



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Modelos *ex-vivo* para avaliação da permeação de fármacos pelas vias nasal e rectal - revisão sistemática

**Experiência Profissionalizante na Vertente de
Investigação e Farmácia Comunitária**

Miguel Ângelo Lopes Gonçalves

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

Orientadora: Prof. Doutora Adriana Santos
Coorientador: Prof. Doutor Gilberto Alves

Covilhã, outubro de 2014

Dedicatória

Aos meus pais

Às minhas irmãs Sara e Sónia

Aos meus sobrinhos Ana, Leonor, Tiago e Rodrigo

Aos meus melhores amigos Sara, Magda, Diogo, Miguel e Frederico

Agradecimentos

Depois do meu percurso de 5 anos cheio de emoções vividas, gostaria de dar uma palavra a todos aqueles que estiveram do meu lado.

Quero em primeiro lugar, agradecer à Professora Doutora Adriana Santos, pela orientação, todo o trabalho prestado, e pela sua preocupação e prontidão a esclarecer qualquer dúvida. Um muito obrigado, sem si a realização deste trabalho não seria possível!

Ao meu coorientador, Professor Doutor Gilberto Alves, por todo o apoio e palavras de incentivo.

A toda a equipa da farmácia Diamantino, por todo o conhecimento, amizade e valores que me transmitiram. Por toda a ética e profissionalismo demonstrados que será um exemplo a seguir no meu futuro como profissional de saúde.

A todos os meus amigos que me acompanharam nesta caminhada ao longo de 5 anos, em especial ao João Santos, ao André, ao Tiago, ao Davide, ao Carlos, ao João Rego, ao Victor, à Catarina, à Daniela, à Sara, à Marlene e à Ana.

Ao Frederico, por toda a força dada, amizade e interajuda ao longo deste percurso. À Sara e à Magda, por estarem sempre lá para me darem uma palavra de conforto e amizade e me deixarem sempre animado. Ao Miguel pela preocupação, companheirismo e ajuda.

À Ana por ao longo de 5 anos mesmo estando longe conseguir sempre colocar um sorriso na cara para enfrentar qualquer adversidade.

Ao Diogo, por estares sempre do meu lado, pela paciência, força e pelas infinitas conversas de ânimo.

Às minhas irmãs e sobrinhos, por toda a força e todos os bons momentos que me ajudaram a seguir em frente.

Aos meus pais, porque sem eles nada disto teria sido possível. Obrigado por me terem proporcionado a minha vida académica e estarem sempre do meu lado, nunca duvidando das minhas capacidades.

A todos, muito obrigado!

Resumo

O presente relatório para a obtenção do grau de mestre é composto por dois capítulos distintos, sendo o Capítulo I referente à parte de investigação e na segunda parte a experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária (Capítulo II).

No Capítulo I consta a componente de investigação onde foi realizada uma revisão sistemática sobre modelos *ex vivo* para poder avaliar a permeação de fármacos pela via nasal e rectal. Um dos aspetos fundamentais que determinam a absorção de um fármaco é a capacidade de permeação do mesmo e, como tal, para o estudo e desenvolvimento de novos candidatos a fármacos ou de novas formulações farmacêuticas incluindo fármacos já conhecidos, é útil a realização de ensaios de permeação. Para os estudos de permeação *ex vivo*, podem ser utilizadas câmaras de Ussing e células de Franz.

Os estudos de permeação nasal e rectal em câmaras de Ussing e células de Franz têm sido realizados em mucosas de origem humana, de rato, porco, bovino, coelho e ovelha. Na otimização destes ensaios implica ter em consideração inúmeras variáveis, como a temperatura, o tipo de tampão a utilizar, o tempo do ensaio, entre muitas outras, considerando-se, por isso, ser útil uma avaliação das condições que têm vindo a ser usadas em muitos trabalhos experimentais já publicados e tentar entender o impacto destas variáveis na qualidade dos resultados gerados.

O principal objetivo deste trabalho é verificar se nos estudos reportados na literatura científica existem métodos de ensaios de permeação *ex vivo* em mucosas nasais e rectais, em câmaras de Ussing and Franz, que possam ser considerado padrão ou preferíveis.

Para encontrar publicações sobre ensaios de permeação em mucosa nasal e rectal, foram realizadas pesquisas na base de dados Pubmed, revistos 42 artigos que reportam a realização de ensaios de permeação nos modelos pretendidos.

Em conclusão, existe uma grande falta de uniformidade nas condições experimentais usadas em ensaios de permeação *ex vivo*, com modelos de mucosa nasal e retal. Tal facto poderá significar que mesmo condições experimentais diversas são adequadas aos objetivos de cada investigador. Outra interpretação possível, é de que muitas vezes os estudos de permeação são efetuados em condições não otimizadas. Sobretudo, desconhece-se o impacto que toda esta variabilidade poderá trazer aos resultados obtidos, pelo que os investigadores deverão ter o cuidado de não comparar os seus resultados com os de outros autores, e investir algum esforço no desenvolvimento e controlo dos seus ensaios. Adicionalmente, poder-se-á afirmar que haveria interesse em se desenvolver um ensaio uniformizado e validado, que facilitasse a

sua implementação e utilização por diferentes laboratórios, ou em considerar modelos alternativos de mais fácil uniformização e validação.

No Capítulo II é descrito o estágio curricular em Farmácia Comunitária realizado na Farmácia Diamantino no Fundão, de 3 de Fevereiro a 20 de Junho. No estágio fui integrado na equipa de trabalho da Farmácia Diamantino que me proporcionaram todos os conhecimentos técnicos e práticos e me familiarizaram com a dinâmica de uma farmácia comunitária. O presente capítulo tem como objetivo descrever as atividades realizadas durante o estágio.

Palavras-chave

Ensaio, Permeação, Nasal, Rectal, Ussing, Franz, Mucosa, Farmácia Comunitária

Abstract

This report for the degree of master consists on two different chapters, Chapter I which concerns research and the second part the professional internship in community pharmacy (Chapter II).

Chapter I refers to the research component, where a systematic review of *ex vivo* models was performed to assess the permeation of drugs through the nasal and rectal routes. One of the main features that determines a drug's absorption is its permeation and, as such, for the study and development of new drug candidates or new pharmaceutical formulations including known drugs, it is useful to perform permeation assays. For *ex vivo* permeation studies, Ussing chambers, and Franz cells may be used.

Rectal and nasal permeation studies on Ussing chambers and Franz cells have been conducted in humans, rats, pigs, bovine, rabbit and sheep mucosa. The optimization of these assays involves taking into account many variables, such as temperature, type of buffer, the duration of the test, among many others, and so it's useful to make an assessment of conditions that have been used in already published experimental works and try to understand the impact of these variables on the results quality.

This work's main objective is to check if there are default methods to test nasal and rectal mucosa permeation in Ussing chambers and Franz cells in the scientific literature.

To find publications on nasal and rectal mucosa permeation essays, surveys were conducted in the Pubmed database, with 42 articles that truly report permeation essays in the wanted models.

In conclusion, there is a great lack of consistency in the experimental conditions used in *ex vivo* permeation essays with nasal and rectal mucosa models. This might mean that even several experimental conditions are appropriate to the objectives of each investigator. Another possible interpretation is that the permeation studies are often performed under not optimized conditions. Above all, it is unknown what impact all this variability may bring, so researchers should be careful to not compare their obtained results with others, and invest some effort in the development and control of their trials. Additionally, it would be of great interest if a standardized and validated assay was developed which could facilitate its implementation and use by different laboratories or to consider alternative models that could be easier to standardize and validate.

Chapter II describes the internship in Community Pharmacy held at Farmácia Diamantino in Fundão from 3 February to 20 June. In the internship I was integrated into the team working

in Farmácia Diamantino which gave me all the technical and practical knowledge and allowed me to acquaint myself with the dynamics of a community pharmacy. This chapter aims to describe the activities performed during the internship.

Keywords

Essay, Permeation, Nasal, Rectal, Ussing, Franz, Mucosa, Farmácia Comunitária

Índice

Capítulo I - Modelos <i>ex vivo</i> para avaliação da permeação de fármacos pelas vias nasal e rectal - revisão sistemática	1
1. Introdução	1
2. Objetivos	3
3. Métodos.....	4
3.1. Seleção de artigos com dados sobre ensaios de permeação <i>ex vivo</i> , em mucosa nasal e rectal usando câmaras de Ussing ou células de Franz.	4
4. Resultados e discussão.....	5
4.1. Ensaios de permeação de mucosa rectal em câmaras de Ussing.....	5
4.2. Ensaios eletrofisiológicos de mucosa rectal em câmaras de Ussing	10
4.3. Ensaios de permeação de mucosa nasal em câmaras de Ussing.....	12
4.4. Ensaios eletrofisiológicos de mucosa nasal em câmaras de Ussing	19
4.5. Ensaios de permeação de mucosa nasal e rectal em células de Franz.....	21
4.6. Análise global	25
5. Conclusão	29
6. Referências Bibliográficas:.....	31
Capítulo II - Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária:	
Farmácia Diamantino (Fundão)	37
1. Introdução	37
2. Cronograma das atividades realizadas	37
3. Localização e funcionamento.....	41
3.1. Instalações	41
3.2. Recursos Humanos.....	43

3.3.	Sistema Informático	44
4.	Gestão na farmácia.....	44
4.1.	Grupo Holon	45
4.2.	Realização de encomendas	45
4.3.	Receção, marcação de preços e armazenamento de encomendas	46
4.4.	Controlo de prazos de validade	48
4.5.	Devoluções.....	48
5.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	48
6.	Dispensa de medicamentos	50
6.1.	Medicamentos sujeitos a receita médica.....	50
6.2.	Medicamentos não sujeitos a receita médica	52
7.	Dispensa de outros produtos de saúde	53
7.1.	Produtos de dermocosmética e higiene corporal	53
7.2.	Produtos dietéticos infantis e para alimentação especial.....	54
7.3.	Suplementos alimentares	55
7.4.	Produtos fitoterápicos	55
7.5.	Produtos Homeopáticos	55
7.6.	Produtos de uso veterinário	56
7.7.	Dispositivos médicos	56
8.	Preparação de medicamentos	57
9.	Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Diamantino	58
9.1.	Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	59
9.1.2.	Determinação dos níveis de glicémia, colesterol total, HDL, triglicéridos e LDL 59	
9.1.4.	Medição dos níveis de hemoglobina glicada e PSA.....	61

9.2.	Testes de gravidez	61
9.3.	Vacinação	61
9.4.	Medição de parâmetros antropométricos	62
9.5.	Serviços farmacêuticos	62
10.	Contabilidade e faturação	64
10.1.	Conferência do receituário	64
10.2.	Faturação	65
10.3.	Receituário devolvido.....	65
10.4.	Processamento de documentos relativos a psicotrópicos e estupefacientes	66
11.	Cartão das farmácias Portuguesas	66
12.	VALORMED	66
13.	Outras atividades realizadas.....	66
14.	Conclusão	67
15.	Referências Bibliográficas.....	68

Anexos

Anexo I	- Ficha de preparação de uma solução de ácido bórico à saturação	70
Anexo II	- Ficha de preparação de uma pomada	75
Anexo III	- Protocolo de medição dos parâmetros antropométricos	79

Lista de Figuras

Capítulo I

Figura 1 - Soluções tampão utilizadas em todos os ensaios analisados. PBS - solução tampão salina de fosfato; KRB - Solução tampão de Krebs; SNES - solução de simulação de eletrólitos nasais; KH - solução tampão Krebs-Henseleit; HAM - mistura de nutrientes Ham	26
Figura 2 - Tempos de pré-incubação utilizados em todos os ensaios analisados.....	27
Figura 3 - Intervalos entre recolhas utilizados em todos os ensaios analisados.....	27
Figura 4 - Duração total de todos os ensaios realizados	28

