1). Atualmente, o acesso encontra-se facilitado, uma vez que estas publicações já estão disponíveis *online*.

Está ainda disponível, na Farmácia Mariadeira, em formato físico, o *Formulário Galénico Português* como apoio para a preparação de manipulados.

4. Medicamentos

Medicamento é definido como “*toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas*” (4).

Os medicamentos podem ser classificados, de acordo com o artigo 113º do Decreto-lei n.º176/2006, de 30 de agosto, como medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) ou medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Sendo que os primeiros são assim classificados por cumprirem pelo menos uma das seguintes premissas, descritas no artigo 114º do decreto supracitado:

- Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- Destinem-se a ser administrados por via parentérica (4).

O Decreto-lei nº 128/2013, de 5 setembro veio alterar o artigo 115º do Decreto-lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, aditando uma nova categoria de medicamentos, os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF). Estes, tal como o nome indica, podem ser dispensados sem prescrição médica contudo a sua dispensa exige a presença de um farmacêutico. A lista de MNSRM-EF e os respetivos protocolos de dispensa são publicados no *site* do INFARMED (5,6).

5. Aprovisionamento e Armazenamento

5.1. Critérios de seleção de um fornecedor e de aquisição dos medicamentos e diferentes produtos de saúde

A farmácia Mariadeira trabalha preferencialmente com dois grossistas, a *OCP Portugal* e a *Cooprofar*. Os critérios de seleção de fornecedor dependem de cada farmácia mas focam-se principalmente na qualidade e segurança do armazenamento e transporte dos produtos. Além

disso, a escolha é também influenciada pelos preços praticados, assim como pelas condições de pagamento disponibilizadas e pelo número de entregas diárias.

Além de realizar encomendas aos grossistas, a Farmácia Mariadeira encomenda também diretamente aos laboratórios, como é o caso da *ISDIN*[®]. Isto permite-lhe obter melhores preços e bonificações, embora, geralmente, o prazo de entrega seja mais longo.

Similarmente, os critérios de decisão para a aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde estão a cargo de cada farmácia. Como é expectável, as farmácias devem possuir aprovisionamento suficiente de medicamentos para fazer face às necessidades dos seus utentes mas, simultaneamente, devem assegurar que os seus produtos são vendidos em tempo útil, evitando assim o prejuízo causado por prazos de validade caducados. A título de exemplo, por não terem uma grande requisição pelos seus utentes, a Farmácia Mariadeira possui um reduzido número de medicamentos para uso veterinário.

Contudo, existem medicamentos que devem fazer parte do *stock* da farmácia. Tal como previsto pelo artigo 120-A do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto aditado pela Lei n.º 11/2012, de 8 de março e alterado pelo Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro, as farmácias devem ter sempre disponíveis em *stock* pelo menos 3 medicamentos entre os 5 com preço mais baixos de cada grupo homogéneo (4,7,8).

5.2. Ficha de produto e ponto de encomenda

Todos os produtos comercializados na farmácia possuem uma ficha de identificação no *software Sifarma 2000*[®]. Esta ficha permite, para além de outras informações, ter acesso ao histórico de vendas, compras, preços e ainda definir para cada produto o seu fornecedor preferencial. Para além disso, a consulta desta ficha torna-se útil durante o atendimento, uma vez que permite criar reservas do produto. A ficha fornece ainda informação científica sobre o mesmo, tal como a posologia habitual, a indicação terapêutica, as contraindicações, as interações e a composição quantitativa e qualitativa.

A ficha de produto é excecionalmente útil uma vez que permite verificar e alterar o *stock* máximo e mínimo. Deste modo, sempre que a quantidade de produto em *stock* se encontra abaixo do limite inferior este entra na encomenda diária de maneira a satisfazer o intervalo.

5.3. Projeto “Via Verde do Medicamento”

Em 2015, o INFARMED em conjunto com a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), a Associação Nacional das Farmácias (ANF), a Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos (GROQUIFAR) e com a Associação de Farmácias de Portugal, criou uma via para a aquisição de medicamentos cuja exportação ou distribuição

intracomunitária requiere a notificação prévia ao INFARMED. Esta nova via foi designada por “Via Verde do Medicamento”.

Sempre que exista uma receita médica válida, que contenha um dos medicamentos pertencentes à lista anexa da Deliberação n.º 1157/2015, de 4 de junho cuja última alteração foi feita pela Deliberação n.º 481/2018, 17 de abril, esta via pode ser ativada. Deste modo, a encomenda é gerada a um dos distribuidores aderentes, tendo este que satisfazer o pedido com o *stock* reservado para esta finalidade. Este *stock* é definido pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (9-11).

5.4. Receção e conferência de encomendas

As encomendas diárias são entregues ao início da manhã, a meio da tarde e, por vezes, ao final da tarde. Estas são trazidas pelos funcionários dos fornecedores sendo deixadas na sala de receção, fora do alcance do público. Todos os contentores estão identificados com o nome do distribuidor, o nome da farmácia, a morada da mesma, um código de barras, a data e o número de contentores que cada encomenda possui. Para além destes fatores identificativos, os contentores utilizados para o transporte de produtos que necessitem ser conservados no frio são identificados de maneira distinta, de forma a permitirem um armazenamento prioritário assim que chegam às instalações da farmácia.

Aquando da receção de encomenda é importante verificar o estado de conservação dos medicamentos e a existência da fatura (Anexo I). A verificação deste documento é de extrema importância, uma vez que este dá a listagem dos produtos enviados, o seu respetivo preço de venda à farmácia (PVF), a existência ou não de descontos e bonificações, o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) de cada produto e o respetivo lote. Este documento indica ainda os produtos que foram pedidos mas se encontram esgotados e o valor total faturado.

Em seguida, é necessário efetuar a receção dos produtos no programa *Sifarma 2000*[®], de forma a atualizar o *stock*. Durante esta tarefa, é indispensável identificar o número da fatura e o total líquido. Os produtos são rececionados com apoio de um leitor de código de barras sendo atualizado, manualmente, o PVF e a data de validade.

Quando as encomendas contêm medicamentos classificados como estupefacientes, psicotrópico ou benzodiazepinas, são acompanhadas das respetivas requisições em duplicado, numeradas e datadas, sendo necessário no final da receção informática inserir o respetivo código. Estas requisições devem ser carimbadas e assinadas pelo diretor técnico ou pelo farmacêutico responsável. Uma das requisições é enviada para os distribuidores e a outra é arquivada na farmácia por um período mínimo de 3 anos.

Por vezes, a farmácia efetua encomendas diretamente ao laboratório, de modo a conseguir preços mais atrativos, tal como referido na secção 5.1. Sempre que se realiza uma encomenda desta forma, é gerada uma nota de encomenda, a qual é arquivada numa pasta, por ordem alfabética do nome do fornecedor. Aquando da receção, a nota de encomenda necessita ser conferida juntamente com a fatura e com os produtos rececionados, garantindo assim que estes coincidem com a encomenda. A atualização de *stocks* para este tipo de produtos é então feita no *software Sifarma 2000*[®], tal como descrito anteriormente.

5.5. Marcação de preços e margens legais de comercialização na marcação de preços

A Lei n.º 25/2011, de 16 de junho estabelece a obrigatoriedade da indicação do preço de venda ao público (PVP) na rotulagem de todos os medicamentos (12).

Nos MSRM participados e nos MNSRM participados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), o PVP está previamente estabelecido e o medicamento nunca poderá ser vendido a um preço superior ao impresso na cartonagem.

Os restantes produtos não participados não possuem um PVP estipulado. Nestes casos, cada farmácia tem liberdade para estabelecer o PVP, com base no PVF e na margem de comercialização da farmácia, dependendo esta do valor do IVA a que o produto está sujeito (13,14).

5.6. Critérios e condições de armazenamento

Após a receção dos produtos no *software Sifarma 2000*[®] é necessário armazená-los corretamente, tendo em conta as condições especiais de temperatura que alguns produtos exigem, assim como a existência de uma ordem lógica, conhecida por todos os profissionais, o que torna a tarefa de recolha de medicamentos, durante o atendimento, mais ágil e rápida.

Todos os produtos termolábeis são armazenados num frigorífico localizado no laboratório, sendo que a temperatura deste é constantemente monitorizada e são emitidos relatórios mensalmente. No laboratório são ainda armazenados todos os pós liofilizados para reconstituição, uma vez que este é o local onde esta operação é realizada.

Os restantes medicamentos são armazenados num armário junto dos postos de atendimento. Neste armário os medicamentos são organizados alfabeticamente, sendo separados os medicamentos genéricos dos medicamentos de marca. Além disso, os medicamentos são ainda organizados consoante as formas farmacêuticas e dosagem.

Visíveis ao público existem MNSRM e alguns produtos sazonais, que na altura de realização do estágio eram sobretudo xaropes para a tosse e antigripais.

Por vezes, sobretudo nas encomendas no início do mês, o espaço no armário junto aos postos de atendimento não era suficiente para armazenar todos os medicamentos. Desta forma o excedente é guardado no armazém, localizado na cave. O armazenamento dos produtos nesta divisão segue as mesmas normas do armário localizado no piso superior, tendo se ainda o cuidado de armazenar segundo o princípio "*First-Expire, First-Out*", isto é, os produtos com prazo de validade mais curto são os mais facilmente acessíveis e por consequência os primeiros a serem vendidos.

5.7. Prazos de validade

Tal como referido anteriormente, a atualização de prazos de validade, para o mais curto em *stock*, é um dos passos essenciais na receção de medicamentos. Além disso, regularmente, é emitida eletronicamente uma lista com os produtos cuja validade caduca nos 3 meses seguintes. Estes artigos são então retirados das gavetas, sendo os prazos de validade atualizados em seguida.

Estas ações, apesar de parecerem de pouca complexidade, garantem que nenhum medicamento ou produto chega ao utente fora da validade ou com prazo próximo de expirar.

5.8. Devoluções

Por vezes a farmácia tem necessidade de devolver alguns produtos ao fornecedor. Podendo esta ação acontecer por diversos motivos, entre os quais, o prazo de validade ter expirado, o utente que requisitou o produto ter desistido da compra, o produto não se encontrar nas melhores condições (a título de exemplo a embalagem estar danificada) ou, simplesmente, por erro humano, tendo a encomenda sido realizada por engano. Além disso, os produtos são devolvidos sempre que existe circular informativa para recolha, sendo que esta pode ser específica para determinados lotes ou mesmo para a completa retirada de determinado produto.

A devolução é realizada com apoio de *software* Sifarma 2000[®]. Sendo necessário identificar o produto a ser devolvido e o número de unidades que se pretendem devolver. Além disso é necessário especificar a origem do produto sendo para tal indicado o número da fatura em que este foi adquirido e o preço. É ainda necessário especificar o motivo da devolução. Finalmente, imprime-se o documento em triplicado, sendo que 2 cópias irão para o fornecedor, devidamente carimbadas e assinadas, e a terceira é arquivada na farmácia. Todos os procedimentos de devolução são comunicados à Autoridade Tributária.

Quando a devolução é aceite pelo fornecedor, este emite uma nota de crédito que será descontada pela farmácia no final do mês. Contudo, em alguns casos, o fornecedor não aceita a devolução. Quando isso acontece, os produtos são novamente enviados à farmácia

juntamente com uma guia de transporte a indicar o motivo. Em seguida, a farmácia realiza uma “quebra” no *stock* dos mesmos.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

Uma das vertentes mais importantes da profissão farmacêutica assenta numa boa interação com o utente. Para que esta relação entre profissional-doente seja positiva, o farmacêutico deve adotar sempre uma postura correta e íntegra, tentando adequar a linguagem ao nível sociocultural do utente. Além disso, o farmacêutico, tal como indicado no Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (3), está obrigado a manter sigilo profissional, exceto em situações de força maior.

Durante o atendimento, o profissional deve ainda inquirir o doente, mesmo em terapias crónicas, se conhece a posologia e o modo de administração correto. Estas informações devem ser fornecidas, preferencialmente, quer oralmente, quer por escrito. Deve-se ainda alertar o doente para possíveis interações e efeitos secundários dos medicamentos e promover uma correta conservação dos mesmos no domicílio. Durante a realização do estágio, tentei aplicar estas máximas por diversas vezes, a título de exemplo, alertei para a necessidade de conservação no frigorífico para suspensões orais de amoxicilina com ácido clavulânico e para a necessidade de agitar estas preparações antes de administração.

6.1. Farmacovigilância

A farmacovigilância pode ser definida como a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas a medicamentos. A implementação de um sistema de farmacovigilância tem especial relevância uma vez que permite a deteção de reações adversas raras ou de aparecimento tardio, visto que estas geralmente não são detetadas durante os ensaios clínicos (15).

Desde 1992, está implementado em Portugal o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), tendo este sofrido varias modificações ao longo do tempo. Atualmente, o SNF é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED e por 7 Unidades Regionais de Farmacovigilância. Estas encontram-se distribuídas ao longo do país e localizam-se em Guimarães, Porto, Coimbra, Covilhã, Lisboa (duas) e em Faro.

Os farmacêuticos, assim como os restantes profissionais de saúde, e até mesmo os utentes, devem notificar qualquer suspeita de reação adversa. As notificações podem ser comunicadas por diversas vias. A informação pode ser remetida para o SNF, quer diretamente ao INFARMED quer a uma das Unidades Regionais de Farmacovigilância, por *e-mail*, correio ou telefone. Além disso, a informação pode ainda ser enviada através do Portal RAM.

Para a notificação ser válida é necessário apenas 4 informações:

- a(s) reação(ões) adversa(s);
- o(s) medicamento(s) suspeito(s) de ter(em) causado reação adversa, sendo obrigatório indicar o lote no caso dos medicamentos biológicos e vacinas.
- os dados do doente (como iniciais, idade e sexo);
- o contacto do notificador (15-17);

Infelizmente durante o estágio não tive oportunidade de reportar nenhuma reação adversa.

6.2. VALORMED

De acordo com o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (3), o farmacêutico tem o dever de proteger o meio ambiente. Uma das maneiras de assegurar o cumprimento deste dever passa por garantir um correto tratamento dos resíduos de medicamentos e das respetivas embalagens.

A VALORMED, criada em 1999, surgiu para proteger o meio ambiente através do correto tratamento de resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Esta sociedade é tutelada pela Agência Portuguesa do Ambiente e é constituída pela APIFARMA, pela ANF e GROQUIFAR.

As farmácias aderentes dispõem de contentores próprios que permitem a recolha não só de resíduos de medicamentos fora de prazo mas também dos materiais utilizados no seu acondicionamento e embalagem tais como cartonagens vazias, folhetos informativos e blisters (18,19).

7. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos é a face mais visível do farmacêutico. Este ato, assim como o ato de prescrição, está regulamentado em Portugal pela Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho cuja última alteração foi produzida pela Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro (20,21). Embora sejam ações distintas e praticadas por diferentes profissionais de saúde, a prescrição e a dispensa encontram-se interligadas.

7.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

Os MSRM podem ser classificados como medicamentos de receita médica renovável, medicamentos de receita médica especial e ainda como medicamentos de receita médica restrita.

Os medicamentos de receita médica renovável são assim classificados por se destinarem a tratamentos prolongados e, como tal, podem ser adquiridos mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica, tendo a receita uma validade de 6 meses.

A receita médica especial compreende os medicamentos que contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico. Além disso, são sujeitos a receita médica especial todos os medicamentos que possam, em caso de uso anômalo, dar origem a situações de abuso, toxicodependência ou utilização ilegal. São ainda considerados sujeitos a receita médica especial os medicamentos que contenham substâncias que, pela sua novidade ou propriedades, se considere que devem ser incluídos.

A receita médica restrita é indicada para os medicamentos cuja utilização destina-se a uso exclusivo hospitalar, devido às suas características farmacológicas, à sua novidade, ou por razões de saúde pública. Estes destinam-se a patologias cujo diagnóstico é efetuado apenas em meio hospitalar embora a sua administração possa realizar-se no domicílio (4).

A prescrição de medicamentos comparticipados deve ser feita por denominação comum internacional contudo pode, excecionalmente, incluir a denominação comercial, a marca ou o nome do titular de Autorização de Introdução no Mercado caso não exista medicamento genérico comparticipado ou exista uma justificação quanto à insusceptibilidade de permuta do medicamento prescrito. As justificações válidas incluem apenas:

- Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED;
- Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;
- Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias (20);

A prescrição de medicamentos deve ser sempre feita por via informática, podendo apenas em casos excecionais ser feita por via manual. Atualmente existem duas formas de prescrição eletrónica:

- A receita eletrónica desmaterializada ou sem papel, ou seja, acessível e interpretável apenas por equipamentos eletrónicos;
- A receita eletrónica materializada, ou seja, a prescrição é impressa. Esta pode ocorrer tanto em modo *online* como *offline*. Em modo *online*, ou seja, no momento de prescrição, os softwares têm de validar e registar a receita de medicamentos na

Base de Dados Nacional de Prescrições. Em modo *offline* a informação da prescrição é registrada na base de dados posteriormente à sua emissão em papel (20);

No caso da prescrição manual, esta deve ser devidamente fundamentada sendo possível as seguintes justificações:

- Falência do sistema informático;
- Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem Profissional;
- Prescrição ao domicílio;
- Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês (20);

No caso de receita manual apenas podem ser prescritos até quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos, não podendo o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de duas por medicamento. Com este tipo de receita, o doente apenas pode levantar os medicamentos num ato único.

Durante o momento de dispensa o farmacêutico deve confirmar que a receita é válida, para tal deve assegurar que esta contém:

- Número da receita;
- Local de prescrição ou respetivo código;
- Identificação do médico prescriptor, incluindo o número de cédula profissional e, se for o caso, a especialidade;
- Nome e número de utente;
- Entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país, quando aplicável;
- Se aplicável, sempre que a prescrição se destine a um pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação, deve constar na receita a sigla «R» junto dos dados do utente. Caso a prescrição se destine a um utente abrangido por um regime especial de comparticipação de medicamentos em função da patologia, deve constar na receita a sigla «O» junto dos dados do utente, sendo ainda obrigatório, no campo da receita relativo à designação do medicamento, a menção ao despacho que consagra o respetivo regime (20);

No caso de receita materializada a validade depende ainda da inclusão dos elementos seguintes:

- Denominação comum internacional da substância ativa;
- Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;
- Se aplicável, denominação comercial do medicamento;

- Código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos ou outro código oficial identificador do produto, se aplicável;
- Data de prescrição;
- Assinatura autógrafa do prescritor (20);

A receita manual só é válida se incluir também os seguintes elementos:

- Se aplicável, vinheta identificativa do local de prescrição;
- Vinheta identificativa do médico prescritor;
- Identificação da especialidade médica, se aplicável, e contacto telefónico do prescritor;
- Identificação da exceção que conduziu à prescrição por via manual (20);

Tal como descrito na secção 5.1, as farmácias devem ter em *stock*, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo. Durante a dispensa, o farmacêutico deve alertar o utente para a existência de medicamentos mais baratos, devendo dispensar o de menor preço, salvo se for outra a opção do doente. (22).

7.1.1. Dispensa a partir de receita eletrónica

O ato de dispensa apenas pode ser efetuado após indicação, pelo utente, do respetivo código de acesso e de dispensa. Caso seja exercido o direito de opção relativamente a alguma das linhas de prescrição deve ser ainda indicado o respetivo código. Neste tipo de receitas o doente pode adquirir medicamentos ou produtos prescritos em diferentes linhas de prescrição em farmácias diferentes e em momentos diferentes (22).

7.1.2. Dispensa a partir de receita manual

Para além dos parâmetros, referidos anteriormente, que tornam uma receita válida, o farmacêutico deve confirmar que as receitas não contêm rasuras, caligrafias diferentes ou canetas de tintas diferentes ou a lápis, uma vez que estes são motivos para a não participação das receitas.

No ato da dispensa o farmacêutico deve assinar e carimbar a receita, devendo ser impressos informaticamente, no verso da receita, os seguintes elementos:

- Número de registo dos medicamentos em caracteres e código de barras;
- Quantidade fornecida;
- Preço total de cada medicamento;
- Valor total da receita;
- Encargo do utente em valor por medicamento e respetivo total;

- Participação do Estado em valor por medicamento e respetivo total;
- Data da dispensa (DD.MM.AAAA);

O doente deve também assinar a receita, confirmando que os medicamentos lhe foram dispensados (22).

7.1.3. Dispensa de psicotrópicos

Os medicamentos que contêm substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicos, ou seja, contidas nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, cuja última alteração foi feita pela Lei n.º 7/2017, de 2 de março ou qualquer substância referidas no n.º 1 do artigo 86º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, seguem os mesmos princípios de prescrição dos outros medicamentos. Contudo, em caso de prescrição manual estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente.

Durante o ato de dispensa o farmacêutico deve registar informaticamente:

- A identidade do utente ou do seu representante, nomeadamente o nome, data de nascimento, número e data do bilhete de identidade ou da carta de condução, ou o nome e número do cartão de cidadão, ou, no caso de estrangeiros, do passaporte;
- A identificação da prescrição através do número de prescrição;
- A identificação da farmácia, nomeadamente o nome e número de conferência de faturas;
- A identificação do medicamento, nomeadamente o número de registo e a quantidade dispensada;
- A data de dispensa (22);

7.1.3.1. Controlo de receituário

Os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde disponibilizam ao INFARMED o acesso aos dados de prescrição e de dispensa das prescrições por via eletrónica que incluam psicotrópicos ou estupefacientes. No caso destas substâncias terem sido prescritas por receita manual, as farmácias devem enviar ao INFARMED a fotocópia ou digitalização da receita até ao dia 8 de cada mês.

7.1.4. Regimes de participação

Segundo a Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho, a participação do Estado no preço dos medicamentos é fixada em: escalão A- 90 %, escalão B- 69 %, escalão C- 37 % e escalão D-15 %; Sendo cada escalão atribuído consoante a classificação farmacoterapêutica (23).

No caso dos pensionistas do regime especial a comparticipação do Estado no preço de medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% (95%) e é acrescida de 15% nos escalões B (84%), C (52%) e D (30%) (23).

Existem ainda regimes excecionais de comparticipação aplicáveis a patologias ou grupos especiais de utentes (23,24). A lista de medicamentos que sofrem comparticipação em farmácia comunitária encontra-se no Anexo II (25).

7.2. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica e automedicação

Os MNSRM, tal como referido anteriormente na secção 4, são assim classificados por não preencherem nenhum dos requisitos do 114º do Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto(4).

De acordo com o Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, automedicação é definida como *“a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”* (26). A lista de condições clínicas que podem ser sujeitas a automedicação encontram-se em anexo do referido despacho (Anexo III) .