Lista de tabelas

Capítulo I

Tabela 1 - Combinações de palavras-chave utilizadas na procura de publicações na base de dados Pubmed	4
Tabela 2 - Tabela resumo das variáveis presentes nos ensaios de permeação com mucosa retal em câmaras de Ussing. KRB - solução tampão de Krebs. KH - solução tampão Krebs-Henseleit. HAM - Mistura de nutrientes Ham. TEER - Resistência elétrica transepitelial	9
Tabela 3 - Tabela resumo das variáveis presentes nos ensaios eletrofisiológicos com mucosa rectal em câmaras de Ussing. KRB - solução tampão de Krebs. KH - solução tampão Krebs-Henseleit. TEER - Resistência elétrica transepitelial.....	11
Tabela 4 - Tabela resumo das variáveis presentes nos ensaios de permeação com mucosa nasal em câmaras de Ussing. KRB - solução tampão de Krebs. KH - solução tampão Krebs-Henseleit. TEER - Resistência elétrica transepitelial.....	16
Tabela 5 - Tabela resumo das variáveis presentes nos ensaios eletrofisiológicos com mucosa nasal em câmaras de Ussing. KRB - solução tampão de Krebs. TEER - Resistência elétrica transepitelial	20
Tabela 6 - Tabela resumo das variáveis presentes nos ensaios com mucosa nasal e rectal em células de Franz. KRB - solução tampão de Krebs. SNES - solução de simulação de eletrólitos nasais. PBS - solução tampão salina de fosfato.....	24
Tabela 7 - Condições das soluções utilizadas no transporte	25

Capítulo II

Tabela 1 - Resumo das atividades realizadas ao longo do estágio.....	38
Tabela 2 - Elementos da Farmácia Diamantino e respetivas funções	43

Lista de acrónimos

Capítulo I

KRB	Solução Tampão Krebs
KH	Solução Tampão Krebs-Henseleit
TEER	Resistência elétrica Transepitelial
HAM	Mistura de Nutrientes Ham
HBSS	Solução Salina Balanceada de Hanks

Capítulo II

MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NSRM	Não Sujeito a Receita Médica
FGP	Formulário Galénico Português
SGQ	Sistema de Gestão de Qualidade
PVP	Preço de Venda ao Público
PVF	Preço de Venda à Farmácia
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescido
FP	Farmacopeia Portuguesa
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SAMS	Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas
Hcg	Gonadotrofina Coriônica Humana

PIM	Preparação Individualizada da Medicação
CCF	Centro de Conferência de Faturas
ANF	Associação Nacional de Farmácias
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Capítulo I - Modelos *ex vivo* para avaliação da permeação de fármacos pelas vias nasal e rectal - revisão sistemática

1. Introdução

Em termos gerais, a via oral é a via predominante para a administração de fármacos, particularmente pelas múltiplas vantagens que apresenta quer para o doente (i.e, facilidade de administração, comportam menos riscos que outras vias de administração, não-invasiva) quer para a própria indústria farmacêutica (i.e., formulação farmacêutica mais económica). No entanto, dependendo das características físico-químicas dos fármacos, a administração por via oral pode resultar numa fraca biodisponibilidade. Isto pode dever-se à sua instabilidade nos fluidos gastrointestinais, ao metabolismo de 1ª passagem e a razões biofarmacêuticas relacionadas com baixa solubilidade e permeabilidade intestinal, condicionando por sua vez uma absorção intestinal pouco extensa; além disso, as características físico-químicas dos fármacos podem condicionar significativamente a sua biodisponibilidade também em resultado dos fenómenos que ocorrem no trato gastrointestinal e na sua primeira passagem pelo fígado (principal órgão de metabolização). Como tal, têm sido estudadas formas de administração alternativas, como a via nasal e a via rectal, que permitem em muitas circunstâncias, ultrapassar algumas limitações da via oral. ¹

A via nasal tem como vantagens um rápido início de ação, ser não-invasiva, o que melhora a compliance do doente, e evita o metabolismo de primeira passagem gastrointestinal e hepático, permitindo ao mesmo tempo uma rápida e extensa absorção sistémica devido à elevada vascularização da mucosa nasal. ²

A via rectal tem como vantagens um rápido período de atuação, alta biodisponibilidade e um pico mais baixo e de menor duração que a via oral. Outra vantagem da via rectal é que ela produz menos náuseas comparada com a via oral, o que pode evita a possível perda de fármaco por emese. ³

Na última década houve um avanço significativo no desenvolvimento de novos fármacos e no estudo de novas formas de administração. Ao mesmo tempo, têm sido desenvolvidos métodos e estratégias diversificadas que permitem prever o impacto de novas estratégias de formulação na farmacocinética. ¹ Para o desenvolvimento de novos fármacos é necessário ter um conhecimento do percurso do mesmo ao longo do organismo no que toca a absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Há vários fatores que podem afetar estas etapas como dissolução, solubilidade, estabilidade, degradação enzimática e permeação. Para ocorrer a absorção de um fármaco é necessário que este passe por barreiras fisiológicas, membranas existentes entre o fármaco e o seu destino. Consoante a via de administração utilizada o fármaco terá que transpor diferentes barreiras, como a membrana nasal e a membrana retal para as vias nasais e rectais respetivamente. Um dos aspetos fundamentais que determinam a absorção de um fármaco é a capacidade de permeação do mesmo e, como tal, para o estudo e desenvolvimento de novos candidatos a fármacos ou de novas formulações farmacêuticas incluindo fármacos já conhecidos é útil a realização de ensaios de permeação.

Cada ensaio de permeação terá que ser adaptado tanto ao fármaco como à via que se pretende estudar. Para as vias nasal e rectal é necessário ter um conhecimento das características tecidulares respetivas. O epitélio membranar das mucosas nasais e rectais é constituído por camadas de células unidas na superfície apical por junções denominadas de “tight junctions”, sendo a via de transporte predominante a paracelular. ⁴

Para o estudo da permeação de fármacos através de uma mucosa, podem ser utilizadas técnicas *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, sendo as técnicas *ex vivo* as mais frequentemente utilizadas em função da simplicidade das suas condições experimentais. Para os estudos de permeação *ex vivo*, podem ser utilizadas câmaras de Ussing e células de Franz. ^{5,6}

Nas células de Franz, o tecido é colocado entre dois compartimentos, encontrando-se a mucosa no lado dador e o tecido conectivo no recetor. O compartimento recetor é enchido com uma solução tampão enquanto no dador é colocada a solução de fármaco. São recolhidas alíquotas do lado recetor ao longo do tempo para posterior análise e quantificação. Este método tem algumas desvantagens, como a formação de bolhas de ar ao retirar a amostra do compartimento, a necessidade de haver uma agitação constante para garantir uma solução recetora homogénea e a falta de controlo de variabilidade. ⁷

No sistema de Ussing, uma membrana é colocada entre duas semi-câmaras, num sistema que permite aquecimento e circulação de ar, em que a amostra é colocada no lado da mucosa (dador) e uma solução tampão no lado do tecido conectivo (recetor). Este sistema permite a medição de parâmetros eletrofisiológicos em ambos os lados do tecido, permitindo avaliar a viabilidade do mesmo, ultrapassando assim um ponto fraco das células de Franz. ^{8,9}

As câmaras de Ussing horizontais são maioritariamente utilizadas para estudos de transporte e toxicidade utilizando células ou tecido exposto a um interface de ar que simula um ambiente

in vivo (por exemplo tecido nasal, pulmonar, corneal ou células da derme). Estas câmaras criam um ambiente em que a superfície apical pode ser exposta a líquidos, compostos semi-sólidos ou gases, enquanto que a superfície basolateral encontra-se em contacto com o meio. Por sua vez, as câmaras de Ussing verticais são maioritariamente utilizadas em estudos de transporte em camadas celulares ou tecidos excisados. Este sistema difere do anterior em que as membranas são montadas verticalmente e o tecido é fixo entre as duas faces opostas da câmara utilizando uma série de pontas metálicas que se encontram em torno da abertura.⁸

Os estudos de permeação nasal e rectal em câmaras de Ussing e células de Franz têm sido realizados em mucosas de origem humana, de rato, porco, bovino, coelho e ovelha. Na otimização destes ensaios implica ter em consideração inúmeras variáveis, como a temperatura, o tipo de tampão a utilizar, o tempo do ensaio, entre muitas outras, considerando-se, por isso, ser útil uma avaliação das condições que têm vindo a ser usadas em muitos trabalhos experimentais já publicados e tentar entender o impacto destas variáveis na qualidade dos resultados gerados.

2. Objetivos

Atendendo a algumas limitações da via oral diversas formulações têm vindo a ser desenvolvidas para administração por outras vias alternativas, como as vias nasal e a retal. No desenvolvimento destas formulações é útil estudar a permeação como forma de prever a velocidade e extensão do processo de absorção.

O principal objetivo deste trabalho é verificar se nos estudos reportados na literatura científica existem métodos de ensaios de permeação *ex vivo* em mucosas nasais e rectais, em câmaras de Ussing e células de Franz, que possam ser considerado padrão ou preferíveis. Pretende-se avaliar:

- As diferenças e semelhanças nos ensaios descritos, incluindo fatores como a espécie de origem da mucosa, a forma de efetuar a colheita e de garantir as boas condições do tecido para o ensaio, a composição dos tampões, os tempos de ensaio, os parâmetros eletrofisiológicos medidos e a sua utilização como forma de aceitação ou rejeição das mucosas.

Secundariamente, este trabalho também tem como objetivo comparar o uso de câmaras de Ussing com o uso de células de Franz, de forma a analisar:

- Vantagens e desvantagens de um sistema comparativamente ao outro;
- Diferenças nas condições do ensaio.

Por último, pretende-se avaliar a diferença das condições dos ensaios de permeação em mucosa retal comparativamente aos efetuados em mucosa nasal.

3. Métodos

3.1. Seleção de artigos com dados sobre ensaios de permeação ex vivo, em mucosa nasal e rectal usando câmaras de Ussing ou células de Franz.

Para encontrar publicações sobre ensaios de permeação em mucosa nasal e rectal, foram realizadas pesquisas na base de dados Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), entre 21 e 22 de Julho de 2014, com as combinações de palavras-chave indicadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Combinações de palavras-chave utilizadas na procura de publicações na base de dados Pubmed

Combinações de palavras-chave	Ensaios pretendidos	Quantidade de publicações encontrada	Número de publicações dentro dos parâmetros pretendidos	Número de artigos analisados
(Ussing permeation rectal) OR (Ussing permeability rectal)	Ensaios de permeação em mucosa rectal utilizando câmaras de Ussing	13 artigos	10 artigos	9 artigos
(Ussing permeation nasal) OR (Ussing permeability nasal)	Ensaios de permeação em mucosa nasal utilizando câmaras de Ussing	38 artigos	21 artigos	20 artigos
(Franz permeation nasal) OR (Franz permeability nasal)	Ensaios de permeação em mucosa nasal utilizando células de Franz	12 artigos	10 artigos	10 artigos
(Franz permeation rectal) OR (Franz permeability rectal)	Ensaios de permeação em mucosa rectal utilizando células de Franz	1 artigo	1 artigo	1 artigo

De seguida foi efetuada uma análise das publicações obtidas, primeiro pelo *abstract* e depois no artigo completo), para verificar se os resultados obtidos continham de facto a informação que era procurada. Nesta fase procedeu-se à exclusão de algumas publicações que se encontravam em chinês e outras que não continham informações sobre o ensaio pretendido, sendo os ensaios descritos nesses artigos em outras mucosas que não a nasal ou a rectal, restando assim apenas 49 artigos no total. Neste conjunto de publicações, ainda foram encontrados artigos que não tinham verdadeiramente ensaios de permeação de fármacos ou

moléculas de referência, mas os sistemas (Ussing) eram apenas usados para fazer medições eletrofisiológicas nos tecidos. Decidiu-se fazer separadamente a análise das condições de ensaio nestas publicações, a título de exemplo, e separadamente dos ensaios de permeação. Restariam então 42 artigos que reportam verdadeiramente a realização de ensaios de permeação como pretendido.

Dos 42 artigos selecionados para análise, conforme descrito, não houve acesso a dois deles, mesmo após solicitação aos autores. Um seria sobre ensaios de permeação em mucosa rectal em câmaras de Ussing ¹⁰ e outro sobre ensaios de permeação em mucosa nasal em câmaras de Ussing. ¹¹

4. Resultados e discussão

Foram analisados um total de 40 artigos que reportam ensaios de permeação de fármacos, ou moléculas modelo/de referência, em mucosas nasais ou rectais ex vivo utilizando câmaras de Ussing ou células de Franz. A maioria destes (72,5%) utiliza câmaras de Ussing, e serão estes que são discutidos primeiro, começando-se pelos ensaios de permeação da mucosa rectal e seguidamente os de permeação da mucosa nasal.

4.1. Ensaios de permeação de mucosa rectal em câmaras de Ussing

No presente trabalho foram estudados um total de 9 artigos sobre ensaios de permeação em mucosas rectais utilizando câmaras de Ussing. De seguida apresentam-se informações mais detalhadas sobre cada uma das variáveis destes ensaios.

4.1.1. Mucosa - Obtenção, transporte e tratamento

As publicações de ensaios de permeação de mucosa rectal em câmaras de Ussing descrevem a utilização de membranas de várias origens, nomeadamente humana, de porco, de coelho e de rato, sendo as provenientes de rato as mais frequentes.

O tecido humano foi obtido através de biopsias, em colonoscopias de rotina em doentes com síndrome do colon irritável ¹² ou de cirurgias a doentes com cancro sujeitos a radioterapia ¹³. Todos os procedimentos foram executados com o consentimento dos doentes e aprovados por uma comissão de ética. A mucosa rectal humana proveniente das biopsias foi montada diretamente nas câmaras de Ussing, ¹⁴ enquanto aquela proveniente das cirurgias foi acondicionada numa solução tampão de Krebs (KRB) oxigenada à temperatura ambiente no

transporte para o laboratório. Antes da montagem nas câmaras, à mucosa proveniente das cirurgias foi removida a camada serosa.

Para obtenção de mucosa retal suína, foram utilizados porcos com 6 meses de idade, e o tecido obtido através de biopsia. O transporte da mucosa foi efetuado em solução tampão de Krebs gelada, e foi removida a sub-mucosa através de microdissecação. ¹⁵

No caso da utilização de mucosa retal de coelho, sacrificaram-se coelhos japoneses brancos machos para a remoção do tecido. O transporte foi efetuado recorrendo a uma solução tampão de Ringer (pH 7,4) gelada e foi efetuada a separação das camadas musculares das camadas epiteliais. ⁴

Os ratos utilizados em ensaios de permeação eram Wistar, ¹⁶ C57BL6J ⁹ e Flinders ¹⁷. Os animais foram anestesiados com isoflurano e mortos por exsanguinação ¹⁸ ou eutanaziados por deslocamento cervical ¹⁹. A remoção da serosa e da camada muscular foi efetuada utilizando as mãos ou com o auxílio de pinças. Foi reportado em alguns estudos qual o tempo de espera entre o abate e a recolha da mucosa, no entanto este não é coerente variando de 10 min a 15-20 min ²⁰ e até 4 h. No transporte foram utilizadas soluções tampão de Krebs-Henseleit oxigenadas à temperatura ambiente. [\(Tabela 2\)](#)

4.1.2. Solução tampão utilizada

Em todos os ensaios de permeação realizados em humanos, em coelhos e alguns ensaios em ratos, foi utilizada solução tampão de Krebs (KRB). A mesma é constituída por NaH_2PO_4 , NaCl, KCl, NaHCO_3 , Glucose, CaCl_2 e MgCl_2 , ocorrendo apenas pequenas diferenças na concentração de cada componente consoante o ensaio efetuado. O pH utilizado para a solução foi 7,4 e houve ainda oxigenação da mesma com carbogénio (95 % O_2 e 5 % CO_2) num ensaio com mucosa humana e num ensaio com mucosa de rato. (Tabela 2)

Foi também descrita a utilização da solução tampão Krebs-Henseleit, oxigenada e com pH 7,4 para ensaios em mucosas rectais de rato. Para a mucosa de porco foi utilizada uma Mistura de Nutrientes Ham (fórmula complexa contendo aminoácidos, sais, glucose e outros componentes). [\(Tabela 2\)](#)

4.1.3. Ensaio - tipos e condições experimentais

Após a membrana ter sido recolhida e tratada, esta é montada em câmaras de Ussing, encontrando-se a mucosa no lado dador e a serosa ou submucosa na parte recetora. A solução tampão escolhida é inserida na parte recetora da câmara, ficando assim a parte dadora para

a solução que se pretende permear. Em alguns ensaios realiza-se uma pré-incubação, em que ambos os lados das câmaras se encontram com solução tampão por um determinado período de tempo antes de se inserir a solução a permear na parte dadora. Para mucosas rectais humanas e de porco o tempo médio de pré-incubação é 30 min; no entanto também foram reportados ensaios em mucosas rectais humanas com tempos de pré-incubação de 60 min. Para mucosas retais de rato o tempo é apenas 20 min, excetuando um ensaio em que o mesmo foi 45 min. (Tabela 2)

Os ensaios de permeação descritos em bibliografia para qualquer tipo de mucosa foram realizados a 37 °C, com oxigenação do meio (95% O₂ e 5% CO₂). Existe apenas uma referenciação ao controlo de pH (7,4) ao longo de todo o processo, numa mucosa rectal humana. (Tabela 2)

Em ensaios de permeação, pode ser efetuada uma recolha de alíquotas na câmara recetora ao longo do ensaio, para posterior quantificação da substância que permeou, ou então apenas uma recolha final. Tal como os tempos de pré-incubação, os tempos de recolha vão variando de ensaio para ensaio, sendo o tempo médio de 20-30 min como pode ser observado na tabela 2.

No que toca a tempos, ainda há que ter em conta a duração total do ensaio, devido ao facto de estes não se poderem estender muito pois existe o risco de perda de viabilidade da mucosa. Tendo em conta a tabela 2, verifica-se que os ensaios em mucosas humanas tiveram mais frequentemente uma duração de 120 min, as de porco 180 min, e as de rato apresentam uma maior variação de 60 min a 120 min.

Nos ensaios de permeação com mucosas retais de rato, foi medida a diferença de potencial transepitelial (mV) em circuito aberto. Clampando-se posteriormente a voltagem a 0 mV com medição da corrente elétrica ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$), o que permitiu calcular a resistência elétrica transepitelial (TEER) ($\Omega \cdot \text{cm}^2$) através da lei de Ohm ($I = \frac{V}{R'}$). A resistência elétrica transepitelial é uma medida de integridade e viabilidade de tecidos. Os ensaios em que o TEER é inferior a um valor controlo são rejeitados. Os valores controlo variam consoante os ensaios como pode ser observado na tabela 2.

Nestes ensaios, a informação sobre a orientação das câmaras de Ussing encontra-se omissa. Pela descrição do ensaio depreende-se que são utilizadas câmaras de Ussing verticais, no entanto sem confirmação nos artigos, não podemos autenticar esta informação. As áreas mais frequentes são 0,5cm² e 0,63cm² para mucosa rectal de rato, 1 cm² para coelhos e 0,031 cm² para porcos.

Analisando os dados obtidos, temos que:

- Ensaios com oxigenação: 78%

- Ensaios que controlam o pH: 11%
- Ensaios com temperatura a 37°C: 78%
- Tempo de pré-incubação:
 - 20min: 22%
 - 30min: 33%
 - 45min: 11%
 - 60min: 11%
- Intervalo entre recolhas:
 - 15min: 11%
 - 20min: 22%
 - 30min: 44%
- Tempo total do ensaio:
 - 60min: 11%
 - 90min: 11%
 - 120min: 44%
 - 180min: 11%

Contudo, em muito casos a informação estava omissa. Considerando apenas os casos onde as condições eram especificadas, poderá ser afirmado que existem algumas condições padrão nos ensaios de permeação em mucosa rectal com câmaras de Ussing, como a oxigenação do meio e a regulação da temperatura para 37°C. Em termos de tempos há uma maior diversidade de dados, no entanto há alguns valores maioritários, como um tempo de pré-incubação de 30 min, o intervalo entre recolhas de 30 min e uma duração total do ensaio de 120 min.

Na maioria dos ensaios de permeação em mucosa rectal em câmaras de Ussing não se encontrou informações sobre valores de TEER nem áreas da câmara. Tendo apenas as informações de poucos ensaios não podemos inferir com segurança sobre estas variáveis nestes ensaios.

Tabela 2 - Tabela resumo das variáveis presentes nos ensaios de permeação com mucosa retal em câmaras de Ussing. KRB - solução tampão de Krebs. KH - solução tampão Krebs-Henseleit. HAM - Mistura de nutrientes Ham. TEER - Resistência elétrica transepitelial

Artigos	Mucosa			Solução tampão utilizada											Câmara
	Origem	Tempo entre abate e a recolha	Tratamento específico	Nome	pH	Oxigenação	Oxigenação	Controlo do pH	Temperatura	Tempo de pré-incubação	Intervalo entre recolhas	Tempo total do ensaio	Controlo da Resistência	Valores TEER	Área (cm ²)
12	Humana	-	-	KRB	-	-	Sim	-	37 °C	30 min	30 min	120 min	-	-	-
14		-	-	KRB	7	-	Sim	Sim	37 °C	30 min	30 min	120 min	-	-	-
13		-	Remoção serosa	KRB	7	Sim	Sim	-	37 °C	60 min	20 min	120 min	-	-	-
15	Porco	-	Remoção serosa	HAM	-	-	Sim	-	37 °C	30 min	30 min	180 min	-	-	0,031
19	Rato	-	Remoção da <i>muscularis externa</i>	KH	7	-	Sim	-	37 °C	45 min	20 min	120 min	Sim	Aceites acima de 70 $\Omega \cdot \text{cm}^2$	0,63
9		-	-	KRB	-	Sim	-	-	-	20 min	15 min	90 min	Sim	Aceites acima de 68,5 $\Omega \cdot \text{cm}^2$	-
21		-	-	KRB	-	-	Sim	-	37 °C	20 min	30 min	60 min	-	-	0,5
17		10min	Remoção músculo externo e plexo mienterico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Sim	-
4	Coelho	-	Remoção camadas musculares	KRB	7	-	Sim	-	37 °C	-	-	-	Sim	-	1

4.2. Ensaios eletrofisiológicos de mucosa rectal em câmaras de Ussing

Apesar de se ter feito a procura de artigos contendo a palavra-chave “permeation” ou “permeability”, três dos artigos filtrados usavam os tecidos montados em Câmaras de Ussing apenas para a medição de parâmetros eletrofisiológicos, com o objetivo de verificar a viabilidade de mucosas ou alterações de resistência das mesmas, causadas por estímulos elétricos ou por alguns compostos como a ovalbumina, todos efetuados em mucosa rectal de ratos (Tabela 3).

Foi possível verificar através destes exemplos que, em termos de procedimento, estes ensaios são semelhantes aos outros descritos anteriormente para ensaios de permeação em mucosa rectal de rato. Tal como nos de permeação são calculados os valores de TEER com os valores de potencial transepitelial e corrente elétrica medidos. Na tabela 3 é possível observar os valores de TEER em mucosas que ainda não sofreram qualquer tipo de estimulação. Apesar de todas as mucosas destes ensaios serem de rato, os valores de TEER são todos diferentes, não existindo assim um valor de referência para este tipo de mucosa.

No que toca a variáveis padrão para estes ensaios, verifica-se que estas são semelhantes àquelas observadas em ensaios de permeação, sendo KRB de pH 7,4 a solução tampão mais utilizada (67 %) e a temperatura do ensaio 37 °C (100 %).

Tabela 3 - Tabela resumo das variáveis presentes nos ensaios eletrofisiológicos com mucosa rectal em câmaras de Ussing. KRB - solução tampão de Krebs. KH - solução tampão Krebs-Henseleit. TEER - Resistência elétrica transepitelial

Artigos	Mucosa			Solução tampão utilizada							Câmara
	Origem	Tempo entre abate e a recolha	Tratamento específico	Nome	pH	Oxigenação	Oxigenação	Temperatura	Controlo da Resistência	Valores eletrofisiológicos	Área (cm ²)
18	Rato	4h	Remoção serosa	KRB	7	Sim	-	37 °C	-	Valor controlo: 9.93 ± 0.43 mS/cm ²	-
16		-	Remoção camadas musculares	KH	-	-	Sim	37 °C	Sim	Valores TEER controlo: 139 Ω·cm ²	0,63
20		15-20 min	Remoção músculo externo e plexo mientérico	KRB	7	-	-	37 °C	Sim	Valor TEER controlo: 99,9 Ω·cm ²	0,6

4.3. Ensaios de permeação de mucosa nasal em câmaras de Ussing

Foram estudados 20 artigos sobre ensaios de permeação em mucosas nasais utilizando câmaras de Ussing, apresentando-se de seguida informações mais detalhadas sobre cada uma das variáveis destes ensaios.