Uma vez que o estágio foi realizado no período de janeiro a abril de 2018, as principais queixas dos utentes eram tosse, febre, dores de garganta e dores de cabeça. É importante que o farmacêutico, enquanto profissional de saúde qualificado, saiba distinguir entre casos ligeiros de gripe ou de rinite infecciosa comum de situações mais graves que requeiram a referenciação médica. Nos primeiros casos, para além de medidas farmacológicas, devem ser aconselhadas medidas não farmacológicas tais como evicção de tabaco, elevação da cabeceira ao dormir, inalação de soluções salinas, aumento do repouso e da ingestão de líquidos.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

De acordo com o artigo 33º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias, para além de medicamentos para uso humano, podem dispensar:

- Medicamentos e produtos veterinários;
- Medicamentos e produtos homeopáticos;
- Produtos naturais;
- Dispositivos médicos;
- Suplementos alimentares e produtos de alimentação especial;

- Produtos fitofarmacêuticos;
- Produtos cosméticos e de higiene corporal;
- Artigos de puericultura;
- Produtos de conforto (1,2);

A partir desta lista, a seleção de produtos disponíveis é da responsabilidade de cada farmácia, de acordo com as necessidades e requisitos dos seus utentes.

8.1. Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene

De acordo com a alínea p do artigo 2º do Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro alterado pelo Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro, o produto cosmético pode ser definido como *“qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”* (27,28). Assim, neste grupo de produtos estão incluídos, por exemplo, as pastas dentífricas e maquilhagem.

A Farmácia Mariadeira tem ao dispor dos seus utentes inúmeros produtos de diversas marcas. Devido à elevada quantidade, os profissionais devem manter-se constantemente atualizados sobre os produtos disponíveis, de modo a saberem aconselhar e retirar todas as dúvidas dos utentes.

8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial e produtos dietéticos infantis

Os produtos dietéticos, destinados a fins medicinais específicos, são definidos 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”* (29).

8.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais

Os suplementos alimentares são um grupo de produtos que não se encontram regulados pelo INFARMED, cabendo esta responsabilidade à Direção-Geral de Alimentação e Veterinária, tal

como consagrado pela alínea c do artigo 3º do Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho alterado pelo Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho.

Estes produtos são classificados como géneros alimentícios, sendo utilizados para complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal (30,31). Atualmente existem disponíveis no mercado inúmeros suplementos alimentares com variadíssimas funções existindo incentivos ao seu consumo através da publicidade. Cabe assim ao farmacêutico ter um cuidado redobrado na hora da dispensa uma vez que podem ocorrer interações dos suplementos alimentares com os medicamentos.

8.4. Medicamentos de uso veterinário

Segundo o Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho alterado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro os medicamento veterinários são definidos como *“toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.”* (32,33)

Devido à escassa procura pelos seus utentes, a Farmácia Mariadeira tem uma reduzida secção de produtos para uso veterinário, sendo que a maioria é encomendada especificamente após requisição, razão pela qual, durante o estágio, tive pouco contacto com este tipo de produtos.

8.5. Dispositivos médicos

De acordo com Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho dispositivo médico é definido como *“qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:*

- *Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;*
- *Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;*
- *Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) Controlo da concepção”(34).*

Segundo o artigo 4º do Decreto-Lei referido anteriormente, os dispositivos são classificados em 4 classes (I, IIa, IIb e III) de acordo com os riscos potenciais que podem provocar. Os detalhes desta classificação são esmiuçados no anexo IX do referido Decreto-Lei. Em seguida são apresentados alguns exemplos:

Classe I

- Dispositivos utilizados para suporte externo do doente tais como cadeiras de rodas e canadianas.
- Dispositivos não invasivos tais como estetoscópio e óculos corretivos.
- Dispositivos destinados a conteúdos temporários ou com função de armazenamento como seringas sem agulha.
- Dispositivos invasivos de orifícios do corpo de utilização temporária, como por exemplo luvas de exame e irrigadores.
- Dispositivos invasivos utilizados na cavidade oral até à faringe, no canal auditivo até ao tímpano ou na cavidade nasal, como por exemplo material de penso para hemorragias nasais e dentaduras removíveis.
- Dispositivos não invasivos que contactam com a pele lesada e que são utilizados como barreira mecânica, para compressão ou absorção de exsudados, como por exemplo algodão hidrófilo e ligaduras.

Classe IIa

- Dispositivos que se destinam a controlarem o microambiente de uma ferida como pensos de gaze não impregnados com medicamentos.
- Dispositivos invasivos de orifícios do corpo, para utilização a curto prazo como lentes de contacto com fins corretivos.
- Dispositivos ativos com função de medição, como por exemplo termómetros, medidores de tensão com fonte de energia associada.
- Dispositivos invasivos de orifícios do corpo, que se destinam a ser ligados a um dispositivo médico ativo como irrigadores nasais equipados com motor.
- Dispositivos invasivos de carácter cirúrgico, destinados a utilização temporária como agulhas das seringas e luvas cirúrgicas.
- Dispositivos ativos tais como aparelhos auditivos.

Classe IIb

- Dispositivos que se destinam a ser utilizados principalmente em feridas que tenham fissurado a derme de forma substancial e extensa e onde o processo de cicatrização

só se consegue por intervenção secundária, como por exemplo material de penso para queimaduras graves.

- Dispositivos que se destinam à administração de medicamentos como as canetas de insulina.
- Dispositivos utilizados na contraceção e/ou prevenção de doenças sexualmente transmissíveis como os preservativos.
- Dispositivos destinados especificamente a serem utilizados na desinfecção, limpeza, lavagem ou hidratação das lentes de contacto como as soluções de conforto para portadores de lentes de contacto.

Classe III

- Dispositivos que incorporam uma substância medicamentosa e que constituem um único produto não reutilizável e em que a ação da substância é acessória à do dispositivo como, por exemplo, preservativos com espermicida e pensos com medicamentos
- Dispositivos utilizados na contraceção implantáveis ou invasivos de utilização a longo prazo como dispositivo intrauterinos, que não libertem progestagénios (34).

9. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia

Atualmente as farmácias comunitárias prestam outros cuidados de saúde para além da simples dispensa de medicamentos, o que lhes permite estabelecer uma maior proximidade com a população. Estes serviços são definidos pela Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro, alterado pela Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril, podendo, de acordo com o artigo 2º, englobar:

- Apoio domiciliário;
- Administração de primeiros socorros;
- Administração de medicamentos;
- Utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica;
- Administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação;
- Programas de cuidados farmacêuticos;
- Consultas de nutrição;
- 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;
- Realização de testes rápidos para o rastreio de infeções por vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus das hepatites B e C (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;

- Serviços simples de enfermagem, nomeadamente tratamento de feridas e cuidados a doentes ostomizados;
- Cuidados de nível I na prevenção e tratamento do pé diabético, de acordo com as orientações estabelecidas pela Direção Geral da Saúde (35,36).

Assim, cabe a cada farmácia escolher os serviços que pretende prestar aos seus utentes, de acordo com as necessidades destes, com a existência de condições legais e regulamentares e da inserção na equipa de profissionais legalmente habilitados.

9.1. Medição da pressão arterial

Durante a realização do meu estágio tive a oportunidade de, por diversas vezes, medir a pressão arterial utilizando um esfigmomanómetro automático. Sempre que o serviço é solicitado pelo utente, o farmacêutico acompanha-o ao gabinete de modo a garantir as condições adequadas de privacidade. Em seguida, é pedido ao utente para se sentar e expor o braço, apoiando-o à altura do coração. Durante todo este processo, o utente é inquirido se fumou ou tomou café nos 30 minutos anteriores, de modo a aguardar pelo menos 5 minutos antes de medir a pressão arterial. Por fim, após a medição, os valores são registados e são dadas orientações concordantes com os achados, como por exemplo reforçar a importância da adesão à terapêutica farmacológica, nos casos aplicáveis, e a importância da adoção de um estilo de vida saudável.

9.2. Administração de injetáveis

A administração de injetáveis nas farmácias comunitárias obedece às normas da Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de Outubro e da Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de Novembro. Este ato apenas pode ser praticado por farmacêuticos com formação reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos ou por enfermeiros contratados para esse efeito. Na farmácia Mariadeira, a diretora técnica é a única pessoa habilitada a realizar esta função.

O gabinete onde se administram as vacinas deve possuir:

- Marquesa ou cadeira reclinável;
- Estrutura adequada à arrumação do material a utilizar no processo;
- Superfície de trabalho que permita a manipulação para preparação da vacina;
- Contentores para resíduos adequados à recolha de material perfurante e cortante e à recolha de material contaminado;
- Contentor com tampa e pedal para lixo comum;

- Desinfetante de mãos, desinfetante de superfície, álcool a 70°, compressas, luvas e pensos rápidos (37,38);

A farmácia deve manter um registo de todas as administrações de vacina. Este deve incluir o nome do utente assim como a sua data de nascimento, o nome da vacina, o lote e a via de administração e a identificação do profissional que a administrou.

A farmácia deve ainda possuir, em local acessível, o equipamento para a prestação do suporte básico de vida caso ocorra uma reação anafilática subsequente da administração. Assim deve dispor de:

- Adrenalina 1:1000 (1mg/ml);
- Oxigénio com debitómetro a 15 l/min;
- Ressuscitadores auto-insufláveis com reservatório de vários tamanhos e respetivas máscaras faciais;
- Mini-nebulizador com máscara e tubo, de uso único;
- Soro fisiológico (administração intravenosa);
- Salbutamol (solução respiratória);
- Hidrocortisona e prednisolona (injetáveis);
- Esfigmomanómetro normal;
- Estetoscópio (37,38);

9.3. Programa de troca de seringas

A Farmácia Mariadeira participa no programa de troca de seringas. Este programa foi criado em 1993 com o objetivo de prevenir as infeções pelo VIH e pelos vírus da Hepatites B e C por via sexual, endovenosa e parentérica na comunidade toxicod dependente.

Cada *kit* contem:

- 2 seringas e agulhas
- 2 filtros
- 2 toalhetes desinfetantes
- 2 recipientes (caricas)
- 2 carteiras de ácido cítrico
- 2 ampolas de água bidestilada
- 1 preservativo

Cada *kit* é distribuído de forma gratuita em troca de 2 seringas utilizadas. Contudo, os *kits* também devem ser fornecidos mesmo que não existam seringas para troca, devendo ser enfatizada a importância de entregar sempre as seringas usadas e de não as partilhar.

Aquando da troca, as seringas devem ser colocadas, pelo toxicodependente, num contentor rígido próprio para objetos cortantes. Quando os contentores estão com $\frac{2}{3}$ da sua capacidade, a farmácia deve contactar a Ambimed, sendo esta a empresa responsável pela recolha (39,40).

10. Preparação de Medicamentos

Entende-se por medicamento manipulado toda a fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico. Uma fórmula magistral é definida como *“qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”* (4). Em oposição, um preparado oficial é definido como *“qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial”* (4).

Como foi referido na seção 2.2, a Farmácia Mariadeira possui um pequeno laboratório onde se realizam todas as atividades referentes à preparação de medicamentos manipulados. Deste modo, estão disponíveis nesta divisão livros de apoio à preparação de manipulados, nomeadamente, o Formulário Galénico Português. Além disso, e em conformidade com a Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, nesta divisão estão também arquivados os registos dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida, as fichas de preparação de todos os manipulados realizados e os boletins de análise de todas as matérias-primas, referindo o respetivo fornecedor (41).

No laboratório encontra-se armazenado o equipamento mínimo necessário para a preparação de manipulados, em conformidade com a Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro, dos quais conta:

- Alcoómetro;
- Almofarizes de vidro e de porcelana;
- Balança de precisão sensível ao miligrama;
- Banho de água termostaticado;
- Cápsulas de porcelana;
- Copos de várias capacidades;
- Espátulas metálicas e não metálicas;
- Funis de vidro;
- Matrizes de várias capacidades;
- Papel de filtro;

- Papel indicador pH universal;
- Pedra para a preparação de pomadas;
- Pipetas graduadas de várias capacidades;
- Provetas graduadas de várias capacidades;
- Tamises FpVII, com abertura de malha 180 µm e 355 µm (com fundo e tampa);
- Termómetro (escala mínima até 100°C);
- Vidros de relógio (42);

Sempre que é solicitada a preparação de um manipulado é preenchida uma ficha de preparação. Todos os preparados são acondicionados e rotulados.

10.1. Preço de venda ao público e participações

A ficha de preparação inclui ainda o cálculo de PVP. Este é calculado obedecendo à Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. Segundo o artigo 5º desta portaria, o preço é calculado a partir da seguinte equação:

$$(\text{Valor dos honorários} + \text{Valor das matérias-primas} + \text{Valor dos materiais de embalagem}) \times 1.3,$$

acrescido o valor do IVA à taxa em vigor

Os honorários são calculados tendo por base um fator (F), que é divulgado pelo Instituto Nacional de Estatística, e que durante a realização do estágio era de 4,98€, e consoante a quantidade preparada e forma farmacêutica do produto, sendo que estes valores se encontram em anexo na portaria supracitada (43).

Os medicamentos manipulados participados são os constantes no Anexo do Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro. A participação corresponde a 30 % do respetivo preço (44).

10.2. Manipulados preparados

Durante a realização do meu estágio tive a oportunidade de auxiliar na preparação dos seguintes manipulados:

Suspensão de trimetoprim a 1%

O trimetoprim deve ser pesado e transferido para o almofariz de porcelana. Em seguida, deve-se adicionar, aos poucos, cerca de 70 % da quantidade de xarope e misturar. A suspensão deve ser transferida para uma proveta rolhada e o almofariz lavado com xarope, juntando-se à restante suspensão previamente preparada. Para tornar mais apelativa ao paladar, deve-se adicionar a solução de essência de banana e agitar vigorosamente. Por fim, deve-se completar o volume com xarope e agitar manualmente a suspensão até que esta apresente aspeto homogéneo. A suspensão é estável durante 2 meses, quando conservada no frigorífico em frasco de vidro âmbar, tipo III, bem fechado (45).

Vaselina enxofrada a 10%

Após pesado, o enxofre deve ser pulverizado em almofariz de porcelana à tenuidade de pó fino. Em seguida, deve ser incorporado na vaselina, previamente pesada, através de espatulação. Quando armazenada em recipiente bem fechado, à temperatura ambiente, a preparação é estável por 2 meses.

11. Contabilidade e gestão

A gestão e contabilidade da farmácia Mariadeira encontram-se a cargo de uma técnica oficial de contas e da diretora técnica.

11.1. Faturação

11.1.1. Pagamento de participações do Estado no PVP dos medicamentos dispensados a beneficiários do Serviço Nacional de Saúde

O procedimento de pagamento da participação, por parte do Estado, no PVP dos medicamentos dispensados a beneficiários do SNS encontra-se regulado pela Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho cuja última alteração foi produzida pela Portaria n.º 255/2016, de 27 de setembro.

As receitas médicas têm de ser organizadas em lotes (Tabela 1), contendo cada lote no máximo 30 receitas, com exceção dos lotes 96 e 97 que são lotes únicos sem limitações. Quando um lote é completado, é impresso o respetivo Verbetes de Identificação de Lote.

Tabela 1 - Códigos para os diferentes tipos de lotes (46).

Código	Tipo de Lote
10	Normal
11	Doenças Profissionais
12	Paramiloidose
13	Lúpus, Hemofilia, Talassemia e Depranocitose
15	Pensionistas
16	Pensionistas com regulamentação própria
17	Convenções bilaterais/Acordos internacionais
18	Normal e Convenções bilaterais/Acordos internacionais com regulamentação própria
19	Manipulados e Produtos Dietéticos (normais, pensionistas e Convenções bilaterais/Acordos internacionais)
23	3º Protocolo de Diabetes SNS3
30	Pensionistas da Indústria dos Lanifícios
40	Produtos de Ostomia e Produtos de Retenção / Incontinência Urinária
50	Câmaras Expansoras
96	Receitas sem papel sem sucesso na validação, com erros
97	Receitas sem papel com sucesso na validação, sem erros

A farmácia deve, até ao dia 10 de cada mês, enviar ao Centro de Conferência de Faturas, da responsabilidade da Administração Central do Sistema de Saúde os seguintes documentos: as faturas (em duplicado), as notas de débito e crédito (em duplicado), a relação resumo de lotes, os verbetes de identificação de lotes e as receitas médicas. Para as receitas em formato desmaterializado o envio é feito informaticamente (46-48).

12. Conclusão

Este estágio em farmácia comunitária ajudou, não só a consolidar os conhecimentos teóricos relacionados com a profissão farmacêutica, mas também, a desenvolver competências interpessoais. Além disso, auxiliou também na compreensão de que as funções do farmacêutico comunitário são muito mais complexas que a simples dispensa de medicamentos. O farmacêutico é um verdadeiro agente promotor do uso racional do medicamento sendo essencial para tal uma boa interação com os utentes.

13. Bibliografia

1. Diário da República. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. 2007 [citado 23 de Fevereiro de 2018]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf/b01f6550-5848-4367-9644-d7ad6b74a720
2. Diário da República. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. 2012 [citado 22 de Fevereiro de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/179072>
3. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1998 [citado 23 de Junho de 2018];1-9. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
4. Diário da República. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. 2006 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/540387>
5. INFARMED. Lista de DCI - MNSRM-EF [Internet]. [citado 24 de Março de 2018]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
6. Diário da República. Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. 2013 [citado 24 de Março de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/499269>
7. Diário da República. Lei n.º 11/2012 de 8 de março. 2012 [citado 26 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/542271>
8. Diário da República. Decreto-Lei n.º 20/2013 de 14 de fevereiro. 2013 [citado 26 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/258706>
9. Diário, República. Deliberação n.º 1157/2015, de 4 de junho. [citado 24 de Junho de 2018];2. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1219386/Lista_Regulamento_notifica%25E7ao_Pr%25E9via.pdf/8c9aea4e-6d7e-4234-9c8e-93f7f298b11f
10. Diário da República. Deliberação n.º 481/2018, 17 de abril. 2018 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/115110450>
11. INFARMED. Projeto Via Verde do Medicamento. Circ Inf N.º 019/CD/10020200 [Internet]. 2015 [citado 24 de Junho de 2018];4-5. Disponível em: www.infarmed.pt

12. Diário da República. Lei n.º 25/2011, de 16 de Junho. 2011 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/670005>
13. Diário da República. Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. 2015 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/108113700>
14. Diário da República. Decreto-Lei n.º 115/2017 de 7 de setembro. 2017 [citado 26 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/108113700>
15. INFARMED. Farmacovigilância [Internet]. [citado 24 de Junho de 2018]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacovigilância. 2012 [citado 26 de Junho de 2018];1-5. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1983294/Boletim+de+Farmacovigilância%2C+Volume+21%2C+nº11%2C+novembro+de+2017/8171abe5-698f-4e90-bf3a-75c0019793de?version=1.0>
17. INFARMED. Comunicado de imprensa- Novo portal RAM permite notificar reações adversas em cinco minutos e por telemóvel [Internet]. 2017 [citado 24 de Junho de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1975998/Comunicado+-+Novo+portal+RAM+permite+notificar+reações+adversas++em+cinco+minutos+e+por+telemóvel/dccf1e89-118b-4901-8f12-ded61111d3d3>
18. VALORMED. Manual de procedimentos da Farmácia Comunitária. 2015 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: [http://www.valormed.pt//assets/stores/1041/userfiles/PC1A.01.02 MANUAL DE PROCEDIMENTOS DA FARMACIA COMUNITARIA.pdf](http://www.valormed.pt//assets/stores/1041/userfiles/PC1A.01.02%20MANUAL%20DE%20PROCEDIMENTOS%20DA%20FARMACIA%20COMUNITARIA.pdf)
19. VALORMED. Quem Somos - Valormed [Internet]. [citado 24 de Junho de 2018]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
20. Diário da República. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. 2015 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/69879391>
21. Diário da República. Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro. 2016 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/75660778>
22. Administração Central do Sistema de Saúde. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 3 [Internet]. 2014 [citado 26 de Junho de 2018];1-23. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispenza/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfe790

23. Diário da República. Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho. 2015 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/67644327>
24. INFARMED. Comparticipação e avaliação prévia hospitalar [Internet]. [citado 24 de Junho de 2018]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed&_101_assetEntryId=1303774&_101_type=conten
25. INFARMED. Regimes excecionais de comparticipação [Internet]. 2016 [citado 24 de Junho de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao>
26. INFARMED. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. 2007 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf
27. Diário da República. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. 2008 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/452215>
28. Diário da República. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de Outubro. 2010 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/308098>
29. Diário da República. Decreto-Lei n.º 216/2008 - Regime jurídico dos alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos. Diário da Repub [Internet]. 2008 [citado 26 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/439403>
30. Diário da República. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho. 2003 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/693251>
31. Diário da República. Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. 2015 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/67541745>
32. Diário da República. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho. 2008 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/454810>
33. Diário da República. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro. 2009 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/483106>

34. Diário da República. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. 2009 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/494558>
35. Diário da República. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro. 2007 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/629418>
36. Diário da República. Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. 2018 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/115006162>
37. Infarmed. Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro. 2010 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a
38. Infarmed. Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro. 2010 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Delibera%C3%A7%C3%A3o_145_CD_2010.pdf/e91f-49db-a12a-5f60e2399a56
39. ANF. Programa de Troca de Seringas nas Farmácias 1993-2008. 2008 [citado 24 de Junho de 2018]; 2-3. Disponível em: http://spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2017/12/2017.07.19_PTS_Fluxograma2017.pdf
40. DGS. Programa Troca de Seringas «Diz Não a Uma Seringa em Segunda Mão» [Internet]. [citado 24 de Junho de 2018]. Disponível em: <http://www.pnvihsida.dgs.pt/programatrocaseringas/informacao.aspx>
41. Diário da República. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. 2004 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a
42. Infarmed. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro. 2004 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Equipamento+minimo+%28Delib+1500-2004%29.pdf/e69630e6-44fa-4eaf-91ad-d7f25897df4f>
43. Diário Da República. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. 2004 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/517633>
44. Diário da República. Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro. 2010 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A01_Desp_18694_2010doc.pdf

45. Tavares PC. Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V) -FGP A.III.2. Em: Formulário Galenico Português. 2007.
46. ACSS. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Facturas do SNS [Internet]. Dados. 2015 [citado 24 de Junho de 2018]. Disponível em: <https://www.ccf.minsaude.pt/portal/page/portal/estrutura/documentacaoPublica/ACSS/Manual de Relacionamento de Farmácias v1.25.pdf>
47. Diário da República. Portaria n.º 255/2016, de 27 de setembro. 2016 [citado 26 de Março de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/75415905>
48. Diário da República. Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho. 2015 [citado 24 de Junho de 2018]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/69879390>

Capítulo 2 - Relatório de estágio em farmácia hospitalar

1. Introdução

Os serviços farmacêuticos hospitalares têm, entre outras funções, o dever de assumir a responsabilidade pela aquisição e conservação de medicamentos e produtos de saúde e garantir a existência de um sistema eficaz e seguro de distribuição dos mesmos em ambiente hospitalar (1).

Este relatório pretende relatar a minha experiência e as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular no *Complejo Asistencial Universitario de Salamanca* (CAUSA), sob a orientação do Dr. José Germán Sánchez Hernández. O estágio foi realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e ao abrigo do programa ERASMUS+, durante o período de 16 de abril a 20 de junho de 2018.