4.3.1. Mucosa - Obtenção, transporte e tratamento

Nos ensaios de permeação de mucosa nasal em câmaras de Ussing, as mucosas estudadas tiveram origem em humanos, porcos, ovelhas, coelhos e bovinos.

Foram reportados vários métodos para a obtenção de mucosas nasais humanas. Em apenas um estudo, foi diretamente utilizado em ensaios tecido removido por polipectomia. Houve o cuidado de não incluir a submucosa logo no processo de extração, e o tempo máximo entre a recolha e a montagem dos tecidos nas câmaras foi de 15 min.²² Nos restantes estudos, houve um isolamento das células recorrendo a proteases, cultivando as mesmas de seguida em meios específicos (ricos em colagénio) durante um determinado período de tempo e condições específicas que variam consoante o ensaio a realizar. Após incubação, foi medida diariamente a diferença de potencial transepitelial (Isc) para verificar a confluência, sendo as camadas celulares montadas nas câmaras entre um a dois dias antes do valor máximo de Isc ser atingido, consoante os estudos.²³⁻²⁵ Para além do atrás descrito, um ensaio refere ainda uma passagem adicional das celulares em cultura, em que atingindo 85% de confluência, as células foram lavadas com Solução Salina Balanceada de Hanks (HBSS) e tripsinizadas, seguidas de uma centrifugação, uma ressuspensão e por fim cultivadas novamente.²⁶ Na verdade não se tratam de verdadeiros ensaios realizados *ex vivo* em tecidos, mas ensaios com monocamadas de culturas primárias de células com origem no respetivo tecido.

Os porcos usados para a obtenção das mucosas nasais foram abatidos em matadouros. O método mais descrito indica que os narizes dos animais foram removidos e abertos para expor a concha nasal, removendo a mucosa que cobria a cavidade mucosa nasal ventral com o auxílio de pinças e bisturis, colocando-a de seguida em frascos com KRB e gelo, decorrendo este processo num máximo de 10 min. O transporte para o laboratório foi efetuado num período máximo de 15 min.²⁷⁻²⁹ Também foi realizado em alguns ensaios o corte da cabeça do animal ao meio, com transporte da mesma em gelo e KRB até ao laboratório e só aí decorreu a extração da mucosa do septo nasal.² De entre os dois tipos de mucosa de porco acima descritas, foi comprovado que a mucosa da cavidade nasal ventral é mais indicada para realização de ensaios de permeação que a mucosa do septo nasal.³⁰ Não tem sido efetuado qualquer tipo de tratamento às mucosas recolhidas, sendo estas diretamente montadas nas câmaras.

A mucosa nasal bovina foi obtida de matadouros. A diferença entre os vários ensaios encontra-se na fase de transporte, em que uns referem que a conservação foi feita a 37 °C em KRB ³¹ e outros em gelo e KRB, tendo esta uma duração máxima de 90 min. ³² Como tratamento da mucosa antes da montagem nas câmaras, é referida a remoção da mucosa da parte frontal da concha nasal da restante cartilagem com o auxílio de pinças e bisturis. ³³

O método descrito para a obtenção de mucosa nasal de coelhos consiste na exposição do septo nasal, retirando a pele em torno da região nasal e remoção da parede lateral e concha da cavidade nasal. ^{34,35} Posteriormente o septo foi removido e conservado em solução de KRB oxigenada em gelo, decorrendo este processo em 5-7 min. ^{36,37} A parte posterior da mucosa do septo foi removida com recurso a pinças. ^{38,39} Alguns ensaios revelam alterações neste método, como a utilização de KH em gelo ⁴⁰ ou então KRB a 21 °C. ⁴¹ Como alternativa, certos estudos efetuaram uma incisão até aos ossos nasais e, com o auxílio de uma pequena broca, fizeram um corte no osso nasal expondo assim a mucosa sinusal que foi removida utilizando pinças com muita precaução devido à fragilidade da mesma. ^{42,43} O tecido ovino foi obtido removendo a concha ventral nasal, separando de seguida a mucosa da cartilagem envolvente e colocando-a de seguida em KRB oxigenado com gelo. A duração máxima mencionada para este procedimento foi de 1 hora. ⁴⁴⁻⁴⁶

4.3.2. Solução tampão utilizada

Tal como nos estudos de permeação em mucosa rectal, o passo seguinte à obtenção das membranas é a escolha da solução tampão a utilizar no ensaio.

A solução prevalente utilizada nos ensaios em mucosa nasal, como podemos observar na tabela 4, foi KRB oxigenada (95% O₂ e 5% CO₂), cuja constituição foi referida anteriormente. O pH da solução mais utilizado foi 7,4, no entanto alguns ensaios utilizaram pH 7 ou 5,4. Um estudo em mucosa nasal de coelho utilizou uma solução semelhante, Krebs-Henseleit com pH 7,4, anteriormente utilizada num ensaio com mucosa rectal de rato.

4.3.3. Ensaio - tipos e condições experimentais

O passo seguinte no processo após recolha da mucosa e tratamento da mesma é a montagem nas câmaras de Ussing, com a mucosa no lado dador e a submucosa na parte recetora. Uma variante nos ensaios em mucosa nasal, ao contrário daqueles em mucosa rectal em que apenas foram utilizadas câmaras de Ussing verticais, foi a utilização de câmaras horizontais em alguns destes ensaios em que a mucosa se encontra virada para a câmara superior e a submucosa para a inferior. A solução tampão é assim inserida em ambas as câmaras, havendo

um controlo de temperatura a 37 °C e oxigenação da solução para manter a viabilidade das mucosas e agitação do meio. Em alguns ensaios está descrita a realização de uma pré-incubação antes de inserir a solução dadora. O tempo de pré-incubação é variável consoante o ensaio, sendo os mais utilizados 45-75 min para mucosa nasal humana, 15 min ou 60 min para mucosa de porco, 15 a 20 min para mucosa de bovino e 120 min para mucosa de coelho e de ovelha. (Tabela 4)

Nos ensaios de permeação, foi feita a recolha de alíquotas no decorrer do ensaio ou então apenas ao final do mesmo. Tal como os tempos de pré-incubação estes também são variáveis, sendo no mínimo 10 min e no máximo 30 min (Tabela 4). A duração total, do ensaio vai depender da mucosa a testar. Os ensaios mais curtos são em mucosa humana com duração máxima de 60 min, seguidos dos ensaios em mucosa de coelho com uma duração máxima de 150 min e os ensaios mais longos estão descritos para mucosas de porco, ovelhas e bovinos com durações de 180 min (Tabela 4). Fica a suposição de que a origem da mucosa poderá influenciar o tempo em que ela permanece viável.

O controlo da viabilidade da mucosa foi efetuado através da medição de parâmetros eletrofisiológicos, como a diferença de potencial (mV) e a corrente elétrica ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$), que permitiram calcular os valores de resistência elétrica transepitelial (TEER) ($\Omega \cdot \text{cm}^2$) através da lei de Ohm como foi descrito anteriormente. Os ensaios de permeação utilizam valores controlo ou de referência como critérios de exclusão, pelo que se uma membrana não revelar valores dentro dos intervalos ou próximos do valor controlo, esta é rejeitada. Porém, não há concordância entre valores de TEER para mucosas da mesma origem em diferentes ensaios, como exposto na tabela 4.

Tal como foi dito anteriormente, em alguns ensaios com mucosa nasal, foram utilizadas câmaras de Ussing horizontais. Em termos de área das câmaras, a área mais utilizada é 0,64 cm^2 , no entanto também se verifica a utilização de outras áreas como 0,55 cm^2 , 0,5 cm^2 , 0,4 cm^2 , sendo 1,1 cm^2 a área máxima utilizada apenas em ensaios com mucosa de ovelha. (Tabela 4)

Analisando os dados obtidos, temos que:

- Ensaio com oxigenação: 55 %
- Ensaio com temperatura a 37 °C: 75 %
- Tempo de pré-incubação:
 - 15 min: 20 %
 - 20 min: 5 %
 - 30 min: 5 %
 - 45 min: 5 %
 - 60 min: 10 %

- 90 min: 5 %
 - 120 min: 15 %
- Intervalo entre recolhas:
 - 10 min: 15 %
 - 15 min: 25 %
 - 20 min: 5 %
 - 30 min: 25 %
- Tempo total do ensaio:
 - 40 min: 5 %
 - 45 min: 5 %
 - 60 min: 10 %
 - 120 min: 10 %
 - 150 min: 10 %
 - 180 min: 15 %

Deve-se contudo ter em conta que simplesmente muitas vezes a informação está omissa, deixando supor que é feito como habitualmente descrito. Assim como nos ensaios com mucosas rectais, existem algumas variáveis que podem ser vistas como padrão nos ensaios de permeação em mucosa nasal com câmaras de Ussing, como a oxigenação do meio e a regulação da temperatura para 37 °C. Estas duas variáveis são iguais nos ensaios com mucosa rectal e nasal, pelo que podemos inferir que há algumas semelhanças entre eles.

Em termos de tempo ainda há uma maior diversidade de dados que nos de mucosa rectal, não sendo possível verificar variáveis que sejam utilizadas maioritariamente. O mesmo acontece com os valores de TEER que são todos diferentes de ensaio para ensaio, não havendo um padrão ou semelhança entre eles.

Tabela 4 - Tabela resumo das variáveis presentes nos ensaios de permeação com mucosa nasal em câmaras de Ussing. KRB - solução tampão de Krebs. KH - solução tampão Krebs-Henseleit. TEER - Resistência elétrica transepitelial

Artigos	Mucosa				Solução tampão utilizada										Câmara	
	Origem	Tempo entre o abate e a recolha	Transporte (tempo, condições)	Tratamento específico	Nome	pH	Oxigenação	Oxigenação	Temperatura	Tempo de pré-incubação	Intervalo entre recolhas	Tempo total ensaio	Controlo da Resistência	Valores electrofisiológicos	Direção	Área (cm ²)
25	Humano	-	-	Digestão e cultura celular	KRB	7,4	Sim	Sim	37 °C	-	10min	40 min	Sim	Valor TEER controlo: 413 Ω·cm ²	-	-
22		-	15 min	Remoção da submucosa	KRB	-	-	-	-	45-75 min	15min	60 min	Sim	Valor controlo: 15,4 mS/cm ²	-	0,53
2	Porco	-	KRB em gelo	-	KRB	7	Sim	-	37 °C	15 min	30min	180 min	-	-	Horizontal	0,64
27		10 min	15 min max., KRB, em gelo	-	KRB	7	Sim	-	-	60 min	15min	90 min	Sim	-	Horizontal	0,55
28		10 min	15 min max., KRB, em gelo	-	KRB	7	Sim	-	-	60 min	-	45 min	Sim	-	Horizontal	0,55
29		-	Gelo, KRB	-	KRB	7,4	Sim	Sim	37 °C	30 min	-	150 min	Sim	-	-	0,64

30		10 min	15 min max., KRB, em gelo	-	KRB	7,4	Sim	Sim	-	15 min	-	90 min	Sim	Valor TEER controlo: entre 75 e 58,6 $\Omega \cdot \text{cm}^2$	Horizontal	0,55
32	Bovino	-	KRB, em gelo	Remoção de cartilagem	KRB	7,4	-	Sim	37 °C	15 min	15 min	90 min	Sim	Valor TEER controlo: 80 $\Omega \cdot \text{cm}^2$	-	0,64
31		-	KRB, a 37 °C	Remoção de cartilagem	KRB	5,4	-	Sim	37 °C	-	30 min	180 min	-	-	-	0,64
33		-	90 min max., KRB, em gelo	Remoção da cartilagem	KRB	7,4	-	Sim	37 °C	20 min	-	-	Sim	Valor TEER controlo: 85,9 $\Omega \cdot \text{cm}^2$	-	0,64
40		-	KH, em gelo	-	KH	7,4	-	Sim	37 °C	90 min	10 min	60 min	Sim	Valor TEER controlo: 43,6 $\Omega \cdot \text{cm}^2$	-	0,67
34	Coelho	-	KRB, em gelo	-	KRB	7,4	Sim	-	37 °C	-	15 min	90 min	Sim	Valor TEER controlo: 65,7 $\Omega \cdot \text{cm}^2$	-	0,5
35		-	KRB, em gelo	-	KRB	7,4	Sim	-	37 °C	120 min	10 min	120 min	Sim	Valor TEER controlo: 65,7 $\Omega \cdot \text{cm}^2$	-	0,5
43		-	-	-	KRB	7,4	Sim	-	37 °C	15 min	30 min	90 min	Sim	Valor controlo: 28 mS/cm ²	-	0,6

42		-	-	-	KRB	7,4	Sim	-	37 °C	15 min	30 min	90 min	Sim	Valor controle: 28 mS/cm2	-	0,6	
36		-	KRB, em gelo	-	KRB	-	Sim	Sim	37 °C	-	-	120 min	-	-	-	0,5	
41		-	KRB, 21 °C	-	KRB	7,4	Sim	Sim	37 °C	-	20 min	150 min	Sim	Valor controle: 10 mS/cm2	-	0,4	
37		-	KRB	-	KRB	-	-	Sim	37 °C	-	15 min	-	-	Sim	Valor controle: 20 mS/cm2	-	0,5
4		-	KRB, em gelo	-	KRB	7	-	Sim	37 °C	120 min	-	-	-	Sim	Vvalor TEER controle: 41,7 Ω·cm2	-	0,5
45	Ovetha	-	KRB, em gelo, 1 h max.	-	KRB	7,4	Sim	-	-	120 min	30 min	180 min	Sim	Valor controle: 8,3 mS/cm2	-	1,1	

4.4. Ensaios eletrofisiológicos de mucosa nasal em câmaras de Ussing

Assim como nos ensaios em mucosa rectal, para a mucosa nasal também houve alguns ensaios que não tinham como objetivo a permeação de substâncias mas sim a medição apenas das características eletrofisiológicas das membranas. Isto verifica-se para ensaios cujo interesse é saber se alterações fisiológicas ou patológicas podem interferir com a membrana, utilizando assim os valores de TEER de mucosas saudáveis como termo de comparação. Estes ensaios foram revistos a título de exemplo e sumariados na tabela 5.

Analisando estes ensaios, podemos inferir que, tal como nos ensaios de permeação, a solução tampão mais utilizada é o KRB pH 7,4 (75%). A oxigenação do meio também é muito recorrente nestes ensaios (50%), pelo que estas duas variáveis podem ser consideradas padrões dos ensaios em mucosa nasal em geral (eletrofisiológicos e de permeação). Nas restantes variáveis, ou não há informação suficiente ou não se verifica uniformidade nos resultados. (Tabela 5)

Tabela 5 - Tabela resumo das variáveis presentes nos ensaios eletrofisiológicos com mucosa nasal em câmaras de Ussing. KRB - solução tampão de Krebs. TEER - Resistência elétrica transepitelial

Artigos	Mucosa				Solução tampão utilizada					Câmara	
	Origem	Tempo entre o abate e a recolha	Transporte (tempo, condições)	Tratamento específico	Nome	pH	Oxigenação	Temperatura	TEER	Direção	Área (cm ²)
26	Humano	-	-	Complexo	-	-	-	-	entre 800 Ω ·cm ² e 200 Ω ·cm ²	Horizontal	-
23		-	-	Digestão e cultura celular	KRB	-	-	-	controlo: 547 Ω ·cm ²	-	-
24		-	-	Digestão e cultura celular	KRB	-	Sim	37° C	-	-	-
44	Ovelha	-	KRB, em gelo	-	KRB	7,4	Sim	-	-	-	1,1

4.5. Ensaios de permeação de mucosa nasal e rectal em células de Franz

4.5.1. Mucosa - Obtenção, transporte e tratamento

Nos ensaios de permeação realizados em célula de Franz, as mucosas estudadas tiveram origem em ovelhas, coelhos e bovinos.

A mucosa nasal de ovelhas foi obtida em matadouros, onde se separou a membrana superior da cavidade nasal que foi colocada numa solução tampão salina de fosfato (PBS) com pH 6,4⁴⁷. Antes da montagem nas câmaras, a mucosa foi isolada através da remoção de cartilagens e tecidos aderentes.⁴⁸ O período máximo decorrido entre o abate dos animais e a recolha das mucosas foi 10 min para manter a viabilidade dos tecidos.⁴⁹

A obtenção de mucosa nasal de coelhos foi realizada em matadouros locais, com um tempo máximo entre o abate e a recolha de 2 h a 3 h, consoante o estudo. (Tabela 6) Foi realizada uma incisão no osso nasal com uma faca desde o osso frontal até à ponta do nariz, onde se o septo foi extraído separando-o da região maxilar. A mucosa foi então separada do septo com o auxílio de pinças e colocadas em PBS de pH 7,4.^{50,51}

A mucosa de bovino foi comprada em fornecedores próprios, que indicam que foi congelada em menos de 24 h.⁵² A mesma foi descongelada em KRB durante 30 min antes da sua utilização nos ensaios.^{53,54} Outros ensaios não revelam o processo específico de extração da mucosa, apenas indicam que a mucosa uma vez extraída foi colocada em PBS contendo heparina.⁵⁵

A mucosa rectal foi obtida a partir de ratos, sendo esta de seguida colocada em solução salina (NaCl 0,9 % w/v) e utilizada nos ensaios sem qualquer tratamento.⁵⁶

4.5.2. Solução tampão utilizada

Assim como nos ensaios em câmaras de Ussing, é necessária a escolha de uma solução a utilizar na câmara recetora. Uma solução nasal simulada de eletrólitos, cuja constituição é NaCl, KCl e CaCl₂, foi utilizada nos ensaios em mucosas de ovelha, variando o pH da mesma entre 6,4 e 5,5 consoante o ensaio. (Tabela 6)

Nos ensaios com mucosa nasal de coelhos foi utilizada uma solução salina de tampão fosfato de pH 7,4, que também foi utilizada num ensaio em mucosa de bovino mas com pH 7. Foi utilizada KRB nos restantes ensaios com mucosa de bovino, indicando um estudo um pH de 5,5. Para ensaios com mucosa rectal de ratos, foi utilizada uma solução salina (NaCl 0,9 % w/v). (Tabela 6)

Enquanto que nos ensaios em câmaras de Ussing para um mesmo tipo de mucosa poderiam ser utilizadas várias soluções tampão, sendo a solução de KRB a mais utilizada, nos ensaios em células de Franz verifica-se uma exclusividade de solução tampão por tipo de mucosa. Isto leva a que não se possa considerar uma solução tampão como padrão, uma vez que não foram reportados casos de essa solução ter sido utilizada em outros tipos de mucosa.

4.5.3. Ensaio - tipos e condições experimentais

Após a obtenção das mucosas e a escolha da solução tampão a utilizar nos ensaios, procedeu-se à montagem nas células de Franz, em que o lado da mucosa ficou na parte recetora da câmara e o da serosa no recetor, tal como nas câmaras de Ussing.

Na parte recetora da câmara inseriu-se a solução tampão a utilizar, e foi regulada a temperatura, que nos ensaios estudados foi sempre 37 °C. Nos ensaios com mucosa nasal de coelho, fez-se a verificação da possível passagem de líquido para a câmara vazia, o que poderia indicar uma montagem incorreta ou a falta de integridade dos tecidos. Alguns estudos ainda referiram a oxigenação do meio para manter a viabilidade da mucosa por um maior período de tempo.

Nos ensaios pode ocorrer uma pré-incubação, em que ambas as câmaras contêm solução padrão por um determinado período de tempo para estabilização da mucosa. Este tempo em média teve uma duração de 30 min para qualquer tipo de mucosa, no entanto também foram reportados ensaios com mucosas de ovelha com apenas 10 min.

A solução a analisar é então inserida na câmara dadora e procedeu-se ao ensaio, que teve uma duração de 4 h para mucosas de coelho e ovelhas e 2 h ou 6 h para mucosas de bovino. (Tabela 6). Para a mucosa rectal de rato, os ensaios decorreram ao longo de 24 h. As recolhas da parte recetora para posterior quantificação da quantidade que permeou podem ser efetuadas apenas no final do ensaio ou então ao longo do processo. Em mucosa nasal de coelhos a recolha foi efetuada a cada 30 min, em bovinos a cada 1 h e em ovelhas a cada 60 min ou então em tempos diferentes em escala crescente (15, 30, 60, 120 min). Nos ensaios com mucosa rectal de rato, as recolhas também foram efetuadas em escala crescente (2, 4, 8, 16, 24 h). (Tabela 6)

As células de Franz não contêm nelas os aparelhos necessários para a medição de características eletrofisiológicas ao contrário das de Ussing, no entanto alguns ensaios utilizaram elétrodos Ag/AgCl para a medição das mesmas em ensaios com mucosa nasal bovina. Deste modo, foi calculada a resistência elétrica transepitelial como forma de avaliar a viabilidade das membranas, sendo rejeitadas as mucosas com TEER inferior a 2 kΩ·cm² ^{57,58}.

O valor de $42 \pm 12 \text{ k}\Omega\cdot\text{cm}^2$ foi um dos valores referência utilizado em alguns estudos com estas mucosas.

Nos ensaios em mucosa nasal de coelhos, houve ainda um passo adicional em que foi adicionada uma solução aquosa de violeta de cristal (1 % m/v) na câmara dadora e observado se houve passagem para a câmara recetora, de modo a verificar a integridade da mucosa no final do ensaio.

As células de Franz utilizadas nos ensaios foram todas verticais, com área de superfície exposta de $0,64 \text{ cm}^2$ para bovinos, $0,58 \text{ cm}^2$ para coelhos e $1,72$ ou $3,14 \text{ cm}^2$ para ovelhas, como pode ser verificado na tabela 6.

Analisando os dados dos ensaios tanto nasais como rectais em células de Franz temos que:

- Ensaios com temperatura a $37 \text{ }^\circ\text{C}$: 55 %
- Tempos de pré-incubação:
 - 10 min: 9 %
 - 30 min: 27 %
- Intervalo entre recolhas
 - 1 h: 45 %
 - 30 min: 18 %
- Duração do ensaio:
 - 2 h: 28 %
 - 4 h: 28 %
 - 6 h: 28 %
 - 7 h: 9 %
 - 24 h: 9 %

Um fator comum dos ensaios de Franz com os de Ussing é a temperatura do ensaio, em que a temperatura maioritariamente utilizada é de $37 \text{ }^\circ\text{C}$. No que toca a intervalo entre recolhas o tempo mais utilizado foi 30 min, semelhante aos ensaios de Ussing rectal. Os intervalos entre recolhas têm como tempo mais frequente 1 h. No que toca à duração do ensaio não se pode retirar qualquer conclusão uma vez que há muita variedade nos resultados obtidos. Observa-se no entanto que os ensaios em células de Franz apresentam ensaios mais longos que os ensaios em câmaras de Ussing, indo os ensaios de Ussing num máximo até 180 min e os de Franz apresentam ensaios até 24 h.

Tabela 6 - Tabela resumo das variáveis presentes nos ensaios com mucosa nasal e rectal em células de Franz. KRB - solução tampão de Krebs. SNES - solução de simulação de eletrólitos nasais. PBS - solução tampão salina de fosfato.