2. O farmacêutico hospitalar em Espanha

O farmacêutico hospitalar em Espanha deve ter completado os cinco anos do *Grado en Farmacia*, equivalente ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas em Portugal, estar inscrito no Colégio Oficial de Farmacêuticos da Província onde exerce e possuir o título de farmacêutico especialista em farmácia hospitalar. Para deter este título os profissionais devem realizar uma prova nacional vulgarmente designada por FIR (que corresponde a Farmacêutico Interno Residente). Este exame realiza-se anualmente, após o qual cada farmacêutico receberá uma pontuação que ditará a ordem de eleição da escolha do lugar a realizar a residência. A residência em farmácia hospitalar tem duração de 4 anos e é realizada numa instituição acreditada (2).

3. O hospital

O CAUSA é um complexo de saúde composto atualmente pelos seguintes centros:

- Hospital Clínico;
- Hospital Virgen de la Veja;
- Hospital de Los Montalvos;

- Hospital Virgen del Castañar;
- Centro de especialidades de Ciudad Rodrigo (3);

Tive a oportunidade de estagiar em dois hospitais do Complexo, no *Hospital Clínico* e no *Hospital Virgen de la Veja*.

4. O guia farmacoterapêutico

O guia farmacoterapêutico contém a lista de todos os fármacos disponíveis no hospital. Esta lista é elaborada todos os anos pela Comissão de Farmácia e Terapêutica e revista pelos Serviços Clínicos, tendo como principal filosofia a terapêutica limitada, o que contribui para uma maior eficiência das aquisições, armazenamento e gestão de *stocks*, ao mesmo tempo que assegura a eficácia e segurança.

A inclusão de novos medicamentos no guia tem em conta os medicamentos já incluídos previamente e os seguintes critérios:

- A eficácia, ou seja, a atividade terapêutica demonstrada em ensaios clínicos controlados;
- A segurança, isto é, a gravidade e a frequência de efeitos adversos, a possibilidade de interações e a possibilidade de erros no seu uso;
- O impacto económico da introdução do novo medicamento no orçamento anual do hospital;
- As características farmacocinéticas, tais como biodisponibilidade, semivida de eliminação e a distribuição pelos tecidos;
- A facilidade de preparação e administração;
- A experiência de uso (4);

4.1. Programa de Intercâmbio terapêutico

Como o número de fármacos que integra o guia farmacoterapêutico é limitado foi criado uma secção neste designada por “Programa Intercâmbio Terapêutico”. Este programa tem especial importância quando é prescrito um medicamento que não existe no hospital ou quando os doentes internados tomavam, em domicílio, medicamentos que não estão disponíveis no hospital. Nestes casos deve ser assegurada a melhor alternativa terapêutica, incluída no guia farmacoterapêutico, o que irá garantir a dispensa da medicação em tempo adequado aos doentes.

Sempre que o médico prescreve um medicamento que não esteja incluído no guia farmacoterapêutico e sempre que exista um equivalente terapêutico, isto é, um fármaco que

tenha diferente estrutura química mas em que se espera um efeito terapêutico semelhante e um perfil de efeitos adversos similar, o farmacêutico deve preencher um documento indicando o possível medicamento equivalente. Cabe assim ao médico analisar a proposta e mudar, ou não, a prescrição. O farmacêutico deve sempre sugerir uma alternativa que pertença ao mesmo grupo farmacológico, que tenha indicações aprovadas para o uso terapêutico pretendido e que tenha um perfil de eficácia e de segurança equivalente. Por exemplo, caso o médico prescreva Perindopril 4 mg, está preconizado, na secção do guia referente, que o farmacêutico recomende a substituição por Enalapril 10 mg (4,5).

5. Sistema de distribuição de medicamentos

5.1. Distribuição individual diária em dose unitária

Neste sistema de distribuição os medicamentos são dispensados em doses unitárias, por doente, para um período de 24 horas. Isto permite aumentar a segurança no circuito do medicamento e conhecer o perfil farmacoterapêutico dos doentes internados (6).

Antes dos medicamentos chegarem ao doente, este sistema de distribuição contém várias etapas. Todo o processo inicia-se com a prescrição do médico. No CAUSA, a prescrição ainda é feita de forma manual, tendo os serviços farmacêuticos acesso a um duplicado da mesma. Isto acarreta muitos inconvenientes comparativamente à prescrição informática uma vez que aumenta o número de erros por ilegibilidade e leva ao consumo de tempo e recursos (6).

Após o recebimento da prescrição, o farmacêutico é responsável pela sua transcrição para o sistema informático devendo em seguida validá-la. Durante esta etapa deve estar especialmente atento a possíveis interações entre fármacos e a duplicações terapêuticas. Por vezes o médico prescreve medicamentos que não estão incluídos no guia farmacoterapêutico, tal como referido anteriormente, ou medicamentos em que não está indicada a dosagem ou via de administração ou ainda medicamentos de uso restrito. Nestes casos é preenchido um documento esclarecendo o motivo pelo qual o medicamento não pode ser dispensado (Anexo IV). Qualquer dúvida ou erro detetado durante a validação da prescrição é sempre esclarecido com o médico prescritor.

Após estas etapas, é preparada a medicação, ou seja, é colocada, em cada gaveta dos carros transportadores dos módulos de dose unitária, a medicação correspondente a 24h (Figura 1). Esta tarefa é facilitada no *Hospital Clínico* pela existência de dois Kardex[®]. Neste equipamento encontram-se arrumados os medicamentos que são prescritos com maior frequência. Para os restantes medicamentos, ou seja, aqueles que não fazem parte do *stock* do Kardex[®], é emitido um documento sendo estes distribuídos manualmente pelas gavetas e

caixas de apoio respetivas. Este sistema permite minimizar e prevenir os erros associados assim como poupar tempo aos profissionais.



Figura 1 - Carro transportador dos módulos de dose unitária.

Em seguida, é necessário conferir toda a medicação preparada. Enquanto estagiária tive a oportunidade de realizar esta operação. É necessário conferir sempre se cada gaveta, e por consequência cada doente, recebe os medicamentos corretos, quer quantitativamente como qualitativamente. Por fim os carros são recolhidos e entregues ao respetivo Serviço Clínico.

Todo este processo permite assegurar a chegada dos medicamentos a todos os doentes antes das 16 horas.

No *Hospital Virgen de la Vega* o sistema de distribuição em dose unitária está implementado nos seguintes Serviços Clínicos:

- Urologia/Nefrologia Agudos
- Traumatologia
- Neurocirurgia
- Traumatologia/ Cirurgia Maxilo-Facial/Otorrinolaringologia/Reumatologia
- Ortogeriatría
- Neurologia/Nefrologia Transplante

No *Hospital Clínico* este sistema está implementado em todos os Serviços com exceção da Unidade de Cuidados Intensivos, Pediatria, Obstetrícia, Reanimação e Neonatal (4).

5.1.1. Controlo de qualidade

O CAUSA instaurou um sistema de controlo de qualidade do sistema de distribuição de medicamentos em dose unitária.

Neste sistema de qualidade são analisadas as falhas detetadas durante a revisão dos carros de transporte dos módulos de dose unitária antes de estes serem entregues aos serviços. Como explicado anteriormente, enquanto estagiária tive a oportunidade de conferir os carros e, como tal, proceder ao controlo de qualidade. Deste modo realizei o registo sempre que existiam anomalias. Estas podem ser de vários tipos: o medicamento encontra-se omissivo, o medicamento encontra-se na forma farmacêutica errada ou na dosagem errada, entre outras situações. Além disso, são também recolhidas todas as reclamações feitas pelos Serviços Clínicos após entrega dos carros.

Toda esta informação é registada num documento Excel próprio para o efeito, permitindo assim uma análise mensal dos erros cometidos.

5.2. Distribuição por reposição de stocks

Apesar de não ter tido contacto direto com este sistema, durante a realização do estágio foi-me explicada a existência de um sistema de distribuição por reposição de *stocks* pré-definidos. Este tipo de distribuição permite a imediata acessibilidade a medicamentos por parte dos serviços. O *stock* é definido através da cooperação entre o farmacêutico responsável, o diretor do Serviço Clínico e o enfermeiro chefe.

Estes pedidos, no *Hospital Clínico*, são efetuados através da intranet do hospital, entre as 8h e as 12h do dia estabelecido para cada Serviço Clínico, devendo os Serviços Farmacêuticos ter o pedido pronto até as 13h do mesmo dia. Pedidos realizados fora do horário normal são dispensados assim que seja possível ou no dia seguinte (7).

5.2.1. Reposição dos carros de emergência

Foi-me ainda explicada a existência de carros de emergência utilizados, por exemplo, em casos de paragem cardiorrespiratória. Os carros de emergência, localizados nos Serviços Clínicos, são revistos pelo enfermeiro responsável nas seguintes situações:

- Após a utilização;
- Quando o lacre está quebrado (desconhecendo-se ou não se o carro foi utilizado);
- Caso não tenha sido utilizado, realiza-se uma revisão mensal, efetuada na primeira semana de cada mês, em que existe especial atenção às datas de validade de todo o material;

Posto isto, é enviado um pedido urgente ao Serviço de Farmácia para reposição (7).

5.3. Circuitos especiais de distribuição

5.3.1. Estupefacientes e Psicotrópicos e Benzodiazepinas

São classificados como estupefacientes, psicotrópicos ou benzodiazepinas todas as substâncias pertencentes aos anexos 1 e 2 do *Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre* cuja última alteração foi feita pela *Orden SCB/770/2018, de 12 de julio* (8).

Devido a necessitarem especial controlo, estes medicamentos são armazenados separadamente dos outros produtos, em armários com fechadura cuja chave só é acessível a um número restrito de profissionais.

Os estupefacientes têm de ser prescritos em vales oficiais, devendo cada vale corresponder a apenas uma substância (Figura 2).

The image shows two versions of a prescription form for controlled substances. The left version is a simplified form with fields for Residencia, Servicio, Médico, Enfermo, Estupefaciente, and Fecha. The right version is a more detailed form with fields for Servicio, Nombre y apellidos del médico, N° de Colegiado, Nombre y apellidos del enfermo, N° de cama, N° Historia clínica, ESTUPEFACIENTE (Nombre y forma farmacéutica), N° ejemplares (en letra), Selo del Servicio, and Fecha. Both forms include the Sacyl logo and the number N° 104401.

Figura 2 - Vale para dispensação de estupefacientes.

Estes vales são distribuídos pelo Serviço de Farmácia aos Serviços Clínicos, sendo mantido um registo atualizado com o código de cada “livro de vales” dispensado (designados por *talonários*), a data de dispensa, o farmacêutico responsável e o Serviço Clínico que o recebeu (9).

Enquanto estagiária, tive a oportunidade de auxiliar na dispensa deste tipo de medicamentos. Primeiramente, antes de proceder à dispensa, é necessário comprovar que o vale é válido, isto é, que contém a identificação do Serviço Clínico, o nome e o número de registo do médico prescriptor, o nome do doente e o respetivo número de cama e número de história clínica, o nome do estupefaciente e o número de exemplares, a data, a assinatura do médico e o carimbo. Uma vez dispensado, a parte de trás do vale deve ser rubricada indicando novamente o serviço a que é dispensado, o medicamento dispensado e a quantidade, o nome do operador e a data. Esta operação é realizada com o intuito de detetar possíveis erros durante a dispensa.

Os estupefacientes são então colocados num saco etiquetado e fechado sendo, em seguida, entregues ao responsável da respetiva planta. A quantidade dispensada deve corresponder no máximo a uma semana de tratamento para cada doente. No entanto existem Serviços Clínicos que possuem *stock* pré-estabelecido, uma vez que existe um consumo justificado.

Posteriormente, os vales devem ser entregues ao serviço administrativo para que seja atualizado o “livro” de contabilidade de estupefacientes e psicotrópicos, sendo este processo feito informaticamente.

Uma vez por dia, no *Hospital Clínico*, é realizada uma contagem parcial do *stock* deste tipo de medicamentos no Serviço de Farmácia, tendo em consideração a quantidade dispensada no dia anterior. O mesmo procedimento é realizado semanalmente no *Hospital Virgen de la Veja*, devido à existência de uma menor quantidade de *stock*. Mensalmente, é efetuado uma contagem total do *stock*, em ambos os hospitais.

5.4. Distribuição em regime de ambulatório

A distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório foi criada com o intuito de conceder uma maior supervisão e acompanhamento aos doentes que realizam determinadas terapêuticas no seu domicílio. Este regime apresenta inúmeras vantagens permitindo ao doente continuar o tratamento em ambiente familiar e, por consequência, aumentar a comodidade e reduzir, quer os custos associados com o internamento hospitalar, quer os riscos inerentes a este (10).

Segundo a alínea f do artigo 44º da *Ley 13/2001, de 20 diciembre de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad de Castilla y León* os serviços farmacêuticos hospitalares têm o dever de dispensar medicamentos de uso hospitalar a doentes em regime ambulatório. A dispensa deve ser efetuada prestando toda a informação necessária, de forma promover a adesão ao tratamento e a correta conservação e utilização dos medicamentos (11).

Em regime de ambulatório são dispensados todos os medicamentos que cumpram os seguintes critérios:

- Especialidades farmacêuticas de uso hospitalar, isto é, medicamentos que só podem ser prescritos por médicos que trabalham num hospital e que são dispensados exclusivamente pelo Serviço de Farmácia;
- Tratamento para doentes com fibrose quística e para doentes hemofílicos infetados com VIH;
- Qualquer tratamento com especialidades farmacêuticas, incluindo fórmulas magistrais, que por determinação legal só possam ser dispensadas através do Serviço de Farmácia Hospitalar;

- Medicamentos cujo custo não possa ser suportado pelo doente, após autorização da direção médica;

Em conformidade com o guia farmacoterapêutico, isto traduz-se na dispensa de medicamentos para doentes que sofrem variadas patologias tais como: Síndrome da imunodeficiência adquirida, Hepatite C, Esclerose múltipla, Esclerose lateral amiotrófica, Hipertensão pulmonar, Artrite reumatoide, Artrite psoriática, Anemia pós-quimioterapia e Anemia associada a doença renal crónica, entre outras. É também fornecida toda a medicação oral anticancerígena (4).

A zona de dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório possui as instalações fora da farmácia hospitalar, de forma a facilitar o acesso por parte dos seus utentes. O atendimento é efetuado em 2 zonas de dispensação separadas e em 3 consultórios, que permitem a realização de consultas farmacêuticas.

Inacessível aos utentes, existe uma sala de trabalho, onde são armazenados os medicamentos, nas corretas condições de temperatura e humidade, existindo também um computador. No exterior existe uma zona de espera que permite que os doentes aguardem de forma ordenada a sua consulta. O setor de ambulatório funciona integralmente das 9h às 14h, de segunda a sexta-feira. Excecionalmente, para doentes que não tenham disponibilidade, pode ser agendada consulta fora do horário normal de funcionamento. Diariamente este serviço acompanha cerca de 150 doentes.

A dispensa é realizada com base numa receita médica, podendo esta no máximo conter 4 medicamentos e sendo renovável por 3 vezes (Figura 3). Caso seja a primeira prescrição, o doente deve fazer-se acompanhar de um relatório clínico que justifique o uso do medicamento.

PACIENTE		DOCUMENTO DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO, EXTRANJEROS Y USO COMPASIVO A PACIENTES EXTERNOS			
Nombre y apellidos: N° S.S. Edad: N.H.C.					
PRESCRIPCIÓN		DISPENSACIONES	1ª	2ª	3ª
DCI o nombre comercial, dosis / Posología / Duración prevista / cada horas / durante / cada horas / durante / cada horas / durante / cada horas / durante		Nombre comercial, dosis	dispensación	dispensación	dispensación
MÉDICO PRESCRIPTOR		FARMACÉUTICOS			
Nombre: N° colegiado Servicio: Hospital Universitario de Salamanca Fecha: / / Firma:		Fechas / / / / Firmas			
		Tipo de paciente:			
<small> - Dispensable únicamente en el Servicio de Farmacia del Hospital. En cada dispensación se dará como máximo la medicación necesaria para un mes de tratamiento. - Para los medicamentos de Uso Compasivo se dispensará solamente la medicación para un mes de tratamiento (una dispensación) </small>					

Figura 3 - Modelo de receita médica.

Antes da dispensa, o farmacêutico valida a prescrição e confirma o enquadramento legal em que esta está inserida. Em seguida, procede ao cálculo do número de unidades a dispensar, sendo que geralmente a dispensa é efetuada para apenas um mês de tratamento. Contudo, em casos excepcionais, por exemplo, em doentes com dificuldade de deslocação, o tratamento pode ser dispensado para 2 meses.

O ato de dispensa é efetuado com apoio informático, sendo necessário identificar o medicamento e a quantidade dispensada através de um código de barras. O doente, ou o seu representante, deve sempre assinar e fornecer o seu número do *Documento Nacional de Identidad*, ficando esta informação registada informaticamente e comprovando que a dispensa foi corretamente efetuada. Simultaneamente com os medicamentos são fornecidos folhetos com informação técnica. Estes folhetos permitem reforçar a mensagem oral dada durante a dispensa, promovendo a utilização correta e a importância da adesão terapêutica. Para as terapêuticas mais dispendiosas, deve ser emitido um documento com o custo, com o intuito de promover a adesão à terapêutica e minimizar o desperdício. Por fim, deve-se agendar nova dispensa de medicamentos para o mês seguinte, de preferência no mesmo dia da consulta médica.

Caso os medicamentos dispensados já não sejam necessários, por exemplo, em caso de troca de terapêutica ou por falecimento, estes deve ser entregues novamente nos serviços farmacêuticos. No ato de receção, o farmacêutico deve-se assegurar que a medicação esteve sempre nas condições corretas de acondicionamento e preencher um impresso de devolução (Figura 4), para posterior atualização de *stocks*.


<small>HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA</small>		<small>SERVICIO DE FARMACIA. UNIDAD DE PACIENTES EXTERNOS.</small>		
DEVOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS				
Nombre del paciente.....				
N.H.C.:.....Fecha:.....				
ESPECIALIDAD	LOTE	CADUCIDAD	UNIDADES DEVUELTAS	
.....	
.....	
.....	
.....	

Figura 4 - Impresso de devolução de medicamentos

5.4.1. Atenção farmacêutica

Os farmacêuticos são responsáveis por efetuar o seguimento farmacoterapêutico mais minucioso de alguns doentes, tais como os infetados com VIH.

Durante o estágio, tive a oportunidade de acompanhar consultas de seguimento farmacoterapêutico em doentes com VIH, conduzida pela Farmacêutica María Paz Valverde Merino. Estas consultas realizam-se normalmente a cada 4 ou 6 meses, ou seja, sempre que o

doente tem consulta com o médico. Previamente, o farmacêutico analisa os valores analíticos, dando especial importância à carga viral e à contagem de linfócitos T CD4+. A análise destes valores permite perceber a evolução da doença e como tal conduzir melhor a consulta.

Durante a consulta, para além da dispensa de medicamentos, é importante inquirir o doente sobre a adesão à terapêutica, sendo utilizado para tal o *Simplified Medication Adherence Questionnaire*. Este questionário consiste em 6 perguntas:

- 1-Alguma vez se esqueceu de tomar a medicação?
- 2-Toma sempre os medicamentos no horário indicado?
- 3-Alguma vez deixou de tomar os medicamentos por se sentir mal?
- 4-Esqueceu-se de tomar a medicação durante o final de semana?
- 5-Na última semana quantas vezes não tomou alguma dose?
- 6-Nos últimos 3 meses quantos dias completos não tomou a medicação?

Considera-se o doente como não cumpridor do tratamento sempre que exista pelo menos uma das seguintes respostas:

- Pergunta 1: sim
- Pergunta 2: não
- Pergunta 3: sim
- Pergunta 4: sim
- Pergunta 5: mais do que 3 vezes
- Pergunta 6: mais de 2 dias.

O farmacêutico deve ainda confirmar que o doente costuma recolher a medicação nas consultas farmacêuticas agendadas, uma vez que este é um indicador indireto da adesão. Por fim, deve existir especial atenção a outros medicamentos tomados pelo doente e, até mesmo, à toma de suplementos alimentares ou chás, uma vez que isso pode interferir com o sucesso da terapêutica. Sempre que exista risco de interação entre fármacos, o farmacêutico deve contactar o médico prescritor (12).

6. Farmacotecnia

Devido ao desenvolvimento da indústria farmacêutica, o setor de farmacotecnia dos serviços hospitalares tem vindo a reduzir a sua carga de trabalho. Atualmente, a maioria das preparações elaboradas destinam-se a:

- Situações específicas em que não existe uma apresentação comercial disponível (por exemplo formulações específicas para o serviço de pediatria ou de dermatologia);
- Reembalagem de doses unitárias;
- Preparações de formulações estéreis (tais como citotóxicos injetáveis e nutrição parentérica);

Em Espanha, a farmacotecnia é regulada pelo *Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero* (13). No *Hospital Clínico* este setor está sobre a responsabilidade da farmacêutica Ana María Moreno.

Em conformidade com a referida legislação, as instalações da área de farmacotecnia possuem superfícies de trabalho lisas que permitem fácil limpeza e lavatórios para a lavagem dos materiais. A área de farmacotecnia possui ainda uma pequena biblioteca em que está incluída a *Real Farmacopea Española, o Formulario Nacional*, documentação legislativa e alguns livros relativos à área de farmacotecnia. Para consulta estão ainda disponíveis os procedimentos de limpeza assim como os procedimentos de manutenção e de calibração de equipamentos e as normas de higiene do pessoal (13).

6.1. Matérias-primas

Tanto as matérias-primas como os materiais de acondicionamento, são guardadas em armários, que permitem uma boa conservação e impedem a contaminação. Os produtos termolábeis são acondicionados num frigorífico com monitorização constante da temperatura. Todas as substâncias devem estar etiquetadas com pelo menos os seguintes elementos:

- Nome da matéria-prima, expresso em Denominação Oficial Espanhola ou por defeito em Denominação Comum Internacional;
- Número de registo interno, que indica que a matéria-prima foi corretamente rececionada, sendo possível rastrear a sua origem;
- Data de validade ou por defeito a data do próximo controlo analítico;
- As condições especiais de armazenamento, se aplicável;
- A quantidade e a pureza (13).

Deve ainda ser mantido um registo de todas as matérias-primas, com o respetivo lote, fornecedor, data de validade, ficha de controlo de qualidade e especificações individuais tais como condições especiais de conservação e precauções durante a manipulação.

Durante a minha passagem pelo setor de farmacotecnia tive a oportunidade de colaborar na atualização de *stock* das matérias-primas, sendo esta operação realizada mensalmente e com a finalidade de elaborar uma encomenda aos fornecedores.

Cada matéria-prima tem predefinido um *stock* máximo, um *stock* de alerta e um *stock* mínimo. O *stock* máximo corresponde, tal como o nome indica, à quantidade máxima de produto que a farmácia deve dispor. O *stock* de alerta é um valor intermédio entre o *stock* máximo e o *stock* mínimo, este é o ponto em que se deve realizar a encomenda ao fornecedor. A existência de um *stock* de alerta permite fazer face à demanda do produto, desde que o pedido é efetuado até ao momento da reposição. O *stock* mínimo, tal como o nome indica, é o número mínimo de unidades de um determinado produto que a farmácia deve dispor, caso este valor seja alcançado deve-se realizar uma encomenda urgente ao fornecedor.