	Artigos	Espécie	Mucosa			Solução tampão utilizada		Ensaio						Câmara		
			Origem	Tempo entre abate e a recolha	Transporte (tempo, condições)	Nome	pH	Oxigenação do meio	Temperatura	Pré-incubação	Intervalo entre recolhas	Duração	Medição da resistência elétrica transepitelial	Orientação	Área (cm ²)	
Nasal	47	Ovelha	Matadouro	-	PBS pH 6,4	SNES	6,4	-	-	30 min	Crescente (15, 30, 60, 120 min)		4 h	Não	Vertical	1,72
	49		Matadouro	10 min	PBS pH 6,4; gelado	SNES	5,5	Sim	35 °C	10 min	1 h	7 h	Não	Vertical	3,14	
	59	Coelho	Matadouro	3 h	PBS pH 7,4	PBS	7,4	-	37 °C	-	30 min	4 h	Não	Vertical	0,58	
	51		Matadouro	2 h	PBS pH 7,4	PBS	7,4	-	37 °C	30 min	30 min	4 h	Não	Vertical	0,58	
	52	Bovino	comercial	-	-	KRB	5,5	-	37 °C	30 min	-	2 h	Sim	Vertical	0,64	
	53		comercial	-	(congelada, <24h)	KRB	-	-	-	-	1 h	2 h	Sim	Vertical	0,64	
	57		comercial	-	(congelada)	KRB	-	-	37 °C	-	1 h	6 h	Sim (usadas mucosas ≥ 2 kΩ·cm ²)	Vertical	0,64	
	54		comercial	-	(congelada)	KRB	-	-	-	-	-	2 h	Sim	-	0,64	
	58		comercial	-	(congelada, <24h)	KRB	-	-	37 °C	-	1 h	6 h	Sim (usadas mucosas ≥ 2 kΩ·m ²)	Vertical	0,64	
	55		Matadouro	-	PBS com heparina	PBS	7	-	-	-	1 ou 2 h	6 h	Sim (42 ± 12 Ω·cm ²)	-	0,75	
Rectal	56	Rato	-	-	-	Solução salina	-	-	37 °C	-	Crescente (2, 4, 8, 16, 24 h)		24 h	-	-	-

4.6. Análise global

O problema da obtenção, transporte e montagem da mucosa é comum a todos os estudos, sejam eles eletrofisiológicos ou de permeação, em células de Franz ou Ussing, pelo que a sua análise pode ser feita na globalidade não necessitando de distinção entre eles.

Realizando uma observação geral sobre todos os estudos realizados podemos inferir que, no processo de obtenção da mucosa, aquelas com maior grau de dificuldade de extração e tratamento são as mucosas humanas, tanto nasais como rectais. Cada tipo de mucosa tem o seu método de extração próprio, no entanto, em ensaios com o mesmo tipo de mucosa o processo de extração é muito semelhante.

Há mucosas que não exigem qualquer tipo de tratamento, como a remoção de tecidos após extração, pelo que é mais fácil manusear as mesmas. Entre este tipo de mucosas encontramos as mucosas nasais de porco, de coelho e de ovelha.

Quando a mucosa é obtida fora do laboratório, como num matadouro, é necessário que haja um transporte da mesma. Para o transporte, as condições utilizadas foram muito diversas, como se pode constatar na tabela 7.

Tabela 7 - Condições das soluções utilizadas no transporte

Tampão		Temperatura		pH	
Condição	Número de publicações	Condição	Número de publicações	Condição	Número de publicações
PBS	5	37 °C	1	7,4	12
KRB	14	21 °C	1	6,4	2
		Gelo	12	4	4
				1	1

Como condições mais frequentes, o tampão mais utilizado foi o KRB, uso de gelo no transporte e soluções com pH 7,4. Contudo, muitos dos ensaios analisados não apresentam a informação detalhada do transporte, pelo que não podemos afirmar que as condições acima referidas sejam as ideais para o transporte da mucosa.

Tal como o processamento da mucosa, a solução tampão a utilizar nos ensaios também é um fator comum a todos eles.

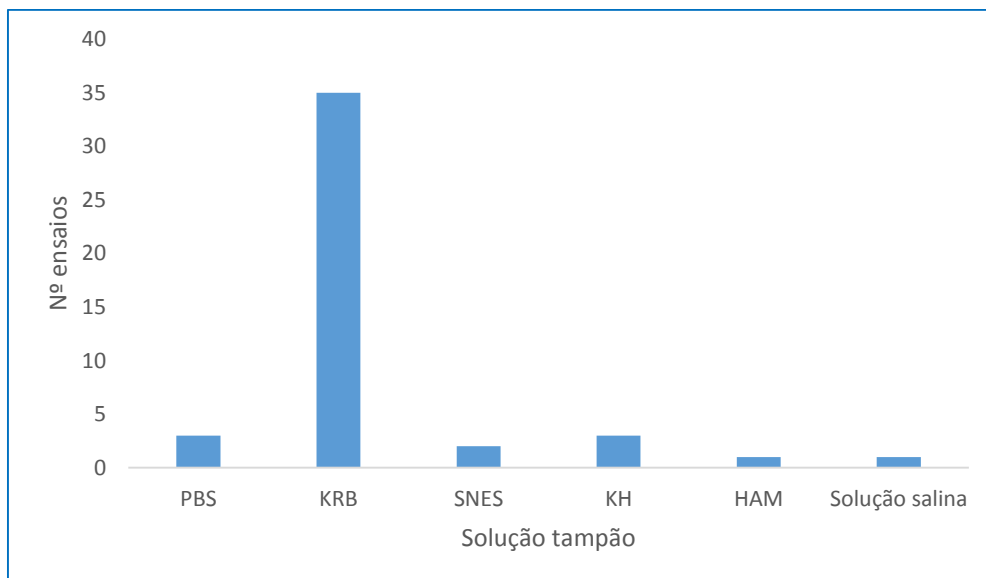


Figura 1 - Soluções tampão utilizadas em todos os ensaios analisados. PBS - solução tampão salina de fosfato; KRB - Solução tampão de Krebs; SNES - solução de simulação de eletrólitos nasais; KH - solução tampão Krebs-Henseleit; HAM - mistura de nutrientes Ham

Realizando uma análise geral, observamos que a solução tampão mais utilizada foi a solução de KRB. Tendo em conta que esta solução foi utilizada em cerca de 78 % de todos os ensaios analisados, ela poderia ser considerada como um fator padrão aos ensaios de permeação/eletrofisiológicos em Ussing e Franz.

Todas as análises a cada ensaio anteriormente efetuadas mostraram que a temperatura de 37 °C no ensaio poderia ser considerada como uma variável comum a todos eles. Esta temperatura se observou-se em 66% da totalidade dos ensaios.

Como se pode observar ao longo da análise realizada, muitos dos ensaios (43%) realizaram oxigenação do meio para maior conservação da mucosa. No entanto como mais de metade dos ensaios não o efetuaram, não podemos considerar este parâmetro como uma variável padrão.

No que toca a tempos de pré-incubação, ao contrário das variáveis discutidas anteriormente, em que há uma certa constância nos ensaios, estes apresentam uma grande diversidade de resultados, como se pode observar no gráfico 3. Apesar de o tempo de pré-incubação mais utilizado ter sido 30 min, este dado não pode ser considerado um padrão deste tipo de ensaios pois ele apenas representa 15 % de todos os ensaios analisados.

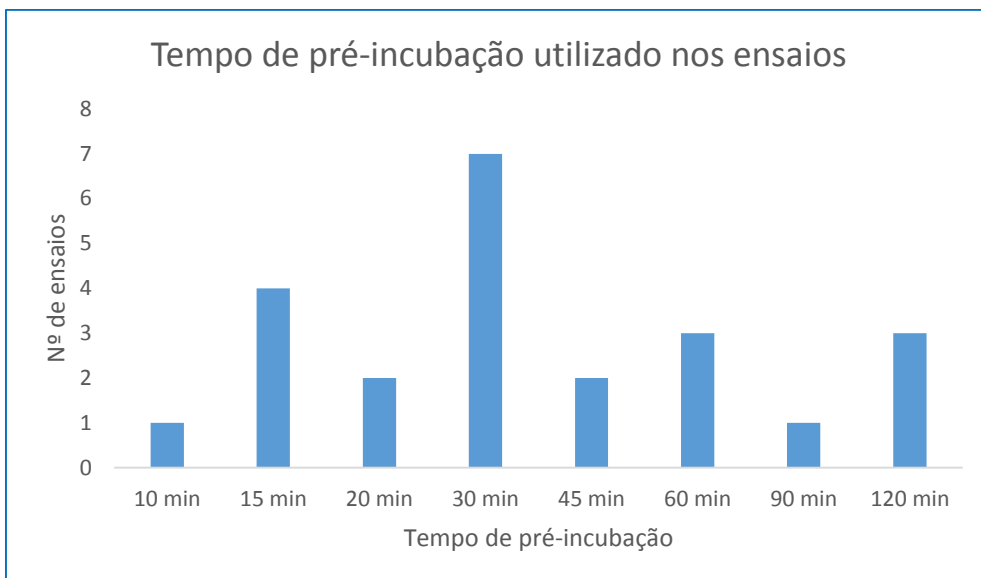


Figura 2 - Tempos de pré-incubação utilizados em todos os ensaios analisados

Os intervalos entre recolhas apresentam uma menor variabilidade que os tempos de pré-incubação. (Figura 2) No entanto, também não existe um valor padrão nos mesmos, pois o intervalo mais utilizado foi 30 min e este apenas representa 21 % em todos os ensaios analisados.

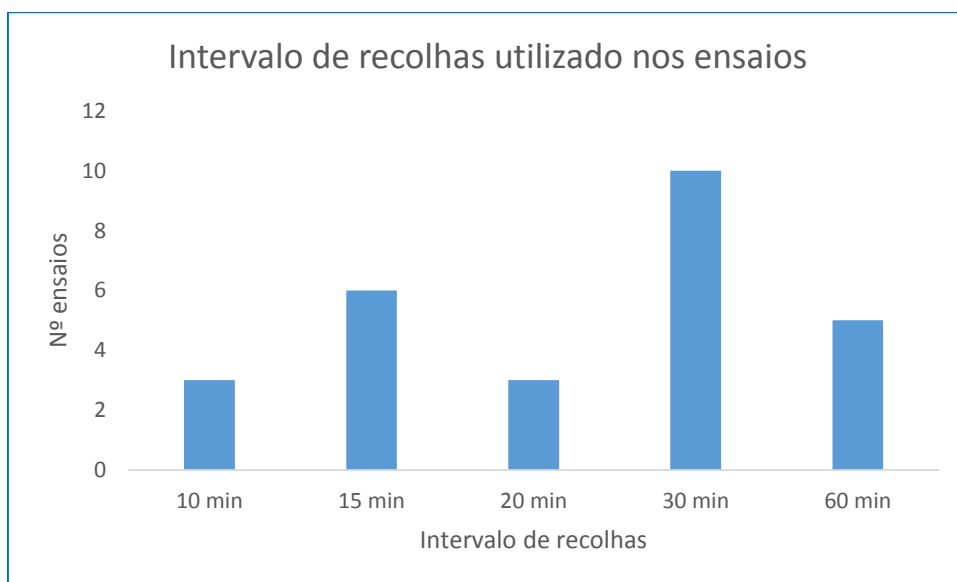


Figura 3 - Intervalos entre recolhas utilizados em todos os ensaios analisados

A variável em que todos os ensaios analisados apresentam maior diferença é no tempo total de ensaio. Verifica-se pela figura 3 que foram utilizados várias durações de ensaio. Apesar de vários ensaios terem utilizado 120 min (19 %), este valor não pode ser considerado como padrão.