6.2. Preparação de formulações não estéreis

Durante o estágio tive oportunidade de auxiliar na elaboração dos seguintes preparados:

Suspensão oral de celecoxib a 10 mg/ml

Esta suspensão é preparada a partir de cápsulas. O conteúdo das cápsulas deve ser colocado num almofariz de porcelana e deve-se adicionar, aos poucos, cerca de 70% da quantidade de veículo ORA-BLEND®. Após misturar, a suspensão deve ser transferida para uma proveta rolhada. Em seguida, o almofariz deve ser lavado com o restante veículo, sendo este então adicionado à mistura preparada anteriormente. Por fim deve-se completar o volume e armazenar em frasco de vidro âmbar, tipo III, bem fechado. A suspensão é estável durante 93 dias quando conservada em entre 2 a 8 °C (14).

Solução oral de cloridrato de metadona a 10 mg/ml

Após pesagem, a metadona deve ser dissolvida em água destilada, sobre agitação magnética. Depois da completa dissolução, deve-se acertar o volume final num balão volumétrico e agitar manualmente até que apresente aspeto homogéneo. A solução deve ser armazenada em garrafas de plástico de cor âmbar. Este manipulado tem validade de 1 mês quando conservado entre 2 a 8 °C (15).

Solução oral de lugol a 5%

Após pesado, o iodo é transferido para um almofariz de vidro e pulverizado. O iodeto de potássio deve ser dissolvido numa porção de água e adicionado, em agitação, ao iodo. Em seguida, adiciona-se cerca de 75% da água e agita-se até completa dissolução do iodo. A mistura deve ser filtrada com um filtro de algodão de vidro. Por fim, o almofariz deve ser lavado com a restante água, sendo esta filtrada e adicionada à restante solução. A solução é estável durante 3 meses, quando conservada à temperatura ambiente em frasco de vidro âmbar, tipo III, bem fechado (16).

Pomada de lidocaína e metronidazol, 2% e 5% respetivamente

Após pesagem de todos os constituintes, deve-se colocar o metronidazol e o cloridrato de lidocaína num almofariz de vidro. Em seguida, adiciona-se a vaselina líquida e mistura-se. Consecutivamente, deve-se adicionar a vaselina sólida e misturar até completa homogeneização. O preparado é acondicionado em recipientes opacos e é estável durante 3 meses quando conservado à temperatura ambiente (17).

Todas estas preparações foram elaboradas segundo as normas básicas de conduta em laboratório, utilizando bata, luvas, máscara e touca, e seguindo as instruções de um procedimento normalizado de trabalho aprovado previamente.

Após a produção e acondicionamento do manipulado, efetua-se o controlo de qualidade, englobando este procedimento diversos ensaios de verificação, nomeadamente as características organolépticas e a quantidade dispensada. Todos os preparados são etiquetados.

6.3. Preparação de formulações estéreis

6.3.1. Preparação de Citotóxicos Injetáveis

No Serviço de Farmácia do *Hospital Clínico*, existe um departamento responsável pela área de oncologia. Este setor é constituído por uma sala onde os farmacêuticos fazem a validação das prescrições, verificando a identificação do utente, os parâmetros deste (área de superfície corporal, creatinina, peso, altura), o diagnóstico e o enquadramento do esquema terapêutico. O departamento de oncologia é ainda composto por uma secção à parte onde é realizada a preparação de citotóxicos injetáveis.

A preparação de citotóxicos injetáveis é feita numa sala limpa, destinada exclusivamente para o efeito. Esta sala está equipada com duas câmaras de fluxo de ar laminar vertical classe II tipo B. Estas são câmaras de segurança biológica adequadas à preparação de citotóxicos, garantindo não só a proteção dos medicamentos mas também a proteção dos profissionais e do ambiente. A designação “tipo B” significa que o ar é expulso para o exterior do edifício misturando-se com a atmosfera, não existindo recirculação do fluxo de ar interno. Este sistema possui dois filtros *High-Efficiency Particulate Air* (HEPA): um que filtra o ar que entra na zona de trabalho e outro que filtra o ar que expulsa para o exterior. Antes de se iniciar a preparação propriamente dita, deve-se ligar o sistema modular 30 minutos antes da sua utilização e desinfetar a câmara de fluxo de ar laminar com álcool a 70% esterilizado.

A sala de preparação de citotóxicos possui ainda uma janela de dupla porta com espaço para transferência de produtos e portas de duplo encravamento, sendo que toda a comunicação com o exterior é feita por um sistema de intercomunicador eletrónico.

As salas limpas são antecedidas de antecâmaras onde os profissionais se equipam com o vestuário adequado tais como luvas (um par de luvas normais e um par de borracha, adequado ao manuseamento de citotóxicos, colocado por cima dos punhos da bata), toucas e máscara de proteção P3 e bata impermeável. Esta antecâmara possui ainda um espelho para que o operador possa confirmar a correta colocação de todo o equipamento e um lavatório, acionado por pedal, para a correta lavagem e desinfeção das mãos.

Para garantir a esterilidade do ar, a pressão da sala de trabalho é negativa enquanto que na pré-sala é positiva (18,19).

6.3.2. Preparação de outras formas farmacêuticas estéreis

6.3.2.1. Preparação de colírios

Durante a minha passagem pelo sector de farmacotecnia, tive ainda a oportunidade de observar a preparação de colírios nomeadamente colírios de soro autólogo. Este colírio é preparado por solicitação do Serviço de Oftalmologia, após serem entregues as amostras de sangue previamente colhidas. Após entrega, o sangue é centrifugado de forma a obter o soro. Os restantes passos são preparados em câmara de fluxo de ar laminar horizontal.

As câmaras de fluxo de ar laminar horizontal estão em salas limpas. Este tipo de câmaras, tal como as câmaras de fluxo verticais, não são, por si só, câmaras de segurança biológica. Estas câmaras projetam um fluxo de ar filtrado por filtros HEPA através da superfície de trabalho, em direção ao operador, proporcionando apenas proteção do produto (18,19).

A sala limpa que contém as câmaras de fluxo de ar laminar horizontal, assim como a sala limpas que contém as câmaras de fluxo de ar laminar vertical, é antecedida de uma antecâmara, onde o manipulador se equipa devidamente.

Assim como na preparação de citotóxicos injetáveis, antes de iniciar qualquer preparação a câmara de fluxo laminar deve ser previamente ligada pelo menos 30 minutos, devendo também ser limpa com álcool a 70% esterilizado. Todos os produtos são manipulados com técnica asséptica. No caso específico dos colírios de soro autólogo, o soro do doente é misturado com o colírio BSS (*balanced salt solution*), após este ser filtrado com um filtro de 0,22 µm. Consequentemente, a preparação é acondicionada em frascos estéreis e é devidamente rotulada.

No final da preparação, as câmaras de fluxo são novamente limpas devendo-se esperar pelo menos 15 a 20 minutos antes de começar uma nova preparação.

Sempre que se prepara um lote de colírios é enviada uma amostra ao serviço de microbiologia para ser analisada, comprovando-se assim a esterilidade do produto. Adicionalmente, os

doentes, sempre que tragam nova solicitação de preparação, devem trazer uma amostra de colírio do lote anterior para nova análise microbiológica.

6.3.2.2. Preparação de Nutrição parentérica

A malnutrição tende a afetar os doentes hospitalizados. Deste modo, por vezes, é necessário recorrer à utilização de nutrição artificial uma vez que o estado nutricional pode condicionar tanto a evolução da patologia quanto o êxito da terapêutica instituída.

A nutrição artificial pode ser fornecida recorrendo tanto à via entérica como à via parentérica. A via preferencial é a entérica, uma vez que é a mais fisiológica, está associada a menos complicações e a custos mais baixos. Contudo, a utilização desta via, embora preferencial, implica que o aparelho digestivo se encontre minimamente funcional. Em casos em que não seja possível a nutrição entérica é utilizada a nutrição parentérica, isto é, os nutrientes são administrados por via endovenosa. Este tipo de nutrição pode ser feito por duas vias: a via central e a via periférica. Na via periférica a osmolaridade deve ser inferior a 800 mOsm/L e a duração deve ser inferior a 7-10 dias, assim, caso seja necessária a utilização de solutos hipertónicos ou a utilização superior a 2 semanas deve-se escolher a via central (20).

Para a nutrição parentérica podem ser utilizadas quer misturas nutritivas *standard* quer preparações personalizadas. As primeiras possuem a vantagem de terem menor custo associado e de requererem uma menor manipulação, reduzindo assim a probabilidade de erros associados. Contudo, misturas *standard* possuem uma menor flexibilidade no aporte de nutrientes. Devido a este inconveniente, por vezes, é necessário a preparação de fórmulas personalizadas. O farmacêutico tem assim a responsabilidade de garantir que a composição da formulação é adequada ao aporte nutricional necessário para cada doente (20)

No *Hospital Clínico* é utilizado o *software NutriWin*, que permite criar uma ficha para cada doente, inserindo os seus dados pessoais tais como peso e altura. Este *software* permite ainda adaptar a quantidade de cada nutriente pretendido, o volume final, o aporte calórico, e imprimir as etiquetas para as bolsas de nutrição e para arquivo. Estas etiquetas devem incluir os seguintes dados:

- Identificação do doente (nome, número de história, localização e serviço)
- Identificação da composição nutricional
 - Quantidade calórica total
 - Volume total
 - Osmolaridade
 - Quantidade de cada um dos componentes
- Via de administração

- Velocidade e duração de administração
- Data de administração e validade
- Condições de conservação até à administração

Durante a realização do estágio, tive a oportunidade de acompanhar por 2 vezes a farmacêutica responsável durante a visita aos Serviços Clínicos. Esta visita é de enorme importância uma vez que permite ao farmacêutico contactar com enfermeiros e médicos, percebendo se existiram alterações significativas do estado clínico do utente. É fundamental comparar a prescrição com a realizada no dia anterior, de modo a identificar possíveis incoerências.

Infelizmente, não tive oportunidade de assistir à preparação de nenhuma formulação, contudo esta é realizada com os mesmos critérios de qualidade das outras preparações estéreis tal como os colírios.

6.4. Reembalagem de formas farmacêuticas orais sólidas

A reembalagem de medicamentos é especialmente útil para o sistema de distribuição de medicamentos em dose unitária. Devem ser reembalados todos os medicamentos que não existem no mercado na dose prescrita e têm que ser fracionados assim como os medicamentos acondicionados em embalagens multidose e os medicamentos fornecidos em blister devidamente individualizado, mas sem rótulo individualizado.

O reembalamento é realizado por 2 técnicos de farmácia numa sala específica para esta operação, utilizando uma máquina semiautomática. Esta área deve dispor apenas do medicamento a ser reembalado, de forma a evitar erros. Antes de iniciar ou após concluir qualquer operação, a máquina deve ser inspecionada e limpa. Os profissionais devem verificar que cada comprimido está devidamente acondicionado, que todas as embalagens possuem apenas um comprimido e que este está devidamente identificado. A libertação do lote reembalado é da responsabilidade do farmacêutico.

Informaticamente, deve-se manter um registo de todos os medicamentos reembalados, devendo constar os seguintes dados: nome do princípio ativo, nome comercial, dose, número de lote original, número de lote de reembalamento, data de validade original, data de validade após reembalamento, data de reembalamento, número de comprimidos reembalados e nome do farmacêutico responsável e do operador (21).

Em cada embalagem de medicamento reembalado consta:

- Nome do princípio ativo;
- Nome comercial;
- Condições especiais de conservação, se aplicável;

- Dosagem;
- Prazo de validade;
- Lote de embalagem;
- Data de embalagem;
- Identificação do Hospital;
- Código de barras que permite a identificação do produto;

7. Farmacocinética clínica

A farmacocinética clínica é uma área dos serviços hospitalares baseada na interpretação das concentrações plasmáticas dos fármacos. Esta área tem como objetivos principais a otimização do tratamento farmacológico e a individualização posológica, permitindo assim a redução de efeitos secundários e a maximização da eficácia terapêutica.

Evidentemente, é impossível monitorizar todos os fármacos utilizados clinicamente em todos os doentes, uma vez que tal operação não é isenta de custos. Deste modo, é necessário estabelecer critérios, sendo apenas útil a monitorização de fármacos que apresentem as seguintes características:

- Margem terapêutica estreita;
- Difícil compreensão clínica da sua eficácia ou toxicidade;
- Variabilidade no comportamento cinético;
- Relação concentração-resposta definida (22);

Ainda assim, é impossível monitorizar todos os doentes que utilizam determinados fármacos, sendo que a monitorização rotineira está contraindicada em doentes com resposta adequada e com ausência de fatores que possam modificar as concentrações do fármaco. A monitorização está principalmente indicada em casos de:

- Suspeita de concentração sérica abaixo do intervalo terapêutico;
- Suspeita de toxicidade;
- Risco de interações;
- Fracasso terapêutico e/ ou modificação da resposta (por incumprimento da prescrição, alteração da cinética do fármaco ou resistência ao tratamento);
- Necessidade de individualização da posologia (especialmente em doentes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, idosos e recém-nascidos);
- Modificações da posologia (22);

A área de farmacocinética clínica do *Hospital Clínico* é composta por duas zonas distintas, um laboratório e uma sala de interpretação de resultados.

No laboratório, as amostras são rececionadas, devidamente identificadas com o nome do doente, data e hora de extração e acompanhadas por uma folha de petição. Recebem então um código interno e são registadas informaticamente. De seguida, estas são analisadas, pelas técnicas de laboratório, através de técnicas de imunoensaios. Diariamente, são realizadas curvas de calibração, específicas para cada fármaco, utilizando padrões com concentrações conhecidas e, mensalmente, são analisados controlos externos, de forma a garantir a qualidade dos resultados obtidos.

Uma vez analisadas as amostras, um farmacêutico residente, supervisionado pelo farmacêutico responsável pela área de farmacocinética clínica, elabora um relatório com a interpretação dos resultados, que será entregue ao médico que solicitou a análise.

A interpretação de resultados é feita com apoio do *software Abbottbase PKSystem* (PKS) através da utilização, na maioria dos casos, de métodos bayesianos, isto é, utilizando um método estatístico que tem em consideração não só as concentrações plasmáticas do fármaco obtidas no doente em análise, mas também através do conhecimento do comportamento farmacocinético na população com características fisiopatológicas similares. Em alguns casos, as características conhecidas do doente são muito díspares das características da população, razão pela qual não se pode optar pelos métodos bayesianos. Nestes casos são utilizados métodos de ajustes de dados por regressão linear ou não linear. Para a utilização do *software* PKS é necessário introduzir as características do doente (tais como idade, sexo, peso, creatinina sérica, albumina sérica) e do fármaco (posologia, via de administração e concentração obtida) (22).

No *Hospital Clínico*, é possível monitorizar inúmeros fármacos de diversas classes sendo que os principais são antibióticos, imunossuppressores e antiepiléticos. São ainda realizadas análises em caso de suspeita de utilização de drogas de abuso, como opiáceos, ou suspeita de intoxicação com fármacos, como paracetamol.

8. Ensaio clínicos

Ensaio clínico é um estudo clínico, realizado em humanos, com o objetivo de verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos. Os ensaios clínicos têm ainda o objetivo de identificar reações adversas e estudar os processos de absorção, distribuição e eliminação com a finalidade de averiguar a segurança e eficácia. Os ensaios clínicos não fazem parte da prática clínica habitual (23).

Durante do estágio, tive oportunidade de acompanhar o serviço de ensaios clínicos durante 1 dia. Este serviço possui uma sala própria onde é arquivada toda a documentação referente aos ensaios clínicos.

A receção de encomendas é efetuada numa plataforma digital, sendo necessário introduzir um código de acesso. Normalmente os medicamentos são acompanhados por dispositivos de registo de temperatura, o que garante que não existiram quaisquer desvios de temperatura significativos durante o transporte. O armazenamento é feito em armários próprios para o efeito, separados dos restantes medicamentos, onde existe controlo constante da temperatura.

Aquando da dispensa de medicamentos, o farmacêutico deve prestar toda a informação necessária ao utente, com o objetivo de promover o cumprimento do protocolo e alertar para a importância da devolução da medicação, incluindo as embalagens vazias. Sempre que a medicação é devolvida, o farmacêutico deve ainda registar a informação na plataforma e guardá-la para posterior recolha.

9. Conclusão

A realização deste estágio ao abrigo do programa Erasmus+ permitiu contactar com uma realidade de trabalho diferente de Portugal, tendo aprendido os diferentes circuitos do medicamento em ambiente hospitalar e contactado com diversas áreas tais como a farmacotecnia e a farmacocinética clínica. Além disso, considero que os conhecimentos adquiridos vão muito além dos relacionados com a profissão farmacêutica. Deste modo, considero este estágio extremamente enriquecedor.

10. Bibliografía

1. Boletín Oficial del Estado. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. 2006;
2. Suñé JM, Bel E. Legislación. Em: El libro de la farmacia hospitalaria [Internet]. 2001. p. 29-62. Disponible em: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap12.pdf>
3. Hospital clínico | Complejo Asistencial de Salamanca [Internet]. [citado 23 de Abril de 2018]. Disponible em: <https://www.saludcastillayleon.es/CASalamanca/es/hospital-clinico>
4. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Guía Farmacoterapéutica 2018. 2018; Disponible em: <http://www.hca.es/huca/web/contenidos/websdepartam/farmacia/guia.pdf>
5. Comisión de Normas y procedimientos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Normas y Procedimientos para la realización de intercambio terapéutico en los hospitales. 2003;1-4. Disponible em: http://www.sefh.es/normas/Intercambio_terapeutico.pdf
6. Napal V, González M, Ferrándiz J. Dispensación con intervención previa del Farmacéutico: dosis unitarias. Farm Hosp Tomo I [Internet]. 1997;1989:390-412. Disponible em: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap2611.pdf>
7. Fernández MA, Oliva A. PROCEDIMIENTOS DE SOLICITUD Y DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS. Complejo Asist Univ Salamanca. 2017;1-10.
8. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre por el que se regulan las sustancias y preparados medicinales psicotrópicos, así como la fiscalización e inspección de su fabricación, distribución, prescripción y dispensación. 1977;
9. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario. 2013;114.
10. Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, et al. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde [Internet]. 2005;69. Disponible em: http://www.infarmed.pt/porta1/page/porta1/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANUAL_FARMACIA_HOSPITALAR/manual.pdf
11. Boletín Oficial del Estado. Ley 13/2001, de 20 diciembre 2001. Ordenación Farmacéutica de la Comunidad de Castilla y León. 2009;

12. Ventura Cerdá JM. Procedimientos de atención farmacéutica al paciente VIH . Aproximación práctica. Serv Farm Unidad Atención Farm a Pacientes Externos. 2004;161-86.
13. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 175 / 2001 , de 23 de febrero , por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales . TEXTO CONSOLIDADO. 2003;
14. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. PNT Susp.Celecoxib. 2004;
15. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. PNT- Metadona 1%.
16. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. PNT Lugol 5%. 2003;424.
17. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. PNT Pomada lidocaina+metronidazol. 2004;
18. Ministerio de Sanidad SS e I. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Minist SANIDAD, Serv Soc E Igual [Internet]. 2014;68. Disponible em: http://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
19. Inaraja M, Castro I, Martínez M. Formas farmacéuticas estériles. Em: Farmacia Magistral. 2001. p. 486.
20. Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. Preguntas frecuentes [Internet]. [citado 23 de Abril de 2018]. Disponible em: <http://www.senpe.com/preguntas-frecuentes.php>
21. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Recomendaciones de la s.e.f.h. sobre reenvasado de medicamentos sólidos y líquidos orales. 1997;5-6. Disponible em: <https://www.sefh.es/normas/norma6.pdf>
22. Calvo, M.V., Garcia, M.J., Martínez, J., Fernandez MM. Farmacocinética clínica. Em: Farmacia Hospitalaria - Tomo I [Internet]. 2002. p. 626-7, 633. Disponible em: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>
23. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia. Regulamento (UE) nº 536/2014 de 16 de abril de 2014. J Of das Comunidades Eur. 2014;L158(4):1-79.

Capítulo 3 - Otimização de formulações termorreversíveis para administração nasal de carbamazepina

1. Introdução

A epilepsia, segundo a Organização Mundial de Saúde, é uma doença crónica cerebral que afeta aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo (1). Clinicamente pode ser diagnosticada após duas ou mais crises epiléticas de causa não passível de ser explicada, sendo estas caracterizadas por episódios breves em que todo o corpo, ou apenas uma parte, é afetado.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 70% dos doentes epiléticos responde ao tratamento (1). Contudo, para que tal aconteça, o fármaco necessita atravessar uma estrutura semipermeável, conhecida como barreira hematoencefálica, estando este facto condicionado pelo seu tamanho e carga. Para contornar esta situação, e de forma a aumentar a eficácia da terapêutica, têm vindo a ser desenvolvidas estratégias para entrega de fármacos diretamente ao sistema nervoso central (SNC), tanto por vias invasivas como não invasivas. Contudo, a administração de fármacos por vias invasivas, por exemplo pela via intracerebroventricular, apresenta-se desvantajosa tanto a nível da segurança como do custo e conforto, o que focaliza o interesse no estudo e aperfeiçoamento de técnicas de entrega não invasivas (2).

A via nasal tem surgido nos últimos anos como uma alternativa atrativa devido à sua natureza não invasiva e cómoda, já existindo atualmente ensaios clínicos a decorrer para alguns fármacos antiepiléticos, como por exemplo da classe das benzodiazepinas (3). Desponta assim a vontade de aprofundar o estudo nesta área e expandir as formulações nasais para outros fármacos, como é o caso da carbamazepina e da lamotrigina. A farmacocinética após administração nasal destes fármacos, em modelo animal (murganhos), foi estudada por Serralheiro *et al.* (4,5). Estes trabalhos confirmaram a existência de transporte de carbamazepina e lamotrigina ao SNC através da via nasal. Contudo as concentrações atingidas não terão sido as suficientes para se atingir atividade terapêutica, havendo interesse em perceber melhor esta estratégia de formulação para futura transposição para novos fármacos e para alcançar uma maior dosagem. Adicionalmente, não se sabe até que ponto as formulações usadas, à partida muito semelhantes, possam ter influenciado os resultados *in*

vivo, por exemplo limitando a libertação devido à viscosidade. Estas questões motivaram o trabalho experimental reportado neste capítulo, que teve por objetivo caracterizar as formulações usadas no trabalho já referido, e tentar propor uma formulação otimizada de carbamazepina.

No seguimento da introdução deste capítulo serão discutidas as vantagens e desvantagens da administração de fármacos por via nasal, assim como o interesse no desenvolvimento de formulações de carbamazepina para esta via. Alguns dos resultados deste trabalho foram apresentados na forma de *poster* na 13th *International Chemical and Biological Engineering Conference* (Anexo V).

1.1. Administração de fármacos por via nasal ao sistema nervoso central

A entrega de fármacos ao cérebro por via nasal tem surgido nos últimos anos como uma via promissora para o tratamento de doenças neurológicas tais como a epilepsia, esquizofrenia, Parkinson e Alzheimer (6,7).

A via nasal é um método de entrega cómodo, não-invasivo, rápido e que permite a autoadministração, o que pode aumentar a adesão à terapêutica por parte do doente. Além disso, é favorável para fármacos que sofram degradação no trato-gastrointestinal ou metabolismo de primeira passagem no fígado. A elevada vascularização e permeabilidade da mucosa nasal também são fatores favoráveis uma vez que estão associadas a um início de ação relativamente rápido. Tem ainda o benefício de permitirem “escapar”, pelo menos parcialmente, à barreira hematoencefálica, por via do transporte ou difusão através dos nervos olfativo e trigémeo. Deste modo, fornece uma entrega eficaz do fármaco ao SNC e reduz a exposição sistémica o que, por consequência, poderá diminuir os efeitos adversos à periferia. A nível tecnológico, as formulações para uso nasal possuem a vantagem de não requerem a esterilização, em oposição às preparações parentéricas (8-10).

Contudo, a entrega de fármacos por esta via também possui desvantagens. Entre estas encontram-se o limitado volume nasal, uma vez que cada narina humana retém menos de 200 µL de fluido, e a degradação enzimática a que os fármacos estão sujeitos, pois a cavidade nasal também contém enzimas tais como as isoenzimas citocromo P450. Adicionalmente, existe uma rápida eliminação de substâncias da cavidade nasal devido à *clearance* mucociliar e existe um fenómeno de efluxo graças à presença da glicoproteína-P. A *clearance* mucociliar levanta ainda outro problema, uma vez que o fármaco removido por este mecanismo entra no trato gastrointestinal a partir da nasofaringe, sendo deglutido, podendo ser inativado ou ocasionar efeitos adversos sistémicos. Além de todos os inconvenientes apresentados anteriormente destaca-se ainda uma possível variabilidade na absorção do fármaco devido a condições patológicas, tais como constipações ou alergias, ou ainda devido ao uso de fármacos vasoconstritores ou vasodilatadores (6,9).

Para ser absorvido, o fármaco necessita de atravessar o muco presente na cavidade nasal, sendo este passo facilitado para moléculas pequenas e sem carga (11), e seguidamente permear através do epitélio, por via paracelular ou por via transcelular. No primeiro, as moléculas difundem-se por entre as células epiteliais. Idealmente as moléculas transportadas por este mecanismo possuem carga. O transporte transcelular pode ocorrer por difusão passiva ou ser mediado por transportadores. (11).

Uma vez ultrapassada esta etapa, parece consensual que existem três “percursos” potenciais, pelos quais os fármacos podem alcançar o cérebro através da via nasal: o percurso sistémico, o percurso olfativo e o percurso trigeminal (10,12).

No percurso sistémico o fármaco é absorvido para a corrente sanguínea na cavidade nasal e necessita de atravessar a barreira hematoencefálica para entrar no SNC (13). No percurso olfativo ocorre transporte direto pelos neurónios olfativos. No percurso trigeminal as moléculas são transportadas por ramificações dos nervos trigémeos, que enervam parte do epitélio respiratório e olfativo (12).

1.2. Interesse no desenvolvimento de formulações nasais de carbamazepina

A carbamazepina é clinicamente utilizada para o tratamento de crises epiléticas parciais ou tónico-clónicas. É ainda utilizada no tratamento da nevralgia do trigémeo e ainda em distúrbios psiquiátricos, por exemplo na doença maniaco-depressiva. O seu mecanismo de ação consiste no bloqueio dos canais de sódio (14). Este fármaco é atualmente comercializado em Portugal apenas para administração oral, na forma de comprimidos de libertação não modificada, comprimidos de libertação prolongada e ainda como suspensão (15). Como já referido na secção 1.1, a administração intranasal tem vantagens relativamente à administração por via oral uma vez que permite evitar a degradação do fármaco no trato gastrointestinal e possibilita uma maior eficácia na entrega ao SNC, podendo, teoricamente, reduzir a dose de fármaco a administrar. Adicionalmente, a via nasal também se torna atrativa porque a carbamazepina é um fármaco com baixa solubilidade aquosa, cerca de 0,152 mg/ml, com absorção oral descrita como lenta e errática. Além disso, o tempo até se alcançar a concentração máxima é prolongado e o seu metabolismo é essencialmente feito por enzimas hepáticas, sendo a isoforma CYP3A4 responsável pela produção do metabolismo ativo carbamazepina-10,11-epóxido (4,14).

1.3. Geles Termorreversíveis

Como referido anteriormente, nas desvantagens da administração nasal, a biodisponibilidade de uma preparação é afetada pela *clearance* mucociliar. Assim, apesar de existirem inúmeros

tipos de formulações adequadas para a via nasal, tais como soluções e pós, nem todas oferecem tempo de contacto suficiente para permitir a absorção eficiente do fármaco (8).

Os geles aparecem como uma alternativa às soluções salinas simples, que procura aumentar o tempo de contacto com a mucosa, o que em teoria levará a uma maior absorção do fármaco. Além disso a sua viscosidade diminui a quantidade de fármaco que atinge a nasofaringe, minimizando assim problemas relacionados com o mau sabor e efeitos secundários sistémicos (8).

Segundo a monografia das preparações semissólidas cutâneas existente na Farmacopeia Portuguesa IX, os geles hidrófilos (hidrogeles) são *“preparações cujos excipientes são habitualmente a água, a glicerina e o propilenoglicol gelificados com agentes gelificantes apropriados, como o amido, os derivados da celulose, os carbómeros ou os silicatos de magnésio-alumínio”* (16). Isto significa que geles semissólidos são sistemas heterogêneos de dispersão de matéria, de tipo coloidal, intermédios entre um sol líquido (fase externa líquida e uma fase interna sólida) e o estado de gel sólido (fase externa sólida e interna líquida). Contudo, formulações semissólidas à temperatura ambiente são de difícil administração na cavidade nasal, surgindo assim o interesse na utilização de geles termorreversíveis. Estes caracterizam-se por serem líquidos à temperatura ambiente, eliminando o problema apresentado anteriormente, mas gelificando à temperatura corporal (17).

Os poloxâmeros, comercialmente conhecidos por Pluronic[®], são copolímeros sintéticos não iónicos. São constituídos por óxido de etileno, hidrofílico, e óxido de propileno, com características hidrofóbicas, formando em água estruturas supra-moleculares do tipo micelar. A gelificação ocorre devido ao aumento de interações entre as micelas, provocadas pelo aumento da temperatura (17-20).

Os carbómeros, conhecidos comercialmente por Carbopol[®], são polímeros do ácido acrílico, de elevada massa molecular, reticulados com éteres polialcenílicos de açúcares ou de poliálcoois. Quando o pH é superior a 5,5, o valor correspondente ao seu pKa, os grupos carboxílicos ficam maioritariamente ionizados, possuindo carga negativa, o que leva à existência de forças de repulsão e por consequência ao desenrolamento do polímero e à formação de um gel semissólido (8,18,21).

1.3.1. Avaliação reológica

O estudo das propriedades reológicas é essencial no momento de desenvolvimento de uma formulação líquida ou na forma de gel semissólido. A viscosidade pode ser definida como a resistência de um fluido ao movimento, sendo a reologia a ciência que estuda as propriedades de deformação da matéria (22).

De um modo geral, todos os fluidos podem ser classificados entre Newtonianos ou não Newtonianos. Os primeiros obedecem à premissa de que a tensão de cisalhamento é proporcional à velocidade de cisalhamento aplicada e que a viscosidade do fluido é constante. Os segundos, ou seja os fluidos não Newtonianos, não obedecem a esta regra pois a viscosidade varia com a velocidade de cisalhamento (22).

Os fluidos não newtonianos podem ainda ser divididos em três categorias: dilatantes, plásticos e pseudoplásticos (22). Nos fluidos dilatantes a viscosidade aumenta com à medida que aumenta a velocidade de cisalhamento (22). Nos fluidos plásticos a viscosidade aparente tende a diminuir com o aumento da velocidade de cisalhamento aplicada no fluido, contudo para que tal aconteça é necessário numa primeira fase ultrapassar o valor de cedência. Enquanto a tensão aplicada for inferior a este valor o fluido comporta-se como um sólido elástico (22). Nos fluidos pseudoplásticos, tal como nos fluidos plásticos, a inclinação da curva diminui gradualmente com o aumento da velocidade de cisalhamento, isto é, a viscosidade diminui. Contudo não existe qualquer valor de cedência. Frequentemente, a tensões de cisalhamento muito elevadas, a curva de fluxo tende à linearidade, indicando que foi atingido um valor mínimo de viscosidade (22).

Se for traçado um reograma para cada tipo de fluido, sendo o eixo das abcissas a velocidade de cisalhamento e o eixo das ordenadas a tensão de cisalhamento, podemos distinguir graficamente cada tipo de fluxo: uma reta partindo da origem para os de tipo newtoniano (em que o declive corresponde à viscosidade dinâmica) (a), uma reta partindo aparentemente de um valor positivo de tensão de cisalhamento para os de tipo plástico (b), curvas partindo na origem de concavidade negativa para os de tipo pseudoplástico (c) e de concavidade positiva para os de tipo dilatante (d).

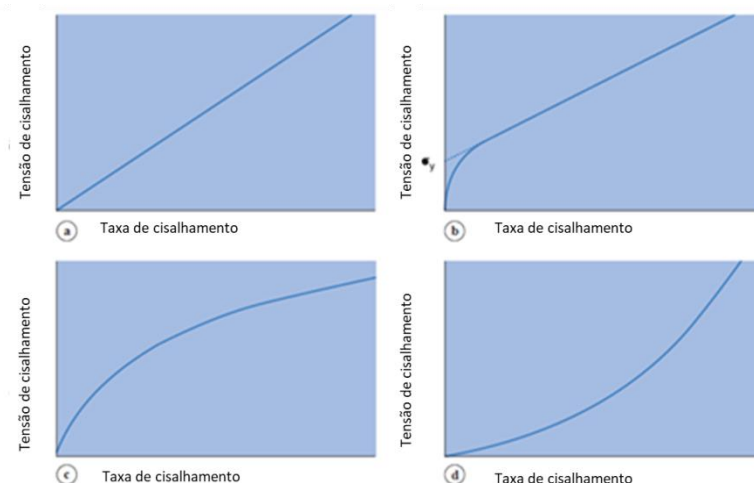


Figura 5 - Reograma representando o comportamento de fluidos (a) newtonianos (b) plásticos (c) pseudoplásticos (d) dilatantes. Adaptado (22)

2. Objetivos

Foram objetivos deste trabalho experimental:

- Caracterizar, relativamente à viscosidade, as formulações termorreversíveis de carbamazepina (4) e lamotrigina (5), anteriormente utilizadas em estudos farmacocinéticos com administração intranasal.
- Estudar a influência de diversos fatores de formulação (neutralização ou remoção do carbopol, a diluição e a utilização de diferentes solventes orgânicos) na viscosidade das preparações.
- Optimizar, se possível, a formulação de carbamazepina, em função da dosagem e da libertação do fármaco, não alterando significativamente o método de fabrico/tipo de formulação.

3. Materiais e métodos

3.1. Matérias-primas

Na produção das formulações termorreversíveis foi utilizada água ultra-pura, obtida a partir do sistema de purificação Milli-Q[®] da Millipore (Billerica, Massachusetts, Estados Unidos da América), Pluronic[®] F-127 (referido em diante apenas por pluronic) adquirido à Sigma-Aldrich (Alemanha) e Carbopol[®] 974P (em diante referido como carbopol), gentilmente cedido pela Lubrizol (Bélgica). Para neutralizar o pH das formulações utilizou-se hidróxido de sódio (NaOH) adquirido à LABKEN (Suíça).

A carbamazepina (pureza $\geq 98\%$) foi adquirida à Sigma-Aldrich. O etanol 99,9% foi adquirido à Manuel Vieira & Companhia (Irmão) Sucessores, Lda (Torres Vedras, Portugal). O propilenoglicol e o éter monoetílico de dietilenoglicol (Transcutol P) foram ambos de grau farmacopeico e adquiridos à Acofarma (Terrassa, Barcelona, Espanha).

O fosfato de sódio monobásico monohidratado ($98\% \leq \text{pureza} \leq 100,5\%$), o hidrogenofosfato dissódico (pureza $\geq 99\%$) e o cloreto de potássio (pureza $\geq 99,5\%$) foram da Chem-LAB NV (Bélgica) e cloreto de sódio (pureza $\geq 99,5\%$) da Fisher Chemical.

3.2. Preparação das formulações

Durante este trabalho optou-se por usar a designação de “gel” ou “termogel” (por abreviamento da designação gel termorreversível) independentemente do carácter líquido ou semi-sólido das formulações obtidas. Toda água utilizada na preparação de formulações foi filtrada com um filtro de 0,22 μm , com o intuito de garantir a ausência de partículas indesejáveis.

Em geles constituídos apenas por pluronic, este foi lentamente adicionado a água fria na proporção pretendida, sob agitação magnética. A preparação foi deixada na câmara frigorífica, sob agitação de rolos durante pelo menos 24 horas, com o objetivo de promover a dispersão completa do polímero.

Na preparação de formulações com pluronic e carbopol (PC) foram usados 2 métodos. O método 1 baseou-se no trabalho desenvolvido por Serralheiro *et al.* (4,5). Para tal, o pluronic foi lentamente adicionado a água fria na proporção de 1,8 g : 10 ml (~18% m/v), sob agitação magnética. A preparação foi deixada na câmara frigorífica, sob agitação de rolos, durante pelo menos 24 horas com o objetivo de promover a dispersão completa do polímero. Em seguida, procedeu-se à adição de carbopol para uma concentração final de ~0,2% (m/v), sob agitação contínua. Isto permitiu a obtenção de geles com concentração de pluronic a 15,23% m/m e de carbopol a 0,169% m/m. No método 2 procedeu-se à produção de geles neutralizados (PC_N), isto é, começou-se por dispersar o carbopol numa pequena proporção de água em recipiente de tara conhecida, seguida de agitação magnética, à temperatura ambiente. Tendo-se, em seguida, deixado a formulação na câmara frigorífica em agitador de rolos pelo menos 24 horas. Após dispersão, procedeu-se ao ajuste do pH com uma solução de NaOH até a obtenção de pH 7, à temperatura ambiente. Por fim adicionou-se o pluronic e perfez-se com água a massa final desejada, tendo a preparação, mais uma vez, sido deixada na câmara frigorífica em agitador de rolos pelo menos 24 horas.

Estes geles serviram de base para a preparação de diferentes formulações por adição de diferentes soluções de fármaco ou solventes sem fármaco. A composição de cada formulação usada nos estudos iniciais de *screening* de fatores de formulação é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 - Composição quantitativa das formulações utilizadas nos estudos iniciais.

Formulação	Gel (% m/m)		Solvente			Proporção Gel: Solvente (v/v)	CBZ (mg/ml)	LTG (mg/ml)	NaOH
	P F127	C 974P	Etanol	Propileno glicol Transcutol	Água				
PC ^{0,169%} +CBZ ^{Etanol*}			+	-	-	95:5	1	-	-
PC ^{0,169%} +CBZ ^{Etanol*}			-	-	+	90:10	-	10	-
PC ^{0,169%}			-	-	-	100:0	-	-	-
PC _N ^{0,169%}			-	-	-	100:0	-	-	-
PC _N ^{0,169%} +Água ^{10%}		0,169	-	-	-	90:10	-	-	-
PC _N ^{0,169%} +Etanol ^{5%}			+	-	-	95:5	-	-	q.b.p. pH 7
PC _N ^{0,169%} +Etanol ^{10%}			+	-	-	90:10	-	-	-
PC _N ^{0,169%} +Propileno glicol ^{10%}		15,23	-	-	+	90:10	-	-	-
PC _N ^{0,169%} +Transcutol ^{10%}			-	+	-	90:10	-	-	-
P			-	-	-	100:0	-	-	-
P+Água ^{5%}			-	-	-	95:5	-	-	-
P+Água ^{10%}			-	-	-	90:10	-	-	-
P+Etanol ^{10%}			-	+	-	90:10	-	-	-
P+Propileno glicol ^{10%}			-	-	-	90:10	-	-	-
P+Transcutol ^{10%}			-	-	+	90:10	-	-	-
P+CBZ ^{Etanol}			-	+	-	95:5	1	-	-

C - carbopol; C_N - carbopol neutralizado; CBZ - carbamazepina; NaOH - Hidróxido de sódio; LTG - lamotrigina; P - pluronic; *Formulação idêntica à publicada por Serralheiro *et al.* (4,5).

Todas as formulações utilizadas nos estudos finais de otimização (Tabela 3), foram preparadas 3 vezes de forma independente. As matérias-primas necessárias para as formulações dos estudos finais, incluindo os excipientes líquidos, foram pesadas em balança micro-analítica (0,00001 g), com o propósito de obter a percentagem desejada e de reduzir possíveis erros resultantes da pipetagem, com a exceção da formulação PC^{0,169%}+CBZ^{Etanol}, que foi novamente reproduzida tal como indicado no artigo de Serralheiro *et al.* (4). Duas formulações sem fármaco, designadas por PC^{0,169%}+Etanol e PC^{0,169%}+Transcutol foram usadas para avaliar a possível interferência dos excipientes no ensaio de libertação descrito em baixo.

Tabela 3 - Composição quantitativa das formulações utilizados nos estudos finais.

Formulação	Gel (% m/m)		Solvente		Proporção Gel: Solvente	CBZ (mg/ml)	NaOH
	Pluronic	Carbopol	Etanol	Transcutol			
PC ^{0,169%} +CBZ ^{Etanol*}	15,23	0,169	+	-	95:5 ^(a)	1	-
PC _N ^{0,08%} +CBZ ^{Transcutol}	15,00	0,080	-	+	90:10 ^(b)	4	q.b.p. pH
PC _N ^{0,04%} +CBZ ^{Transcutol}	15,00	0,040	-	+	90:10 ^(b)	4	7
P+CBZ ^{Transcutol}	15,00	-	-	+	95:5 ^(b)	2	-

(a) - expresso em v/v; (b) - expresso em m/m; C-carbopol; C_N - carbopol neutralizado; CBZ - carbamazepina; NaOH - Hidróxido de sódio; P - pluronic; *Formulação idêntica à publicada por Serralheiro *et al.* (4)

3.3. Medição da viscosidade

A medição da viscosidade foi realizada utilizando um viscosímetro rotativo de geometria cone-prato, Brookfield DV3TRVCP, com auxílio do *software* Rheocalc T (versão 1.1.13) (Middleborough, Massachusetts, Estados Unidos da América), acoplado a um banho de água termostaticado o que permitiu o controlo e a estabilização da temperatura. Para todas as medições foi utilizado o cone CPA-40Z e 500 µL de amostra da formulação, pipetada à temperatura ambiente.

A viscosidade foi determinada em função de duas variáveis: a temperatura e a velocidade de rotação. A viscosidade em função da temperatura foi determinada entre 5 e 35 °C, a 10 rotações por minuto (RPM). Estes parâmetros foram aplicados a todas as formulações estudadas com exceção das formulações derivadas do termogel neutralizado (PC_N^{0,169%}), tendo-se neste caso utilizado a velocidade de 0,2 RPM devido à impossibilidade de obter valores de torque inferiores a 100% com 10 RPM.

Para quantificar a viscosidade em função da velocidade, colocou-se o banho de água estabilizado à temperatura pretendida. De seguida seleccionaram-se várias velocidades de rotação de cone de modo a obter um torque entre 10 e 100%. Com as formulações finais decidiu-se iniciar as medições a 5 RPM, com posteriores medições a cada 5 RPM até se obter um torque de 100%.

3.4. Estudos de libertação

Os estudos de libertação do fármaco foram realizados em câmaras de Ussing horizontais utilizando uma membrana hidrofílica de polietersulfona com tamanho de poro de 0,2 µm (Pall, Estados Unidos da América). A área de exposição foi de 0,64 cm². O compartimento recetor das câmaras foi preenchido com uma solução tampão isotónica de pH 6,5 (1,85 g/L de

fosfato de sódio monobásico monohidratado, 0,98 g/L de hidrogenofosfato dissódico, 0,24 g/L de cloreto de potássio e 7 g/L cloreto de sódio), tendo-se o cuidado de previamente sujeitar a sonicação, eliminar bolhas de ar e de totalizar um volume de 1,8 ml. As câmaras foram colocadas num suporte térmico acoplado a um banho de água termostaticado, regulado de forma a o interior da câmara recetora atingir 32 °C. A câmara recetora foi ainda mantida durante a realização do ensaio sob constante agitação magnética a 170 RPM.

Em cada câmara dadora foram colocados 300 µl da formulação que se pretendia estudar, tendo-se o cuidado de manter este compartimento coberto com uma película de parafina plástica durante a realização do ensaio, de modo a minimizar possíveis perdas por evaporação.

Os ensaios realizaram-se durante 3 horas tendo sido recolhidas amostras de 150 µl da câmara recetora a cada tempo, com reposição de igual volume de solução tampão.

Para servir de controlo positivo nos estudos finais de libertação da carbamazepina preparou-se, além das formulações que se pretendia testar, uma solução aquosa de carbamazepina de 0,83 mg/ml, designada por CBZ^{Transcutol}. Esta foi obtida partir de uma solução-mãe de carbamazepina em transcutol a 40 mg/ml, diluída em água à concentração de 1 mg/ml (insolúvel), com adições sucessivas de transcutol até se solubilizar o fármaco e se obter uma concentração de 0,83 mg/ml e uma percentagem de transcutol de 18,75% (v/v).

A quantificação da carbamazepina nas amostras da câmara recetora foi realizada a partir de um método espectrofotométrico, no Espectrofotómetro de Microplacas xMark™ da Bio-Rad® a 285 nm (selecionado após um varrimento, entre 200 e 400 nm). De modo a evitar possível interferência diferencial do plástico em cada poço, leu-se a absorvância da placa vazia a 285 nm e calculou-se a média de absorvância para cada poço (n = 6) tendo sido estes valores usados para descontar a todas as absorvâncias obtidas posteriormente.

Segundo “*ICH Harmonised Tripartite Guideline- Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*” ensaios desta natureza devem ser avaliados quanto à especificidade, linearidade, exatidão, precisão e alcance (23).

A especificidade do ensaio foi demonstrada através da inclusão no estudo de formulações compostas pelo termogel desenvolvido por Serralheiro *et al.* (PC^{0,169%}) com apenas etanol ou transcutol a 10%, designadas por PC^{0,169%}+Etanol e PC^{0,169%}+Transcutol (Tabela 4). Estas formulações contêm a percentagem máxima de carbopol e pluronic utilizados nas restantes formulações, assim como o co-solvente a 10%.