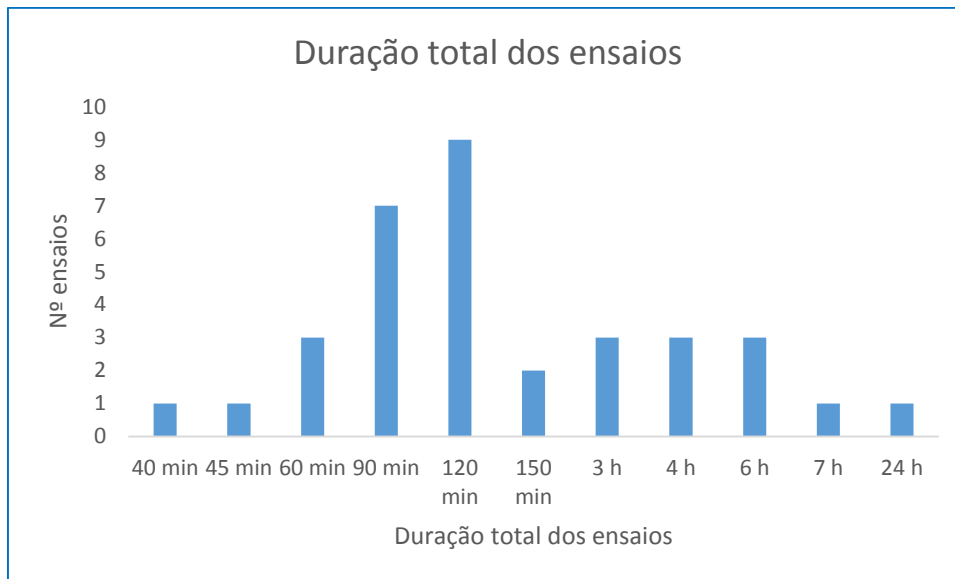


Figura 4 - Duração total de todos os ensaios realizados

Analisando os valores de TEER usados como referência nos diferentes ensaios, ao contrário do que seria de esperar, verificou-se que estes não apresentam um valor fixo para um determinado tipo de mucosa. Existe uma grande variação nos valores de TEER apresentados para um mesmo tipo de mucosa por diferentes ensaios. Apesar de terem sido apresentados alguns valores de TEER em ensaios de Franz, verificou-se que a maioria dos mesmos não efetua estas medições, que os faz diferir dos ensaios de Ussing. De facto, tecidos biológicos apresentam naturalmente grande variabilidade, a espessura ou estado fisiológico da amostra colhida poderá influenciar grandemente as respostas. A somar, existe ainda a variabilidade das condições de recolha, muitas vezes limitadas à proximidade e condições disponibilizadas pelos matadouros. Será importante considerar cada estudo individualmente, comparando resultados obtidos nas condições o mais similares possível, e para isso o valor de TEER medido em experiências independentes no mesmo laboratório parece ser muito significativo. A utilização de valores de referência produzidos noutros laboratórios terá menor significado. Para mucosa nasal, observou-se haver uma maior utilização de câmaras de Ussing horizontais e de Franz verticais.

Um resultado importante da análise da literatura efetuada, é a forma muitas vezes omissa como as condições experimentais são descritas. Este facto dificulta a reprodução de ensaios nas mesmas condições, e a eficácia com que novos laboratórios possam desenvolver este tipo de ensaios no seu laboratório.

5. Conclusão

O presente trabalho teve como objetivo verificar se nos estudos reportados na literatura científica existiam métodos de ensaios de permeação *ex vivo* em mucosas nasais e rectais, em câmaras de Ussing, que poderiam ser considerados padrão ou preferíveis. A análise de resultados demonstrou que não existiam métodos padrão para estes ensaios, no entanto, verificou-se que existiam algumas variáveis semelhantes entre eles. Dentro dessas variáveis encontramos o uso de KRB como solução tampão e a temperatura em que os mesmos se realizam (37 °C).

Verificou-se uma semelhança entre os processos de extração e tratamento de mucosas da mesma origem, não havendo similaridade na extração entre mucosas de origem diferente. Apesar de alguns dos tempos de ensaio serem mais utilizados, não se verificou nenhum padrão entre eles. No que toca a medição de parâmetros eletrofisiológicos, não se verificou um valor padrão para um dado tipo de mucosa como seria expectável.

Os ensaios em câmaras de Ussing e Franz revelaram alguma similaridade entre eles, sendo a diferença mais significativa o tempo total dos ensaios, que nos ensaios com células de Franz é muito maior que naqueles com câmaras de Ussing. Este dado é importante pois pode indicar que as condições utilizadas nos ensaios com células de Franz possam manter por um maior período de tempo a viabilidade/ ou integridade membranar da mucosa.

Os ensaios em mucosa rectal revelaram muita similaridade com aqueles realizados em mucosa nasal, sendo a diferença mais significativa o tipo de câmara de Ussing utilizada, uma vez que apenas em mucosas nasais, devido às suas características, se utilizaram câmaras de Ussing horizontais.

Houve algumas limitações no estudo efetuado no que toca à quantidade de artigos analisados, uma vez que na análise dos mesmos verificaram-se referências a artigos com ensaios relevantes que não apareceram na pesquisa efetuada.

Em conclusão, existe uma grande falta de uniformidade nas condições experimentais usadas em ensaios de permeação *ex vivo*, com modelos de mucosa nasal e retal. Tal facto poderá significar que mesmo condições experimentais diversas são adequadas aos objetivos de cada investigador. Outra interpretação possível, é de que muitas vezes os estudos de permeação são efetuados em condições não otimizadas. Sobretudo, desconhece-se o impacto que toda esta variabilidade poderá trazer aos resultados obtidos, pelo que os investigadores deverão ter o cuidado de não comparar os seus resultados com outros, e investir algum esforço no desenvolvimento e controlo dos seus ensaios. Adicionalmente, poder-se-á afirmar que haveria interesse em se desenvolver um ensaio uniformizado e validado, que facilitasse a sua

implementação e utilização por diferentes laboratórios, ou em considerar modelos alternativos de mais fácil uniformização e validação.

6. Referências Bibliográficas:

1. Lennernäs H. Animal data: the contributions of the Ussing Chamber and perfusion systems to predicting human oral drug delivery in vivo. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007;59(11):1103-20. doi:10.1016/j.addr.2007.06.016.
2. Vetter a, Martien R, Bernkop-Schnürch a. Thiolated polycarbophil as an adjuvant for permeation enhancement in nasal delivery of antisense oligonucleotides. *J. Pharm. Sci.* 2010;99(3):1427-39. doi:10.1002/jps.21887.
3. Van Hoogdalem EJ, de Boer a G, Breimer DD. Pharmacokinetics of rectal drug administration, Part II. Clinical applications of peripherally acting drugs, and conclusions. *Clin. Pharmacokinet.* 1991;21(2):110-28. doi:10.2165/00003088-199121020-00003.
4. Hosoya K, Kubo H, Natsume H, Sugibayashi K, Morimoto Y, Yamashita S. The structural barrier of absorptive mucosae: site difference of the permeability of fluorescein isothiocyanate-labelled dextran in rabbits. *Biopharm. Drug Dispos.* 1993;14(8):685-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7508274>.
5. Clarke LL. A guide to Ussing chamber studies of mouse intestine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009;296(6):G1151-G1166. doi:10.1152/ajpgi.90649.2008.
6. Caon T. Padronização do modelo de difusão ex vivo da câmara de Franz para estudos de permeabilidade e permeação de fármacos e adjuvantes farmacêuticos através das mucosas bucal e esofágica e da pele de suínos. 2009:141.
7. Ng S-F, Rouse JJ, Sanderson FD, Meidan V, Eccleston GM. Validation of a static Franz diffusion cell system for in vitro permeation studies. *AAPS PharmSciTech* 2010;11(3):1432-41. doi:10.1208/s12249-010-9522-9.
8. Ussing WS, Chambers U. Guide to Ussing Chamber.
9. Sun X, Yang H, Nose K, et al. Decline in intestinal mucosal IL-10 expression and decreased intestinal barrier function in a mouse model of total parenteral nutrition. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008;294(1):G139-47. doi:10.1152/ajpgi.00386.2007.
10. Iwaya H, Maeta K, Hara H, Ishizuka S. Mucosal permeability is an intrinsic factor in susceptibility to dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2012;237(4):451-60. doi:10.1258/ebm.2011.011269.

11. Gizurarson S, Tamura S, Kurata T. Estimating tissue permeability and other bioelectrical parameters using membrane voltage and short-circuit current. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 1991;39(6):1636-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1934190>. Accessed October 3, 2014.
12. Lee H, Park JH, Park D Il, et al. Mucosal mast cell count is associated with intestinal permeability in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2013;19(2):244-50. doi:10.5056/jnm.2013.19.2.244.
13. Nejdforss P, Ekelund M, Weström BR, Willén R, Jeppsson B. Intestinal permeability in humans is increased after radiation therapy. *Dis. Colon Rectum* 2000;43(11):1582-1587; discussion 1587-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11089597>.
14. Lee JW, Park JH, Park DIL, et al. Subjects with diarrhea-predominant IBS have increased rectal permeability responsive to tryptase. *Dig. Dis. Sci.* 2010;55(10):2922-8. doi:10.1007/s10620-009-1094-8.
15. Meurette G, Blanchard C, Duchalais-Dassonneville E, et al. Sacral nerve stimulation enhances epithelial barrier of the rectum: results from a porcine model. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012;24(3):267-73, e110. doi:10.1111/j.1365-2982.2011.01839.x.
16. Brayden DJ, Bzik V a, Lewis a L, Illum L. CriticalSorb™ promotes permeation of flux markers across isolated rat intestinal mucosae and Caco-2 monolayers. *Pharm. Res.* 2012;29(9):2543-54. doi:10.1007/s11095-012-0785-6.
17. Djurić VJ, Overstreet DH, Bienenstock J, Perdue MH. Immediate hypersensitivity in the Flinders rat: further evidence for a possible link between susceptibility to allergies and depression. *Brain. Behav. Immun.* 1995;9(3):196-206. doi:10.1006/brbi.1995.1019.
18. Steidle J, Würner L, Diener M. Altered response to hydrogen sulphide during experimental colitis in rats. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*. 2012:1-9. doi:10.1111/jpn.12000.
19. Petersen SB, Nolan G, Maher S, Rahbek UL, Guldbrandt M, Brayden DJ. Evaluation of alkylmaltosides as intestinal permeation enhancers: comparison between rat intestinal mucosal sheets and Caco-2 monolayers. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2012;47(4):701-12. doi:10.1016/j.ejps.2012.08.010.
20. Djurić VJ, Wang L, Bienenstock J, Perdue MH. Naloxone exacerbates intestinal and systemic anaphylaxis in the rat. *Brain. Behav. Immun.* 1995;9(2):87-100. doi:10.1006/brbi.1995.1010.

21. Róka R, Ait-Belgnaoui A, Salvador-Cartier C, et al. Dexamethasone prevents visceral hyperalgesia but not colonic permeability increase induced by luminal protease-activated receptor-2 agonist in rats. *Gut* 2007;56(8):1072-8. doi:10.1136/gut.2006.115352.
22. Boucher RC, Stutts MJ, Knowles MR, Cantley L, Gatzky JT. Na⁺ transport in cystic fibrosis respiratory epithelia. Abnormal basal rate and response to adenylate cyclase activation. *J. Clin. Invest.* 1986;78(5):1245-52. doi:10.1172/JCI112708.
23. Jornot L, Rochat T, Lacroix JS. Nasal polyps and middle turbinates epithelial cells sensitivity to amphotericin B. *Rhinology* 2003;41(4):201-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14750346>.
24. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B, Hill C. Clinical aspects of allergic disease Nasal polyposis : Immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps). *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996.
25. Willumsen NJ, Boucher RC. Transcellular sodium transport in cultured cystic fibrosis human nasal epithelium. *Am. J. Physiol.* 1991;261(2 Pt 1):C332-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1872375>.
26. Kyle A, Den Beste, Elizabeth K, Hoddeson CAP, Asma Nusrat and SKW. Epithelial Permeability Alterations in an In Vitro Air-Liquid Interface Model of Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3(1):19-25. doi:10.1002/alr.21077.Epithelial.
27. Ekelund K, Osth K, Pålshorp C, Björk E, Ulvenlund S, Johansson F. Correlation between epithelial toxicity and surfactant structure as derived from the effects of polyethyleneoxide surfactants on caco-2 cell monolayers and pig nasal mucosa. *J. Pharm. Sci.* 2005;94(4):730-44. doi:10.1002/jps.20283.
28. Osth K, Strindelius L, Larhed A, et al. Uptake of ovalbumin-conjugated starch microparticles by pig respiratory nasal mucosa in vitro. *J. Drug Target.* 2003;11(1):75-82. doi:10.1080/1061186031000093254.
29. Wadell C, Björk E, Camber O. Permeability of porcine nasal mucosa correlated with human nasal absorption. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2003;18(1):47-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12554072>.
30. Osth K, Gråsjö J, Björk E. A new method for drug transport studies on pig nasal mucosa using a horizontal Ussing chamber. *J. Pharm. Sci.* 2002;91(5):1259-73. doi:10.1002/jps.10123.