Tabela 4 - Composição quantitativa das formulações utilizadas como controlo negativo.

Formulação	Gel (% m/m)		Solvente		Proporção Gel: Solvente (v:v)	CBZ (mg/ml)	NaOH
	Pluronic	Carbopol	Etanol	Transcutol			
PC ^{0,169%} +Etanol	15,23	0,169	+	-	90:10	-	-
PC ^{0,169%} +Transcutol	15,23	0,169	-	+	90:10	-	-

C - carbopol; CBZ - carbamazepina; NaOH - Hidróxido de sódio; P - pluronic;

Para estabelecer a amplitude de linearidade foram realizadas curvas de calibração. Uma vez que as formulações estudadas foram desenvolvidas a partir de soluções de carbamazepina em dois solventes diferentes, etanol e transcutol, realizaram-se 2 retas de calibração, uma para cada solvente, realizada com 8 concentrações diferentes em 3 dias diferentes a partir da mesma solução mãe (carbamazepina dissolvida em etanol e carbamazepina dissolvida em transcutol). Foi ainda calculado o *bias* para cada valor de concentração incluído nas retas de calibração de forma a demonstrar a exatidão. A precisão foi assegurada através do cálculo do coeficiente de variação para os valores considerados dentro dos limites de linearidade.

3.5. Estabilidade física

A estabilidade física das formulações foi avaliada através da observação direta da formação de cristais visíveis a olho nu a temperatura ambiente e a 5 °C.

3.6. Análise estatística

A análise foi realizada com apoio do *software* GraphPad Prism na versão 6.01. Na existência de replicados são apresentados valores médios ± desvio padrão.

Os dados de viscosidade em função da velocidade de rotação foram sujeitos, se aplicável, à análise por regressão não linear do tipo decaimento exponencial, intitulada no *software* utilizado como *One phase decay*. Este modelo permite determinar o valor de Y quando X é nulo (24).

O modelo *One phase decay* é representado pela equação 1.

$$Y=(Y_0 - Plateau)*exp(-K*X) + Plateau \quad (1)$$

Onde Y representa a viscosidade, expressa em mPa·s; Y₀ representa a viscosidade quando a velocidade de rotação é nula, expressa em mPa·s; Plateau representa a viscosidade mínima atingida pela formulação quando exposta a elevadas velocidades de rotação, expressa em mPa·s; X representa velocidade de rotação, expressa em RPM; K representa uma constante.

A equação 1 dá origem à seguinte representação gráfica:

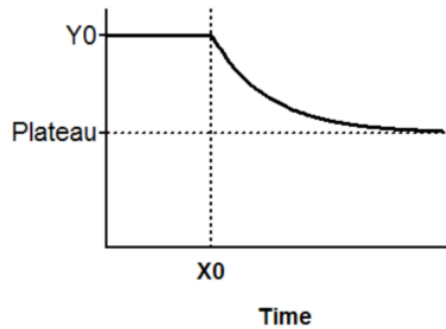


Figura 6 - Curva de regressão não linear do modelo *One phase decay* do software GraphPad Prism, versão 6.01 (24).

O método de comparação utilizado na análise dos valores obtidos foi o teste F, considerando-se uma diferença estatisticamente significativa um valor de $p < 0,05$.

Para a comparação dos perfis de libertação de carbamazepina, em percentagem e massa, recorreu-se à análise estatística de variância com dois fatores (*Two way ANOVA*) com o pós-teste de múltipla comparação *Dunnett*, tendo sido tomada como controlo a formulação idêntica à publicada por Serralheiro *et al.*

Além desta análise, foi ainda calculada a constante cinética de libertação da carbamazepina (L), por adaptação da equação que calcula a taxa de dissolução de partículas sólidas (25), a equação de Noyes-Whitney (equação 2):

$$\frac{dm}{dt} = \frac{k \times A \times \Delta C}{h} \quad (2)$$

Em que $\frac{dm}{dt}$ é a taxa de transferência de massa de moléculas ou iões do soluto através da camada de difusão estática, K é o coeficiente de difusão, A é área disponível para migração molecular ou iónica, ΔC é a diferença de concentrações ao longo da camada limite e h é a espessura da camada limite.

Estabelecendo o paralelo, ΔC no ensaio de libertação pode ser considerado o gradiente de concentração entre a câmara dadora e recetora ($C_d - C_r$). Tomando na análise apenas os valores em que a concentração da câmara dadora excede largamente a concentração da câmara recetora (neste trabalho usou-se como critério razão não inferior a 9 vezes), pode tomar-se por aproximação $\Delta C = C_d$ (concentração da carbamazepina na câmara recetora no início de cada intervalo de tempo). Na realização dos cálculos aplicou-se, então, a equação 3:

$$\frac{\Delta Q}{\Delta t} = L \times A \times C_d \quad (3)$$

Em que ΔQ corresponde à variação do número de moles de carbamazepina na câmara recetora (em mmol), Cd corresponde à concentração de carbamazepina na câmara dadora no início de cada intervalo de tempo (em μM), Δt corresponde ao intervalo de tempo (em segundos), A corresponde à área de superfície exposta (em cm^2). A constante cinética de libertação (L) é assim expressa em cm/s , e só é comparável em condições de ensaio idênticas, nomeadamente espessura (ou volume) da formulação na câmara dadora e membrana que separa as duas câmaras.

A equação 3 pode ser expressa em função de L (equação 4):

$$L = \frac{\Delta Q}{\Delta t \times A \times Cd} \quad (4)$$

A condição para se considerar válida esta aproximação foi mantida nas formulações durante todo o ensaio (3 horas), com exceção da solução $\text{CBZ}^{\text{Transcutol}}$ em que este requisito só foi cumprido durante os primeiros 45 minutos.

Para confirmar que a constante cinética de libertação não variava, utilizou-se o critério de o declive ser nulo (não existirem diferenças significativas entre o declive e 0) na aplicação do modelo regressão linear. Em seguida, a significância das diferenças nos valores médios de L foi determinada por análise de variância com dois fatores (*Two way ANOVA*) com o pós-teste de comparações múltiplas *Dunnnett*, considerando o valor médio de cada formulação, excluindo o fator tempo.

4. Resultados e discussão

4.1. Caracterização das formulações publicadas

Como ponto de partida do trabalho experimental, foram reproduzidas as formulações de termogel ($\text{PC}^{0,169\%}$), termogel com carbamazepina ($\text{PC}^{0,169\%} + \text{CBZ}^{\text{Etanol}}$) e termogel com lamotrigina ($\text{PC}^{0,169\%} + \text{LTG}^{\text{Propilenoglicol}}$) exatamente como descritas nos artigos publicados por Serralheiro *et al.* (4,5). Em seguida, as referidas formulações foram caracterizadas quanto à sua viscosidade. Escolheu-se, numa fase inicial, caracterizar as formulações a 5 °C e a 30 °C, em função da velocidade de corte (Figura 7). A escolha das temperaturas não foi aleatória. 5 °C é a temperatura normalmente utilizada para o armazenamento das formulações e 30 °C está no limite inferior do intervalo de temperatura expectável para a cavidade nasal (26).

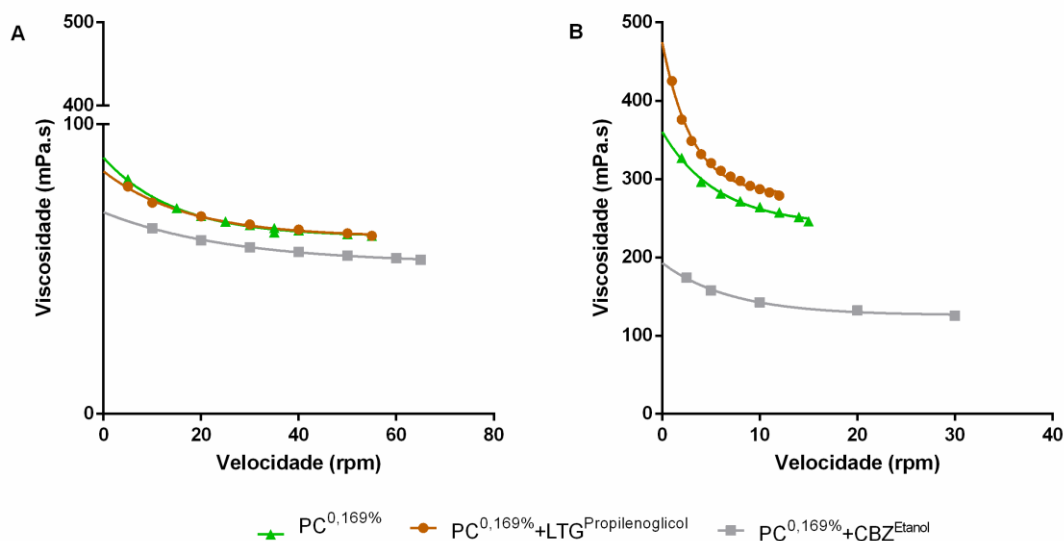


Figura 7 - Caracterização da viscosidade das formulações a diferentes velocidades.

(A) Viscosidade mediada à temperatura constante de 5 °C. (B) Viscosidade mediada à temperatura constante 30 °C.

Os pontos correspondem aos dados obtidos experimentalmente e as linhas às funções de regressão não linear (modelo one phase decay do *software* GraphPad Prism, versão 6.01, $n = 1$). C - carbopol; CBZ - carbamazepina; LTG - lamotrigina; P - pluronic.

Como seria de esperar, observou-se que as preparações têm comportamento pseudoplástico (embora ligeiro), e que a viscosidade foi superior a 30 °C, comparativamente a 5 °C, mas ainda assim muito baixa se comparando com a expectativa de se tratar de um gel termorreversível. A formulação com carbamazepina apresentou uma viscosidade inferior à formulação de termogel de partida, expectável devido ao efeito de diluição por mistura do termogel com uma solução de fármaco na proporção de 95:5, mas tal não aconteceu com a preparação contendo lamotrigina, apesar da proporção da solução de fármaco na mistura ser superior à anterior (90:10).

A fim de estimar a viscosidade da preparação em repouso a 30 °C, realizou-se a adaptação de um modelo estatístico de regressão não linear (ver secção 3.6.). Neste modelo, Y_0 corresponde à viscosidade da formulação em repouso e o *Plateau* à viscosidade mínima, apenas alcançável a elevadas velocidades de rotação (Tabela 5).

Tabela 5 - Resultados da análise de regressão não linear da viscosidade.

As viscosidades em repouso (Y0) e mínima (*Plateau*) foram estimadas com o modelo *one phase decay* do software GraphPad Prism (versão 6.01), a partir dos valores de viscosidade (em unidades de mPa·s) em função da velocidade de rotação, à temperatura de 30 °C.

		PC ^{0,169%}	PC ^{0,169%} +CBZ ^{Etanol}	PC ^{0,169%} +LTG ^{Propilenoglicol}
Parâmetros	Y0	360,5****	192,8****	475,0****
	<i>Plateau</i>	241,0	126,0	279,9
Desvio padrão	Y0	7,3	5,8	7,9
	<i>Plateau</i>	4,7	2,5	3,0
Intervalos de confiança a 95%	Y0	341,7 - 379,3	167,8 - 217,8	457,2 - 492,7
	<i>Plateau</i>	228,9 - 253,2	115,1 - 136,8	273,1 - 286,6
Graus de liberdade		5	2	9
R ²		0,9916	0,9928	0,9933

C - carbopol; CBZ - carbamazepina; LTG - lamotrigina; *Plateau* - viscosidade mínima possível de atingir (mPa·s); P - pluronic; Y0 - Viscosidade em repouso (mPa·s); *****p* < 0,0001 nas diferenças estatísticas entre formulações (teste F);

Como pode ser observado na tabela 5, a 30 °C as formulações estudadas têm viscosidade de repouso relativamente baixas, isto é a viscosidade da formulação quando se encontra na cavidade nasal será inferior ao expectável. De facto, parece não ocorrer uma verdadeira gelificação. O Y0 da formulação contendo carbamazepina, 192,8 mPa·s, é equivalente à viscosidade da parafina líquida, que se encontra tabelada entre 110 mPa·s e 230 mPa·s (27). A formulação contendo lamotrigina, PC^{0,169%}+LTG^{Propilenoglicol}, possui uma viscosidade em repouso próxima do polissorbato 60, que possui, a 30 °C, viscosidade de aproximadamente 400 mPa·s (28).

Com o intuito de determinar com maior detalhe o comportamento das formulações a diferentes temperaturas, foi quantificada a viscosidade em função da temperatura entre 10 e 35 °C, à velocidade constante de 10 RPM (Figura 8). Novamente, existem diferenças na viscosidade entre as formulações contendo carbamazepina e lamotrigina e do próprio termogel. Notou-se, mais uma vez que, embora exista um intervalo de temperatura, entre 15 °C e 30 °C, em que existe uma subida da viscosidade, não parece ocorrer verdadeiramente gelificação. Adicionalmente, as viscosidades foram pouco reprodutíveis entre lotes diferentes.

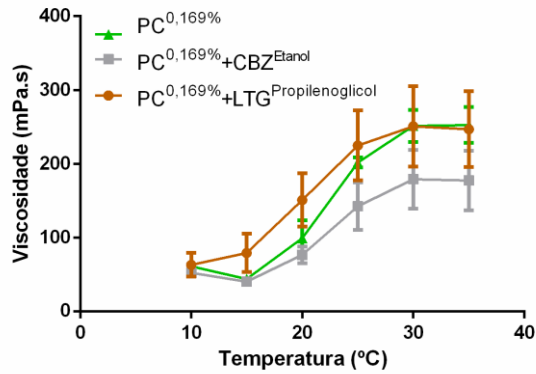


Figura 8 - Caracterização da viscosidade das formulações em função da temperatura.

Foi utilizada a velocidade de rotação constante de 10 RPM. Os dados correspondem a média \pm desvio padrão ($n = 3$). C - carbopol; CBZ - carbamazepina; LTG - lamotrigina; P - pluronic.

Apesar de terem como veículo base o mesmo termogel ($PC^{0,169\%}$) as diferenças de viscosidade entre formulações não podem ser diretamente comparadas uma vez que os fármacos se encontram dissolvidos em solventes orgânicos diferentes, etanol no caso da carbamazepina e propilenoglicol no caso da lamotrigina, e em proporções distintas, 5 e 10% respetivamente.

4.2. Estudo dos fatores que influenciam a viscosidade

Foram realizados alguns ensaios preliminares com o intuito de estudar a influência que diversos fatores poderiam ter na viscosidade das formulações.

4.2.1. Efeito da neutralização

Tal como descrito na literatura, a completa dispersão do polímero carbopol, que é um polímero ácido, requer neutralização do pH. Determinou-se experimentalmente que a dispersão possuía pH 3,41. A afinidade deste polímero para a água aumenta significativamente com a neutralização das preparações, promovendo o aumento da viscosidade aparente e a produção de geles semissólidos lípidos (29). Na fase seguinte procedeu-se, portanto, à neutralizando do pH da dispersão de carbopol antes da adição de pluronic, obtendo-se uma dispersão de pH neutro designada por $PC_N^{0,169\%}$. Como seria de esperar, $PC_N^{0,169\%}$ possui uma viscosidade muito superior ao $PC^{0,169\%}$ (Figura 9).

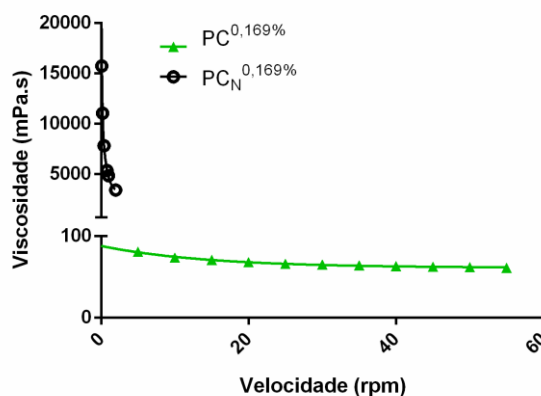


Figura 9 - Caracterização da viscosidade das formulações a diferentes velocidades.

Foi utilizada a temperatura constante de 5 °C (n = 1). C - carbopol; C_N - carbopol neutralizado; P - pluronic;

A obtenção de viscosidades tão elevadas, na ordem dos 15000 mPa·s para a velocidade de repouso, indica que a neutralização da formulação com 0,169% (m/m) de carbopol poderá dificultar a instilação da preparação e prejudicar a libertação de fármaco devido à elevada viscosidade. Deste modo, surge o indício que seria útil experimentar a preparação de formulações com percentagens mais baixas de carbómero se se pretender subir o pH das formulações.

4.2.2. Efeito do Carbopol

Numa segunda fase, decidiu-se comparar a preparação idêntica à usada por Serralheiro *et al.* com preparações análogas sem carbopol, uma vez que este não estava neutralizado nas formulações originais. Na formulação sem carbopol, designada por P+CBZ^{etanol}, a viscosidade, tal como esperado, diminui significativamente, ocorrendo um atraso na temperatura que provoca um aumento acentuado da viscosidade (Figura 10). Além disso parece existir uma maior reprodutibilidade entre lotes diferentes nas formulações isentas deste polímero. Contudo observou-se precipitação (formação de cristais de carbamazepina) após 1 hora à temperatura ambiente. Este facto pode indicar que o carbopol é essencial para a estabilidade física da formulação.

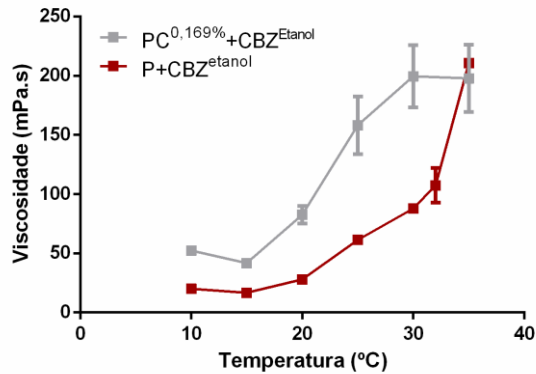


Figura 10 - Caracterização da viscosidade das formulações em função da temperatura.

Foi utilizada a velocidade de rotação constante de 10 RPM. Os dados correspondem a média \pm desvio padrão (n = 2). C - carbopol; CBZ - carbamazepina; P - pluronic.

4.2.3. Efeito da diluição

Decidiu-se ainda estudar o efeito que a diluição pode provocar no termogel preparado unicamente com pluronic. Para tal produziu-se uma formulação com apenas pluronic a 15,23% (m/m) e produziram-se formulações análogas com 95% de termogel e 5% de água (P+ Água^{5%}) ou com 10% de água (P+ Água^{10%}). Estas diluições provocam a diminuição da concentração de pluronic para 14,58% e 13,92% m/m nas formulações P+Água^{5%} e P+Água^{10%}, respetivamente, o que levou a uma diminuição da viscosidade a temperaturas mais elevadas, chegando mesmo a impedir a gelificação da formulação (Figura 11).

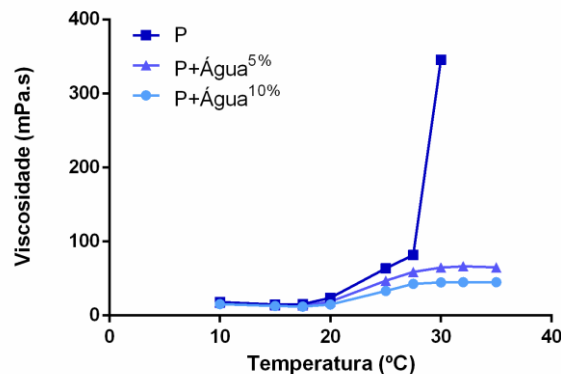


Figura 11 - Caracterização da viscosidade das formulações em função da temperatura.

Foi utilizada a velocidade de rotação constante de 10 RPM (n = 1). P - pluronic.

Um estudo análogo foi produzido na formulação neutralizada, PC_N^{0,169%}, comparando-se com uma formulação análoga, porém adicionando 10% de água, PC_N^{0,169%}+Água^{10%}. Como pode ser observado na Figura 12, o efeito da diluição, neste caso, ainda teve maior impacto na viscosidade, mesmo a temperaturas mais baixas. Por exemplo, a 15 °C a diferença foi de cerca de 5 vezes comparativamente à formulação mãe. A formulação neutralizada, PC_N^{0,169%},

gelificou a uma temperatura próxima de 25 °C, razão pelo qual, não foi possível medir a viscosidade a temperaturas superiores (torque > 100%).

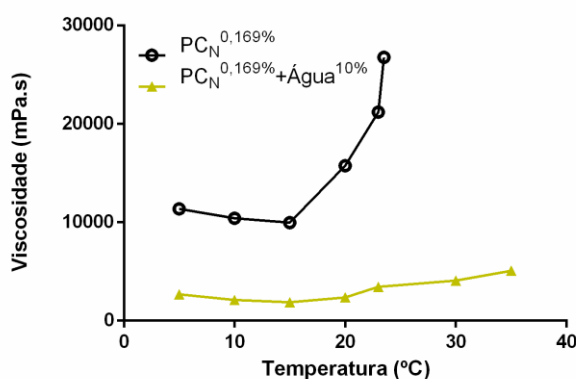


Figura 12 - Caracterização da viscosidade das formulações em função da temperatura.

Foi utilizada a velocidade de rotação constante de 0,2 RPM (n = 1). C_N - carbopol neutralizado; P - pluronic.

4.2.4. Efeito dos solventes

Com o objetivo de avaliar a possibilidade de aumentar a quantidade de solvente orgânico e por consequência a quantidade de fármaco na formulação final, foram produzidos geles de pluronic com vários solventes a 10%. Foram selecionados três solventes em que, segundo Acharya *et al.* (30), a carbamazepina possui maior solubilidade: etanol, propilenoglicol e transcitol, na ordem crescente de solubilidade.

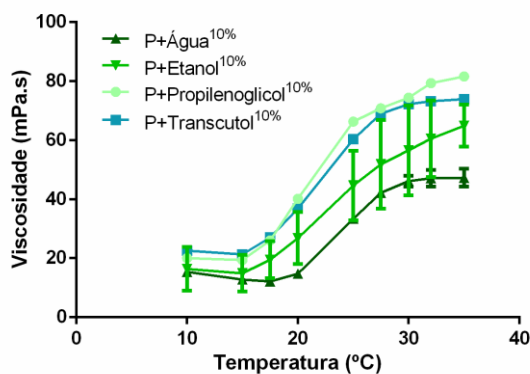


Figura 13 - Efeito da adição de solventes orgânicos na viscosidade nas formulações sem carbopol.

Foi utilizada a velocidade de rotação constante de 10 RPM. Os dados correspondem a média ± desvio padrão (n = 2). P - pluronic.

Como pode ser observado todos os solventes aumentaram a viscosidade da formulação comparativamente à preparação a que foi adicionada água (P+Água^{10%}) para se atingir igual concentração de pluronic, contudo o etanol é o que parece fazer isso em menor grau (Figura 13).

Realizou-se ainda o estudo análogo partindo das formulações derivadas do termogel neutralizado ($PC_N^{0,169\%}$) (Figura 14). Como se pode observar, o efeito foi complexo. A 20 °C, comparativamente à formulação com água, $PC_N^{0,169\%} + \text{Água}^{10\%}$, a adição de transcitol provocou um aumento da viscosidade de cerca de 1,8 vezes. Por outro lado, a adição de etanol ou propilenoglicol provocou uma diminuição da viscosidade cerca de 1,6 vezes. Relativamente à temperatura de transição sol-gel, a água e o etanol impediram que a transição tivesse lugar a temperaturas inferiores a 35 °C. Contudo o transcitol e o propilenoglicol provocaram uma diminuição na temperatura de gelificação. Nestes casos a viscosidade após gelificação é tão elevada que impossibilita a sua determinação, uma vez que excede o limite superior da capacidade do equipamento para a velocidade em uso (torque > 100%)

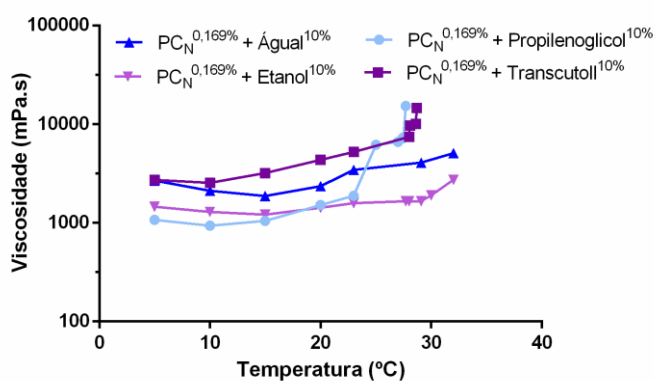


Figura 14 - Efeito da adição de solventes na viscosidade nas formulações com carbopol neutralizado. Foi utilizada a velocidade de rotação constante de 0,2 RPM ($n = 1$). C_N - carbopol neutralizado; P - pluronic.

Como pode ser observado, os diferentes solventes orgânicos parecem afetar de forma distinta a viscosidade das formulações P e $PC_N^{0,169\%}$. Este facto deve-se, provavelmente, a diferentes interações existentes entre os diversos solventes orgânicos e o pluronic e o carbopol. Deste modo podemos concluir que a escolha do solvente adequado deve ser feita tendo em consideração os constituintes da formulação base.

Contudo, uma vez que todos os solventes parecem interferir na viscosidade da formulação decidiu-se selecionar o que segundo Acharya *et al.* (30) possuía maior poder de solubilização da carbamazepina, razão pela qual nos estudos finais o fármaco se encontra dissolvido em transcitol.

4.3. Estudo de otimização da formulação de carbamazepina

Tal como descrito na seção anterior, selecionou-se o transcitol como solvente ideal para a carbamazepina. Contudo, apesar de segundo Acharya *et al.* a solubilidade da carbamazepina em transcitol ser de $115,4 \pm 2,87$ mg/ml a 37 °C (30), apenas foi possível dissolver 40 mg/ml

à temperatura ambiente após agitação magnética e 30 minutos de sonicação. A preparação a 60 mg/ml, apesar de não apresentar cristais visíveis a olho nu, ao contrário das formulações a 80 e 100 mg/ml, possuía aspeto turvo. Este fenómeno pode ter acontecido devido à formação de uma suspensão razão pela qual se decidiu não incluir nas formulações finais.

Decidiu-se ainda neutralizar as formulações uma vez que nos estudos iniciais o termogel mostrou ter um pH inferior 4. A utilização de um pH próximo da neutralidade é reportado como sendo mais próximo da realidade fisiológica e por consequência menos irritante para a mucosa nasal, apesar de serem toleradas formulações com pH entre 3 e 10 (9). Contudo, como comprovado nos estudos iniciais, a neutralização da formulação promove um aumento muito elevado da viscosidade o que pode não ser benéfico para a libertação da carbamazepina. Deste modo, decidiu-se preparar formulações neutralizadas mas com menor percentagem de carbopol.

Para os estudos finais de caracterização da viscosidade e libertação de fármaco analisaram-se 4 formulações: a formulação idêntica à publicada por Serralheiro *et al.*, $PC^{0,169\%}+CBZ^{Etanol}$, 2 formulações com termogel neutralizado, com menor percentagem de carbopol, $PC_N^{0,080\%}+CBZ^{Transcutol}$ e $PC_N^{0,040\%}+CBZ^{Transcutol}$, e uma formulação sem carbopol, $P+CBZ^{Etanol}$. A proporção 95:5 de termogel para quantidade de solvente com fármaco dissolvido, usada na formulação anteriormente publicada, foi mantida na formulação idêntica. Porém, com o intuito de aumentar a concentração de fármaco, instituiu-se para proporção 90:10 nas novas formulações. A condição equivalente não foi possível em $P+CBZ^{Etanol}$, uma vez que tal percentagem de solvente provocava a precipitação imediata do fármaco.

4.3.1. Estudos de viscosidade

Como pode ser observado na Figura 15, a formulação $PC^{0,169\%}+CBZ^{Etanol}$ é a que apresenta viscosidade superior, sendo este facto mais notável a temperaturas mais elevadas. Ao contrário do que seria de esperar, a viscosidade da formulação com carbopol à concentração de 0,04% (m/m) é bastante similar à formulação sem carbopol, $P+CBZ^{Transcutol}$. Conclui-se assim que formulações com maior concentração do polímero carbopol possuem, a 30 °C, maior viscosidade e que, neste caso em particular, a neutralização do polímero a 0,04% não é suficiente para igualar o valor da viscosidade.

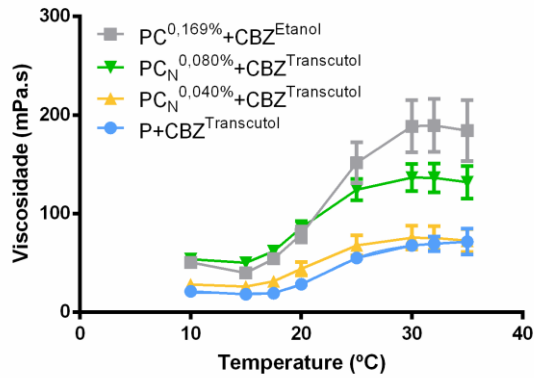


Figura 15 - Caracterização da viscosidade das formulações em função da temperatura.

Foi utilizada a velocidade de rotação constante de 10 RPM. Os dados correspondem a média \pm desvio padrão (n = 3). C - carbopol; C_N - carbopol neutralizado; CBZ - carbamazepina; P - pluronic.

As formulações foram ainda estudadas quanto ao seu comportamento reológico a 32 °C (Figura 16). Como pode ser observado, tanto a formulação PC^{0,169%}+CBZ^{Etanol} como PC_N^{0,080%}+CBZ^{Transcutol} são fluidos não newtonianos com comportamento pseudoplástico, ou seja, existe diminuição da viscosidade com o aumento da velocidade de rotação do cone. Por outro lado PC_N^{0,040%}+CBZ^{Transcutol} e P+CBZ^{Etanol} parecem apresentar comportamento newtoniano, isto é, a viscosidade mantém-se contante a diferentes velocidades. Estes dados levam a suspeitar que o comportamento pseudoplástico é devido à presença de carbopol em determinadas concentrações e que, a concentrações mais baixas, tais como 0,04% (m/m), este não interfere significativamente no comportamento reológico da formulação.

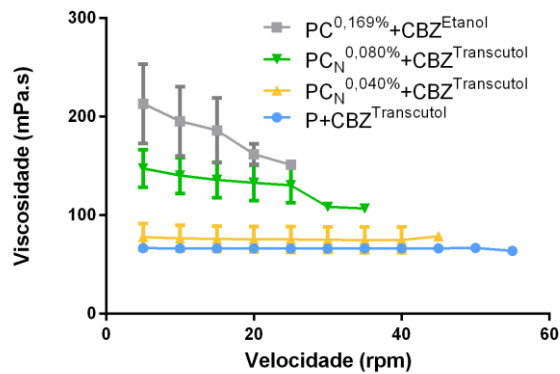


Figura 16 - Caracterização da viscosidade das formulações em função da velocidade de rotação.

Foi utilizada a temperatura constante de 32 °C. Os dados correspondem a média \pm desvio padrão (n = 3). C - carbopol; C_N - carbopol neutralizado; CBZ - carbamazepina; P - pluronic.

4.3.2. Estudos de libertação

4.3.2.1. Validação analítica do método

Com o objetivo de avaliar a validade do método de quantificação de carbamazepina utilizado nos estudos de libertação, procedeu-se à análise dos parâmetros de especificidade, linearidade, exatidão, precisão e amplitude.

Duas formulações representativas ($PC^{0,169\%}+Etanol$ e $PC^{0,169\%}+Transcutol$), sem fármaco, não apresentaram absorvância a 285 nm demonstrando a especificidade do método, isto é, exibindo a não interferência dos excipientes da formulação na quantificação da carbamazepina. Além disso, a solução tampão, utilizada para o preenchimento da câmara dadora também não possuía absorvância a este comprimento de onda.

A reta de calibração em transcutol teve linearidade ($R^2=0,9996$) entre 0,099425 e 0,003042 mg/ml com precisão e exatidão adequados (coeficientes de variação entre 10,37% e 3,31%, *bias* entre -2,83% a 2,83%). A reta de calibração em etanol teve linearidade ($R^2=1$) entre 0,099425 e 0,003042 mg/ml com precisão e exatidão adequados (coeficientes de variação entre 5,00% e 2,00% e *bias* entre -3,18% a 0,69%).

4.3.2.2. Quantidade de carbamazepina libertada

Como seria expectável, após 3 horas de ensaio, a solução de carbamazepina utilizada como controlo positivo possui valores de percentagem de libertação do fármaco próximo dos 100%. Este facto é expectável uma vez que esta formulação não possui polímeros e como tal a carbamazepina consegue difundir facilmente. Observou-se ainda que $PC^{0,169\%}+CBZ^{Etanol}$ e $PC_N^{0,080\%}+CBZ^{Transcutol}$ apresentaram uma percentagem média de fármaco semelhante no final do ensaio, 37,8% e 33,5%, respetivamente. O mesmo aconteceu com as restantes formulações, $PC_N^{0,040\%}+CBZ^{Transcutol}$ e $P+CBZ^{Transcutol}$, com percentagens médias de libertação de 49,9% e 52,9%, respetivamente (Figura 16A). Estes dados eram previsíveis uma vez que as formulações mostraram ter perfis de viscosidade muito semelhantes, tal como referido anteriormente (Figura 15). Parece assim existir uma relação entre a viscosidade da formulação e a percentagem de fármaco libertado. De facto, todas as formulações diminuíram significativamente a percentagem de fármaco libertado ao longo do tempo comparativamente à solução, com diferenças estatisticamente significativas a partir dos 10 min ($p < 0,05$, *Two way ANOVA* com pós-teste de *Dunnett*). Além disso, as formulações otimizadas, $PC_N^{0,040\%}+CBZ^{Transcutol}$ e $P+CBZ^{Transcutol}$, mostraram maior percentagem de libertação que a formulação de Serralheiro *et al.* apenas após 75 e 90 minutos, respetivamente ($p < 0,05$, *Two way ANOVA* com pós-teste de *Dunnett*), o que por si só poderá não ter grande impacto, dado o tempo limitado que as formulações tendem a residir na cavidade nasal. A formulação $PC_N^{0,080\%}+CBZ^{Transcutol}$ não mostrou diferenças significativas de $PC^{0,169\%}+CBZ^{Etanol}$ a nenhum dos tempos. Verificou-se que a formulação $P+CBZ^{Transcutol}$ possuiu um perfil de

libertação de carbamazepina distinto das restantes formulações, existindo um aumento significativo da percentagem de fármaco libertada entre os 60 e os 90 minutos, que não foi possível explicar.

Tal como descrito na secção 3.6, foi ainda calculada a constante cinética de libertação de carbamazepina, para a solução de carbamazepina com base nos primeiros 45 minutos, e nas restantes formulações durante as 3 horas de ensaio. A formulação que não contém carbopol, $P+CBZ^{Transcutol}$ foi excluída desta análise. Foi comprovado que nos dados considerados não existiu uma relação linear entre a velocidade de libertação e o tempo ($R^2 \leq 0,12$, declive nulo). Deste modo, foi apresentado o valor médio da velocidade de libertação de carbamazepina nos intervalos de tempo considerados (Figura 17B).

Tal como expectável, a solução aquosa de carbamazepina ($CBZ^{Transcutol}$) possui uma constante cinética de libertação muito superior às restantes formulações (154,62 cm/s). Além disso, foi observado um aumento ligeiro mas significativo da constante cinética de libertação na formulação $PC_N^{0,040\%}+CBZ^{Transcutol}$ (32,75 cm/s) quando comparado com $PC^{0,169\%}+CBZ^{Etanol}$ (23,28 cm/s) ($p < 0,0001$). $PC_N^{0,080\%}+CBZ^{Transcutol}$ e $PC^{0,169\%}+CBZ^{Etanol}$ não mostraram diferenças significativas.

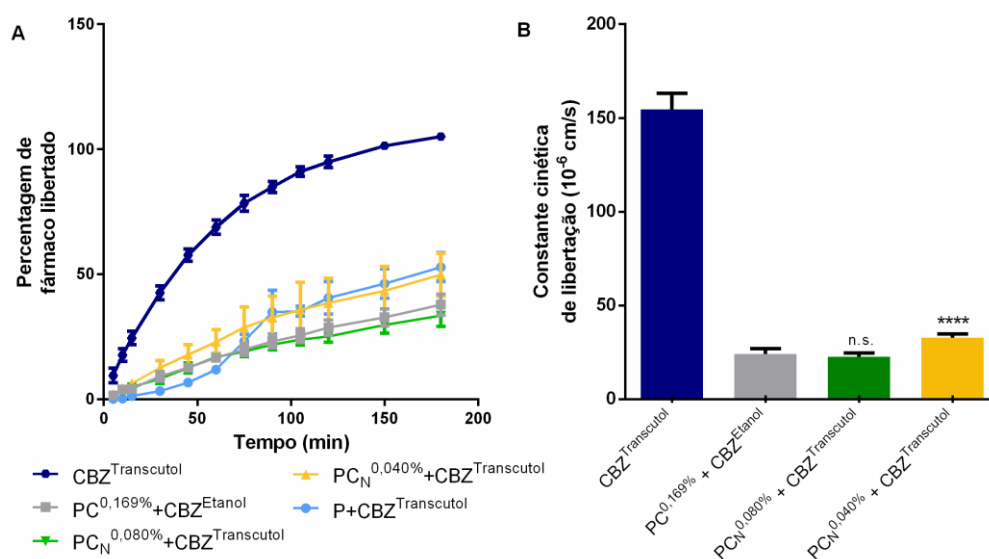


Figura 17 - Caracterização da libertação de carbamazepina nas formulações.

(A) Percentagem cumulativa de fármaco libertado durante 3 horas de ensaio ($n = 3$, em que cada n correspondeu a uma formulação preparada de forma independente). (B) Coeficiente cinético de libertação calculado a partir dos dados usados em A, apresentados como média \pm desvio padrão ($n = 15$ para $CBZ^{Transcutol}$ e $n = 36$ para as restantes formulações). **** $p \leq 0,0001$ na análise de variância com dois fatores e pós teste de comparação múltipla de Dunnett, tendo-se tomado a formulação $PC^{0,169\%}+CBZ^{Etanol}$ como controlo de comparação. n.s. - não significativo; C - carbopol; C_N - carbopol neutralizado; CBZ - carbamazepina; P - pluronic.

Apesar das formulações possuírem perfis de percentagem de fármaco libertado bastante similares, a quantidade final de fármaco libertado foi bastante distinta (Figura 18). Isto deve-se às diferentes concentrações iniciais de carbamazepina. $PC^{0,169\%}+CBZ^{Etanol}$ possui carbamazepina a 1 mg/ml, $PC_N^{0,080\%}+CBZ^{Transcutol}$ e $PC_N^{0,040\%}+CBZ^{Transcutol}$ possuem 4 mg/ml, $P+CBZ^{Transcutol}$ possui 2 mg/ml e a solução $CBZ^{Transcutol}$ tem concentração de 0,83 mg/ml.

Deste modo, a formulação $PC_N^{0,040\%}+CBZ^{Transcutol}$ consegue entregar maior quantidade de fármaco (Figura 18). Comparativamente a $PC^{0,169\%}+CBZ^{Transcutol}$, $PC_N^{0,040\%}+CBZ^{Transcutol}$ apresentou diferença estatística a partir dos 30 minutos, $P+CBZ^{Transcutol}$ a partir dos 90 minutos e as restantes formulações a partir dos 45 minutos ($p < 0,05$, *Two way ANOVA* com pós-teste de *Dunnett*).

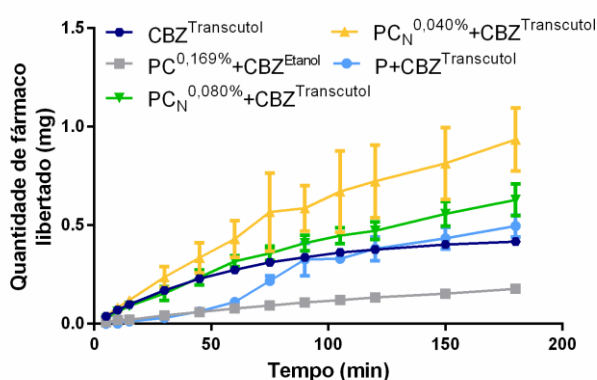


Figura 18 - Caracterização do perfil de libertação de carbamazepina das formulações (quantidade de fármaco em miligramas) durante 3 horas de ensaio.

Os dados correspondem a média \pm desvio padrão ($n = 3$). C - carbopol; C_N - carbopol neutralizado; CBZ - carbamazepina; P - pluronico.

4.3.3. Estabilidade física

Observou-se que a formulação $PC^{0,169\%}+CBZ^{Etanol}$ possui estabilidade física de vários dias quando conservada a 5 °C. Contudo, foi visível (a “olho nú”) a formação de cristais após 1 hora no caso das formulações $PC_N^{0,040\%}+CBZ^{Transcutol}$ e $P+CBZ^{Transcutol}$. Este tempo foi estendido a cerca de 2 horas para a formulação $PC_N^{0,080\%}+CBZ^{Transcutol}$. Todas estas observações foram realizadas à temperatura ambiente, uma vez que o armazenamento a frio provocava a precipitação imediata. Estes resultados comprovam a importância do carbopol para a estabilidade física das formulações. Além desta vantagem, este polímero é ainda descrito na literatura como possuindo propriedades mucoadesivas (29), contudo não se encontra documentado uma concentração mínima para que tal aconteça. É possível que, a concentrações tão baixas, este não contribua significativamente para a mucoadesividade, contudo não foram realizados ensaios confirmatórios.

Os dados apresentados referentes à estabilidade demonstram que as novas formulações não são viáveis para transposição clínica devido à curta estabilidade, embora possam ser úteis para estudos não clínicos, com adição do fármaco em solução ao termogel apenas na altura da administração. Quanto a estratégias alternativas, mais promissoras para transposição clínica, vários autores já reportaram formulações para entrega nasal de carbamazepina (4,30-33). Patel *et al.* reportaram a preparação de microemulsões a 5 mg/ml de carbamazepina (dosagem semelhante à alcançada neste trabalho), mas com boa estabilidade após 6 meses quando conservada quer à temperatura ambiente quer em condições de refrigeração (31). A preparação de microemulsões de carbamazepina parece, portanto, ser uma estratégia de formulação mais promissora quanto à estabilidade física.

5. Conclusão

Neste trabalho avaliou-se o papel do carbopol em formulações que utilizam o pluronic como agente viscosificante termossensível. Este polímero acidifica fortemente as formulações, e a sua neutralização demonstrou, mais uma vez levar, a uma viscosidade muito superior, o que poderia não ser benéfico para a libertação do fármaco, tendo-se assim decidido optar por concentrações menores de polímero. Por outro lado, a sua ausência comprometeu a estabilidade física da carbamazepina na formulação.

Relativamente aos solventes avaliados, usados para dissolver e incorporar os fármacos na dispersão polimérica, estes de facto parecem interagir com os polímeros utilizados. Os estudos preliminares não auxiliaram na escolha do solvente pelo que se optou pela utilização do transcutool, descrito por Acharya *et al.* (30), por ser o solvente com maior poder de solubilização da carbamazepina. Apesar disso, a quantidade de carbamazepina solubilizada mostrou-se muito aquém do pretendido.

Nos estudos finais foram avaliadas 4 formulações: a formulação idêntica à publicada por Serralheiro *et al.* ($PC^{0,169\%}+CBZ^{Etanol}$) e 3 formulações originais: $PC_N^{0,040\%}+CBZ^{Transcutol}$, $PC_N^{0,040\%}+CBZ^{Transcutol}$ e $P+CBZ^{Transcutol}$. Conclui-se que, tal como esperado, formulações menos viscosas, com menos carbopol, permitem uma maior libertação do fármaco. Porém, notou-se novamente que a presença do polímero é importante para a estabilidade das formulações.

Além disso, notou-se que, comparativamente à solução ($CBZ^{Transcutol}$) utilizada como controlo positivo do ensaio de libertação, as formulações semissólidas têm a vantagem de permitirem incorporar uma maior quantidade de fármaco apesar de diminuírem significativamente a velocidade de libertação (prolongando-a no tempo). Em teoria, as formulações mais viscosas permitem um maior tempo de contacto com a mucosa nasal, o que poderá ser útil em casos em que seja pretendida uma libertação prolongada.

A formulação com PC_N^{0,040%}+CBZ^{Transcutol} parece ser a mais promissora uma vez que é a formulação com maior concentração de fármaco (4 mg/ml) e, comparativamente com os restantes formulações semissólidas, provocou um aumento na constante cinética libertação de fármaco (32,75 cm/s). Apesar de uma estabilidade física de apenas 1 hora, podemos concluir que esta estratégia de formulação poderá ser útil para estudos farmacocinéticos futuros com a carbamazepina, e possivelmente outros fármacos com características similares.

6. Bibliografia

1. Megiddo I, Colson A, Chisholm D, Dua T, Nandi A, Laxminarayan R. Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model [Internet]. 2018 [citado 24 de Setembro de 2018]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13294>
2. Hanson LR, Frey WH. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC Neurosci.* 2008;9(SUPPL. 3):1-4.
3. International Clinical Trials Registry Platform [Internet]. [citado 25 de Setembro de 2018]. Disponível em: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01417078>
4. Serralheiro A, Alves G, Fortuna A, Falcão A. Intranasal administration of carbamazepine to mice: A direct delivery pathway for brain targeting. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2014 [citado 30 de Julho de 2018];60:32-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2014.04.019>
5. Serralheiro A, Alves G, Fortuna A, Falcão A. Direct nose-to-brain delivery of lamotrigine following intranasal administration to mice. *Int J Pharm* [Internet]. 2015 [citado 24 de Setembro de 2018];490:39-46. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.05.021>
6. Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA. A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. *J Control Release* [Internet]. 2016;237:147-59. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.07.001>
7. Clementino A, Batger M, Garrastazu G, Pozzoli M, Favero E Del, Rondelli V, et al. The nasal delivery of nanoencapsulated statins - an approach for brain delivery. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2016 [citado 24 de Setembro de 2018]; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S119033>
8. Singh RMP, Kumar A, Pathak K. Mucoadhesive in situ nasal gelling drug delivery systems for modulated drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2013;10(March):115-30. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199072>
9. Lansley GPMAB. Nasal drug delivery. Em: *Aulton's Pharmaceutics 4th Edition*. 2013. p. 6657-709.
10. Pardeshi CV, Belgamwar VS. Direct nose to brain drug delivery *via* integrated nerve pathways bypassing the blood-brain barrier: an excellent platform for brain targeting. *Expert*

Opin Drug Deliv [Internet]. 2013;10(7):957-72. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2013.790887>

11. Bahadur S, Pathak K. Physicochemical and physiological considerations for efficient nose-to-brain targeting. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2012;9(1):19-31. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2012.636801>

12. Mistry A, Stolnik S, Illum L. Nose-to-Brain Delivery: Investigation of the Transport of Nanoparticles with Different Surface Characteristics and Sizes in Excised Porcine Olfactory Epithelium. *Mol Pharm*. 2015;12(8):2755-66.

13. Mittal D, Ali A, Md S, Baboota S, Sahni JK, Ali J. Insights into direct nose to brain delivery: Current status and future perspective. *Drug Deliv*. 2014;21(2):75-86.

14. Carbamazepine [Internet]. [citado 25 de Maio de 2018]. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00564>

15. Infomed Carbamazepina [Internet]. [citado 24 de Setembro de 2018]. Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/lista.php>

16. Monografia das preparações semi-sólidas cutâneas. Em: *Farmacopeia Portuguesa* 90. 2008. p. 912-4.

17. Balakrishnan P, Park EK, Song CK, Ko HJ, Hahn TW, Song KW, et al. Carbopol-Incorporated thermoreversible gel for intranasal drug delivery. *Molecules*. 2015;20(3):4124-35.

18. Rowe R, Sheskey P, Quinn M. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Em: *Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth edition*. 2009. p. 549-53.

19. Jeong B, Kim SW, Bae H. Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels [Internet]. Vol. 54, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002 [citado 24 de Setembro de 2018]. Disponível em: www.elsevier.com/locate/drugdeliv

20. Monografia dos poloxâmeros. Em: *Farmacopeia Portuguesa* 90. 2008. p. 3417-8.

21. Monografias dos carbómeros. Em: *Farmacopeia Portuguesa* 90. 2008. p. 1740-2.


22. Marriott C. Rheology. Em: *Aulton's Pharmaceutics 4th Edition*. 2013. p. 94-114.

23. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL, HUMAN RFP, USE. *Validation of Analytic Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*. 2005;


24. Equation: One phase decay [Internet]. [citado 24 de Setembro de 2018]. Disponível em: https://www.graphpad.com/guides/prism/6/curve-fitting/reg_exponential_decay_1phase.htm?toc=0&printWindow
25. Ash M. The Design and Manufacture of Medicines. Em: Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines. 2015.
26. Keck T, Leiacker R, Riechelmann H, Rettinger G. Temperature profile in the nasal cavity. Laryngoscope [Internet]. 2000;110(4):651-4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10764013>
27. Monografia da parafina líquida. Em: Farmacopeia Portuguesa 90. 2008. p. 3343.
28. Monografia do polissorbato 60. Em: Farmacopeia Portuguesa 90. 2008. p. 3414.
29. Prista LVN. Carbopol. Em: Tecnologia Farmacêutica VolIII. 2009. p. 1258-1257.
30. Acharya SP, Pundarikakshudu K, Panchal A, Lalwani A. Development of carbamazepine transnasal microemulsion for treatment of epilepsy. Drug Deliv Transl Res. 2013;3(3):252-9.
31. Patel RB, Patel MR, Bhatt KK, Patel BG, Gaikwad R V. Microemulsion-based drug delivery system for transnasal delivery of Carbamazepine: Preliminary brain-targeting study. Drug Deliv. 2016;23(1):207-13.
32. Gavini E, Hegge AB, Rassu G, Sanna V, Testa C, Pirisino G, et al. Nasal administration of Carbamazepine using chitosan microspheres: In vitro/in vivo studies. Int J Pharm [Internet]. 2006 [citado 24 de Setembro de 2018];307:9-15. Disponível em: https://ac.els-cdn.com/S0378517305006137/1-s2.0-S0378517305006137-main.pdf?_tid=e04f5785-03c9-4c22-afd4-70cbbdf9415a&acdnat=1537812534_8a200b631428db04eb46f931d49cf4b8
33. Samia O, Hanan R, Kamal ET. Carbamazepine Mucoadhesive Nanoemulgel (MNEG) as brain targeting delivery system via the olfactory mucosa. Drug Deliv. 2012;19(1):58-67.

Anexos

Anexo I - Fatura



OCP Portugal - Produtos Farmacêuticos, S.A.
 Rua do Barreiro, 235 - 4470-573 Maia - Portugal
 Tel. +351 229 409 400 - Fax +351 229 409 490
 ocp.portugal@ocp.pt - www.ocp.pt
 Capital Social 35 784 055 Euros - Contribuinte nº 500 364 877
 Matr. Cons. Reg. Com. Maia sob o nº 56 176



Armazém: MAIA
 RUA DO BARREIRO, 179, FRACÇÃO G-H - CRESTINS
 4470-573 MAIA

Telefone: 808220230 **Fax:** 229409467

Local Carga: N/ Armazém **Data:** 2018-03-28 **Hora:** 13:11:32

Local Descarga: RUA VIRIATO BARBOSA, 829
 MARIADEIRA - P. VARZIM
 4490 POVOA DE VARZIM

Aviamento: M.GUI1803280589 **Volta:** V-PT049 - POVOA

VIEncomenda: 62011

Página 1 / 1
Nº Referência: M.FAC18180779
FACTURA FAC M.FAC18/180779
 ANA PAULA SUAREZ DE SA
 FARMACIA
 90966 - MARIADEIRA
 RUA VIRIATO BARBOSA, 829
 MARIADEIRA - P. VARZIM
 4490 POVOA DE VARZIM
Contribuinte Nº: 131354019

Código	Designação	Qt.Ped.	Qt.Avi.	P.V.P. Esc	P.V.F.	Total Linha	TxC	IVA	Sit.	Grp	Cx	Lote
5685219	BILOBAN 80 MG COMP REV X60	1	1	14.90 C	10.37	10.37	.06	6				
5454897	DOLICALMA 575 MG CAP. X 60	1	1	5.77 A	4.57	4.57	.02	6				1 G002157G
2149391	FLUOXETINA NÓDEPE 20 MG CAP. X 60 MG	1	1	3.55 A	2.59	2.59	.01	6				1 1801AA
8050807	GLUCOPHAGE 500 MG COMP REV P X50	1	1	3.05 A	2.15	2.15	.01	6				1 01294J1
2496396	IDECORTEX 45 MG COMP REV X60	1	1	33.90 E	25.64	25.64	.13	6				1 E200537
6048272	ISDIN WOMAN ISADIN PLUS PROBIOTICO VAGINAL CAP.M.VAG X 10 UN <small>Produto substituto: E118190</small>	0	1	0.00	16.90	16.90		6				1 70320
2318988	PARACETAMOL RPH 500 MG COMP. X20 MG	4	4	0.00	0.39	1.56		6	X			1 T13553A
5154588	RAMPRIIL RPH 2.5 MG COMP. X50 MG	1	1	8.53 B	4.11	4.11	.03	6				1 T33657A
5885785	ROTATEO 2 ML SOL. ORAL X1	2	2	51.18 E	41.25	82.50	.19	6				2 N033999
5932082	TIMOGEIL 0.4 MG 0.4 GR GEL OFT. X30 UNIDOSE	1	1	5.58 A	4.40	4.40	.02	6				1 610GT
5581848	ULTIBRO BREEZHALER 43 MCG 85 MCG PO. INA. CAP X30	2	2	58.58 E	47.94	95.88	.22	6				1 BY626

Código	Designação	Qt.Ped.	Sit.	Código	Designação	Qt.Ped.	Sit.
6190967	ACCU-CHECK MULTICLIX LANCETAS PVSNS X 204 UN.	1	N	8259317	BACTRIM 200 MG/5ML 40 MG/5ML 100 ML XAR. X1	1	N
5341672	BISOPROLOL AUROBINDO 2.5 MG COMP.REV.P X60 MG	1	E	5621586	BISOPROLOL GENERIS 5 MG COMP.REV X30 MG	1	E
3121985	CARBAMAZEPINA MYLAN 400 MG COMP.LP X 60 MG	1	E	2561694	CARBONATO CALCIO SALLUSIF 500 MG CAP. X60	1	E
5324975	CARVEDILOL AUROBINDO 25 MG COMP.REV.P X56 MG	1	E	2226389	CAVERJECT 0.02 MG/ML 1 ML PO. S.S.INJ X1	1	E
9222109	CELESTONE 0.5 MG/ML 30 ML SOL. ORAL X 1	9	E	5579917	CHOLUB 20 MG 145 MG COMP.REV.P X30	1	E
5013180	CLARELUX 0.5 MG/GR 50 GR ESP.CUT X1	1	E	4260881	CONCERTA 18 MG COMP.LP X30	1	E
5205307	CONCERTA 27 MG COMP.LP X30	1	E	5146410	DAVOBET 0.5 MG/GR 0.05 µG/GR 60 GR GEL X1	2	E
8293407	DALACIN C 150 MG CAP. X16	2	E	5267224	DOLENIU 1500 MG COMP.REV.P X60	2	E
5604145	DUORESP :PIROMAX 160 MCG/DOSE + 4.5 MCG/DOSE 120 C	2	E	4367785	EZETROL 10 MG COMP. X28	1	E
2568186	HAVRIX (720 JUNIOR) VAC. CONTRA HEP.A 0.5 ML X1	1	E	8683656	HYTRIN 5 MG COMP. X30	2	E
6118190	ISDIN ISADIN BAROLIUS CAP.VAG 6 UN.	1	N	3241593	LASA 10 MG COMP. X12	2	E
4296786	LEVITRA 10 MG COMP.REV X 4	1	E	7397984	NAN OPTIPRO 4 BEBIDA LACTEA INFANTIL PO (1-3A) 25% DE	1	E
6191403	ONE TOUCH ULTRA SOFT LANCETAS PVSNS X 100 UN.	1	E	5090360	PAROXETINA AUROBINDO 20 MG COMP.REV.P X60 MG	1	E
5374533	PERINDOPRIL AUROBINDO 8 MG COMP. X30 MG	1	E	9435420	PNEUMOREL 2 MG/ML 200 ML XAR. X1	1	E
5398037	PRADAXA 150 MG CAP. X60	1	E	5718556	ROSUVASTATINA GENERIS 20 MG COMP.REV.P X30 MG	2	E
5031729	SERTRALINA AUROBINDO 50 MG COMP.REV.P X56 MG	1	E	5979885	SERTRALINA TEVA 50 MG COMP.REV.P X60 MG	2	E
6503433	TABARD SPRAY REPELENTE INSECTOS 75 ML	1	E	8888115	TETRADIN 500 MG COMP. X60	1	E
5680723	ZILPEN LP 75 MG 650 MG COMP.LP X20	1	R	3110889	ZOMIG RAPIMELT 2.5 MG COMP. OROD X2	1	E

Valor Sujeito IVA	IVA	Valor IVA	A: 13.65	E: 203.07	Sem Desconto: 18.46
250.67	6.00 %	15.04	B: 4.08		Valor Mercadoria: 250.67
0.00	23.00 %	0.00	C: 10.31		Desconto: 0.00

Situação: C -> Sem Volta/ Frio E -> Esgotado F -> Falta FF -> Falta Forpada N -> Não Comercializado P -> Frio não Permitted Q -> Qtd.Limitada R -> Retirado T -> Falta Plataforma V -> Segue Próxima Volta X -> Net # -> Pedido não Modem

Esc.Com. K -> Benzodiazepinas E -> Estupefacientes P -> Psicotropicos PN -> Preço Notificado


Esc.Com. A.PVA<5,01 B.5,00<PVA<7,01 C.7,00<PVA<10,01 D.10,00<PVA<20,01 E.20,00<PVA<50,01 F.PVA>50,00

Movimento de banheiras no mês actual

Recebidas na OCP:	186
Enviadas p/ o Cliente:	196
Saldo:	10

Salvo reclamação no prazo de 5 dias, consideramos confirmado o valor da factura.

-117-Documento processado por Programa Certificado Nº 2303/AT
 Página 1/1 Impressão por: FECS, Data: 20180328 Hora: 13:12 Processo: AT041026



* M - F A C I 1 8 1 8 0 7 7 9 *

Figura 19 - Fatura da OCP.

Anexo II- Regimes de comparticipações em farmácia comunitária

Tabela 6 - Regimes de comparticipações em farmácia comunitária (24).

Patologia especial	Âmbito	Comparticipação	Legislação
Dor crónica não oncológica moderada a forte	Medicamentos referidos na Portaria n.º 329/2016, de 20 de dezembro	90%	Portaria n.º 329/2016, de 20 de dezembro
Ictiose	Medicamentos referidos no Despacho n.º 5635-A/2014, de 24 de abril	90%	Despacho n.º 5635-A/2014, de 24 de abril
Psoríase	Medicamentos referidos na Lei n.º 6/2010 de 7 de maio	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05
Procriação medicamente assistida	Medicamentos referidos no Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril, na sua redação atual	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 alterado pela Declaração de Rectificação n.º 1227/2009, de 30/04, Despacho n.º 15443/2009, de 01/07, Despacho n.º 5643/2010, de 23/03, Despacho n.º 8905/2010, de 18/05, Despacho n.º 13796/2012, de 12/10 e Despacho n.º 56/2014, de 19/12/2013
Dor oncológica moderada a forte	Medicamentos referidos na Portaria n.º 331/2016, de 22 de dezembro	90%	Portaria n.º 331/2016, de 22 de dezembro
Artrite reumatóide, Artrite idiopática juvenil, Artrite psoriática e Espondiloartrites	Medicamentos referidos na Portaria n.º 281/2017 de 21 de setembro	100%	Portaria n.º 281/2017 de 21 de setembro
Doença inflamatória intestinal	Medicamentos referidos no Despacho n.º 1234/2007, de 29 de dezembro, na sua redação atual	90%	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de 15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08, Despacho n.º 5822/2011, de 25/03 e Despacho n.º 8344/2012, de 12/06
Psicose maníaco-depressiva	Medicamentos referidos no Despacho n.º 21094/99, de 14 de setembro	100%	Despacho n.º 21094/99, de 14 de setembro
Doença de Alzheimer	Medicamentos referidos no Despacho n.º 13020/2011, de 20 de setembro	37%	Despacho n.º 13020/2011, de 20 de setembro

Tabela 6 - Regimes de comparticipações em farmácia comunitária (24).

Patologia especial	Âmbito	Comparticipação	Legislação
Hemoglobinopatia	Medicamentos comparticipados	100%	Despacho n.º 11387-A/2003, de 23 de maio
Hemofilia	Medicamentos comparticipados	100%	Despacho n.º 11387-A/2003, de 23 de maio
Lúpus	Medicamentos comparticipados	100%	Despacho n.º 11387-A/2003, de 23 de maio
Paramiloidose	Todos os medicamentos	100%	Despacho 4521/2001 de 31 de janeiro

Anexo III - Situações passivas de Automedicação

Tabela 7 - Situações passivas de Automedicação (26).

Sistema	Situações passíveis de automedicação
Digestivo	<p>Diarreia</p> <p>Hemorroidas (diagnóstico confirmado)</p> <p>Pirose, enfiamento, flatulência</p> <p>Obstipação</p> <p>Vômitos, enjoo do movimento</p> <p>Higiene oral e da orofaringe</p> <p>Endoparasitoses intestinais</p> <p>Estomatites (excluindo graves) e gengivites</p> <p>Odontalgias</p> <p>Profilaxia da cárie dentária</p> <p>Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio</p> <p>Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral</p> <p>Estomatite aftosa</p>
Respiratório	<p>Sintomatologia associada a estados gripais e constipações</p> <p>Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite)</p> <p>Rinorreia e congestão nasal</p> <p>Tosse e rouquidão</p> <p>Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio</p> <p>Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica</p> <p>Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal)</p>
Cutâneo	<p>Queimaduras de 1º grau, incluindo solares</p> <p>Verrugas</p> <p>Acne ligeiro a moderado</p> <p>Desinfecção e higiene da pele e mucosas</p> <p>Micoses interdigitais</p> <p>Ectoparasitoses</p> <p>Picadas de insetos</p> <p>Pitiríase capitis (caspa)</p> <p>Herpes labial</p> <p>Feridas superficiais</p> <p>Dermatite das fraldas</p> <p>Seborreia</p> <p>Alopécia</p> <p>Calos e calosidades</p> <p>Frieiras</p>

Tabela 7 - Situações passíveis de automedicação (26) (continuação).

Sistema	Situações passíveis de automedicação
Cutâneo	Tratamento da pitiríase versicolor Candidíase balânica Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio
Nervoso/ Psique	Cefaleias ligeiras a moderadas Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar Enxaqueca com diagnóstico médico prévio Ansiedade ligeira temporária Dificuldade temporária em adormecer
Muscular/ Ósseo	Dores musculares ligeiras a moderadas Contusões Dores pós-traumáticas Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite) Dores articulares ligeiras a moderadas Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática
Geral	Febre (menos de três dias) Estados de astenia de causa identificada Prevenção de avitaminoses
Ocular	Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio
Ginecológico	Dismenorreia primária Contraceção de emergência Métodos contraceptivos de barreira e químicos Higiene vaginal Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfeção vaginal Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato genitourinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareunia, seca e prurido
Vascular	Síndrome varicosa— terapêutica tópica adjuvante Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia)

Anexo IV - Documento justificativo da não dispensa de medicamento

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO D SALAMANCA
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 SALAMANCA

Sacyl

Comunicación a:
 FACULTATIVO MÉDICO
 ENFERMERÍA

Paciente: _____ Cama: _____

MEDICAMENTO NO DISPENSADO: _____

MOTIVO:

Medicamento no incluido en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del Hospital:
✓ Si se desea su adquisición para este paciente, solicitarla justificadamente en el impreso destinado a tal efecto (color verde).
✓ Posible alternativa terapéutica incluida en la GFT: _____

No se indica la dosis, frecuencia o vía de administración en la orden médica.

Orden médica ilegible.

Medicamento no dispensado por precisarse impresos específicos:
 Medicamento de uso restringido _____

Medicamento sustituido por: _____
_____ de igual composición.

Medicamento pendiente de dispensar. Se dispensará tan pronto como sea posible.

Otros motivos: _____

Mod. 25509

Fecha: _____ Farmacéutico: _____

Para cualquier aclaración se ruega contacten con el Servicio de Farmacia.
(Ext. Clínico-51902, Virgen Vega - 51228, Montalvos - 246)

Figura 20 - Documento justificativo da não dispensa de medicamento.

The contribution of carbomer in pluronic-based thermoreversible gels of carbamazepine.

J. Ferreira^{1,2}, P. C. Pires^{1,2}, G. Alves^{1,2}, A. O. Santos^{1,2}

¹ Health Sciences Research Centre (CICS-UBI), University of Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal; ² Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal

Introduction

The intranasal administration of drugs may have advantages over oral administration. Pluronic (poloxamer) and Carbopol (carbomer) are polymers that have been used to obtain thermoreversible gels for intranasal delivery of drugs like carbamazepine [1].

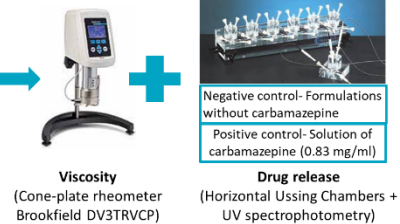
The objective of this work was to evaluate the influence of Carbopol in thermoreversible formulation's viscosity, drug precipitation and in-vitro release of carbamazepine.

Methods

Table 1 - Qualitative and quantitative composition of formulations

Formulation	Polymer composition of the gel before solvent addition (% m/m)		Solvent used		Gel : solvent (%)	CBZ (mg/ml)	NaOH
	Pluronic F-127	Carbopol 974 P	Ethanol	Transcutol			
PC ^{0,169%} + CBZ ^{Etanol} [1]	15.23	0.169	+	-	95:5 (v/v)	1	-
PC _N ^{0,08%} + CBZ ^{Transcutol}	15.00	0.080	-	+	90:10 (m/m)	4	q.b.p 7
PC _N ^{0,04%} + CBZ ^{Transcutol}	15.00	0.040	-	+	90:10 (m/m)	4	
P + CBZ ^{Transcutol}	15.00	-	-	+	95:5 (m/m)	2	-

CBZ-carbamazepine; NaOH- Sodium hydroxide;



Results

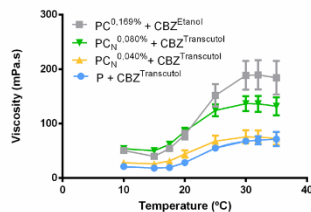


Figure 1 - Viscosity variation with temperature

Table 2 - Formulations' physical stability

Formulation	Days at 5°C
PC ^{0,169%} + CBZ ^{Etanol}	2h at RT
PC _N ^{0,08%} + CBZ ^{Transcutol}	1h at RT
PC _N ^{0,04%} + CBZ ^{Transcutol}	1h at RT
P + CBZ ^{Transcutol}	1h at RT

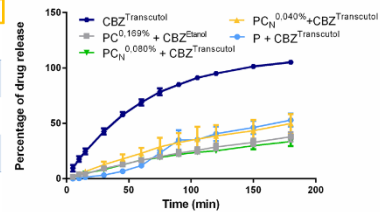


Figure 2 - Drug release profile of carbamazepine

Conclusions

Carbopol at 0.04% can prevent short-term drug precipitation without inhibiting drug release and without changing the viscosity of the poloxamer formulation.

This formulation strategy may be useful for the development of novel thermoreversible gels for drugs with carbamazepine-like characteristics for future pharmacokinetic studies in animal models but it is not useful for clinical transposition due to the short physical stability.

References

[1] Serralheiro A, Alves G, Fortuna A, Falcão A. Intranasal administration of carbamazepine to mice: A direct delivery pathway for brain targeting. Eur J Pharm;60:32-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2014.04.019>

Acknowledgements: This work was partially supported by "Programa Operacional do Centro, Centro 2020" through the funding of the ICON project (Interdisciplinary Challenges On Neurodegeneration; CENTRO-01-0145-FEDER-000013)" and by FEDER funds through the POCI - COMPETE 2020 - Operational Programme Competitiveness and Internationalisation in Axis 1 - Strengthening research, technological development and innovation (Project POCI-01-0145-FEDER-007491) and National Funds by FCT - Foundation for Science and Technology (Project UID/Multi/00709/2013)