31. Bernkop-Schnürch a, Obermair K, Greimel a, Palmberger TF. In vitro evaluation of the potential of thiomers for the nasal administration of Leu-enkephalin. *Amino Acids* 2006;30(4):417-23. doi:10.1007/s00726-006-0266-5.
32. Greimel A, Bernkop-Schnürch A, Del Curto MD, D'Antonio M. Transport characteristics of a beta sheet breaker peptide across excised bovine nasal mucosa. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2007;33(1):71-7. doi:10.1080/03639040600712953.
33. Leitner VM, Guggi D, Bernkop-Schnürch A. Thiomers in noninvasive polypeptide delivery: in vitro and in vivo characterization of a polycarbophil-cysteine/glutathione gel formulation for human growth hormone. *J. Pharm. Sci.* 2004;93(7):1682-91. doi:10.1002/jps.20069.
34. Ohtake K, Maeno T, Ueda H, Ogihara M, Natsume H, Morimoto Y. Poly-L-arginine enhances paracellular permeability via serine/threonine phosphorylation of ZO-1 and tyrosine dephosphorylation of occludin in rabbit nasal epithelium. *Pharm. Res.* 2003;20(11):1838-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14661930>.
35. Ohtake K, Maeno T, Ueda H, Natsume H, Morimoto Y. Poly-L-arginine predominantly increases the paracellular permeability of hydrophilic macromolecules across rabbit nasal epithelium in vitro. *Pharm. Res.* 2003;20(2):153-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12636152>.
36. Hosoya K, Kubo H, Akutsu T, Natsume H, Sugibayashi K, Morimoto Y. Effect of sodium taurodihydrofusidate on nasal drug delivery: differences in its concentration and penetrant molecular weight. *Arch. Pharm. Res.* 1994;17(2):57-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10319131>.
37. Gizurason S, Tamura S, Aizawa C, Kurata T. Stimulation of the transepithelial flux of influenza HA vaccine by cholera toxin B subunit. *Vaccine* 1992;10(2):101-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1539462>.
38. Natsume H. In vitro permeation of several model drugs across rabbit nasal mucosa. *Int. J. Pharm.* 1994;103:27-36.
39. Gizurason S, Tamura S, Kurata T, Hasiguchi K, Ogawa H. The effect of cholera toxin and cholera toxin B subunit on the nasal mucosal membrane. *Vaccine* 1991;9(11):825-832.
40. Take HO, Omita MT, Ugimoto MS, et al. Regular Article Efectiveness of Pirotiodecane , Absorption Enhancer , on Nasal Absorption in Rabbits. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2005;20(1):65-71.

41. Carstens S, Danielsen G, Guldhammer B, Frederiksen O. Transport of insulin across rabbit nasal mucosa in vitro induced by didecanoyl-L-alpha-phosphatidylcholine. *Diabetes* 1993;42(7):1032-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8513970>.
42. Yang PC, Liu T, Wang CS, Zhang NZ, Tao ZD. Active ion secretion and permeability of rabbit maxillary sinus epithelium, impact of staphylococcal enterotoxin B. *Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2000;123(1 Pt 1):120-3. doi:10.1067/mhn.2000.102808.
43. Liu T, Yang PC. Effect of superantigen on ion electrophysiology and permeability in rabbit maxillary sinus epithelia. *Chin. Med. J. (Engl).* 2000;234(10):4-7.
44. Reardon PM, Wall D a, Hart TK, Smith PL, Gochoco CH. Lack of effect of ammonium glycyrrhizinate on the morphology of ovine nasal mucosa in vitro. *Pharm. Res.* 1993;10(9):1301-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8234167>.
45. Reardon PM, Smith PL, Gochoco CH. In vitro nasal transport across ovine mucosa effects of ammonium glycyrrhizinate on electrical properties.pdf. *Pharm. Res.* 1993;9.
46. Dent J, Wheeldon EB, Smith PL. NASAL DRUG DELIVERY: AN IN VITRO CHARACTERIZATION OF TRANSEPITHELIAL ELECTRICAL PROPERTIES AND FLUXES IN THE PRESENCE OR ABSENCE OF ENHANCERS. *J. Control. Release* 1988;8:167-177.
47. Sood S, Jain K, Gowthamarajan K. Optimization of curcumin nanoemulsion for intranasal delivery using design of experiment and its toxicity assessment. *Colloids Surf. B. Biointerfaces* 2014;113:330-7. doi:10.1016/j.colsurfb.2013.09.030.
48. Seju U, Kumar a., Sawant KK. Development and evaluation of olanzapine-loaded PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery: In vitro and in vivo studies. *Acta Biomater.* 2011;7(12):4169-4176. doi:10.1016/j.actbio.2011.07.025.
49. Pund S, Rasve G, Borade G. Ex vivo permeation characteristics of venlafaxine through sheep nasal mucosa. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013;48(1-2):195-201. doi:10.1016/j.ejps.2012.10.029.
50. Russo P, Sacchetti C, Pasquali I, et al. Primary microparticles and agglomerates of morphine for nasal insufflation. *J. Pharm. Sci.* 2006;95(12):2553-2561. doi:10.1002/jps.
51. Bortolotti F, Fabrizio B, Balducci AG, et al. In vitro permeation of desmopressin across rabbit nasal mucosa from liquid nasal sprays: the enhancing effect of potassium sorbate. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2009;37(1):36-42. doi:10.1016/j.ejps.2008.12.015.

52. Vaka SRK, Murthy SN, Balaji A, Repka M a. Delivery of brain-derived neurotrophic factor via nose-to-brain pathway. *Pharm. Res.* 2012;29(2):441-7. doi:10.1007/s11095-011-0572-9.
53. Manda P, Hargett JK, Vaka SRK, Repka M a, Murthy SN. Delivery of cefotaxime to the brain via intranasal administration. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2011;37(11):1306-10. doi:10.3109/03639045.2011.571696.
54. Vaka SRK, Murthy SN. Enhancement of nose-brain delivery of therapeutic agents for treating neurodegenerative diseases using peppermint oil. *Pharmazie* 2010;65(9):690-2. doi:10.1691/ph.2010.0113.
55. Ventura CA, Giannone I, Musumeci T, et al. Physico-chemical characterization of disoxaril-dimethyl-beta-cyclodextrin inclusion complex and in vitro permeation studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2006;41(2):233-40. doi:10.1016/j.ejmech.2005.11.002.
56. Nair L, Bhargava HN. Comparison of in vitro dissolution and permeation of fluconazole from different suppository bases. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1999;25(5):691-4. doi:10.1081/DDC-100102227.
57. Vaka SRK, Murthy SN, Repka M a, Nagy T. Upregulation of endogenous neurotrophin levels in the brain by intranasal administration of carnosic acid. *J. Pharm. Sci.* 2011;100(8):3139-45. doi:10.1002/jps.22528.
58. Vaka SRK, Sammeta SM, Day LB, Murthy SN. Delivery of nerve growth factor to brain via intranasal administration and enhancement of brain uptake. *J. Pharm. Sci.* 2009;98(10):3640-6. doi:10.1002/jps.21674.
59. Colombo G, Lorenzini L, Zironi E, et al. Brain distribution of ribavirin after intranasal administration. *Antiviral Res.* 2011;92(3):408-14. doi:10.1016/j.antiviral.2011.09.012.

Capítulo II - Experiência

profissionalizante na vertente de

Farmácia Comunitária: Farmácia

Diamantino (Fundão)

1. Introdução

O papel do farmacêutico comunitário na sociedade portuguesa é mais que um simples técnico responsável pela dispensa e manipulação do medicamento, pois ele é responsável pelo aconselhamento para o uso racional dos fármacos, pela monitorização dos utentes, entre outras atividades. Para assumir tais responsabilidades, é essencial que o farmacêutico possua conhecimentos científicos e técnicos que permitam promover a saúde e o bem-estar da população.

Após toda a aprendizagem neste curso ao longo de 5 anos, o culminar da mesma foi o estágio em farmácia comunitária, onde ocorreu uma parte fundamental do meu percurso enquanto aprendiz de farmacêutico. Apesar de já ter realizado alguns estágios observacionais ao longo do curso, foram os 5 meses de estágio curricular (de 3 de Fevereiro a 20 de Junho de 2014) em que fui integrado na equipa de trabalho da Farmácia Diamantino que me proporcionaram todos os conhecimentos técnicos e práticos e me familiarizaram com a dinâmica de uma farmácia comunitária.

2. Cronograma das atividades realizadas

Ao longo do estágio em farmácia comunitária realizaram-se inúmeras atividades que enaltecem a minha aprendizagem e me permitiram adquirir competências, conhecimentos e procedimentos ligados a esta área.

Na seguinte tabela encontra-se de forma resumida as atividades que foram desenvolvidas no meu estágio, encontrando-se descritas mais pormenorizadamente ao longo do relatório. A partir da 10ª semana a minha formação foi mais direcionada para o atendimento ao balcão, pelo que as restantes 10 semanas não se encontram descritas.

Tabela 8 - Resumo das atividades realizadas ao longo do estágio

	03/fev	04/fev	05/fev	06/fev	07/fev
Semana 1	Apresentação da farmácia: espaço físico, filosofia, serviços, recursos humanos	Conhecimento do sistema informático e como recepcionar e conferir uma encomenda	Criação de fichas de produto e aprender as alterações de código, novas participações e redimensionamento de embalagens	Identificar motivos de devolução e marcações de preços	Como elaborar e transmitir uma encomenda
	Recepcionar, conferir e introduzir no robot as encomendas				
	10/fev	11/fev	12/fev	13/fev	14/fev
Semana 2	Localização dos produtos lineares	Como criar e enviar uma encomenda	Criação de fichas de utente. Formação Caudalie	Aprendizagem do que é o grupo Holon, campanhas e serviços em vigor	Aprender a realizar medições de parâmetros bioquímicos
	Recepcionar, conferir e introduzir no robot as encomendas				
	17/fev	18/fev	19/fev	20/fev	21/fev
Semana 3	Verificação e organização de receituário. Criação de verbetes	Identificação de subsistemas e sistemas complementares. Assistir a uma consulta do pé diabético	Observar a preparação de um antibiótico	Aprender a regularizar de uma nota de crédito	Aprender a preencher e fazer PIM's
	Recepcionar, conferir e introduzir no robot as encomendas				
	Medição de parâmetros bioquímicos				
	Organização do receituário				
	24/fev	25/fev	26/fev	27/fev	28/fev
Semana 4			Receber formação sobre rastreio CV	Assistir a uma consulta de podologia	Aprender medição de parâmetros antropométricos
	Estudo de protocolos de abordagem terapêutica Holon				
	Fazer PIM's				

	03/mar	04/mar	05/mar	06/mar	07/mar
Semana 5			Formação e estudo dos suplementos alimentares	Assistir a uma consulta de nutrição	
	Medição de parâmetros bioquímicos				
	Fazer PIM's				
	Organização do receituário				
	10/mar	11/mar	12/mar	13/mar	14/mar
Semana 6	Apresentação do laboratório e todos os procedimentos associados	Realização rastreio para avaliar risco cardiovascular	Realização rastreio para avaliar risco cardiovascular	Preparação solução ácido bórico saturado a 70°	
	Medição de parâmetros bioquímicos				
	Fazer PIM's				
	17/mar	18/mar	19/mar	20/mar	21/mar
Semana 7		Formação fitoterapia e homeopatia		Assistir a uma consulta farmacêutica	Formação sobre dermocosmética
	Fazer PIM's				
	Organização do receituário				
	24/mar	25/mar	26/mar	27/mar	28/mar
Semana 8	Formação sobre fitoterapia e homeopatia	Formação sobre vacinação e injectáveis	Aprendizagem de todo o processo de dispensa de medicamentos e atendimento ao balcão	Formação puericultura	
	Fazer PIM's				

	31/mar	01/abr	02/abr	03/abr	04/abr
Semana 9		Aprender como é efectuada a gestão de psicotrópicos e a facturação	Recepção de amostras para rastreio do cancro colon-rectal.	Fazer teste de gravidez	Aprender como são feitas devoluções e controlo dos prazos de validade
	Fazer PIM's				

3. Localização e funcionamento

A Farmácia Diamantino encontra-se na Rua dos Três Lagares nº16 na cidade do Fundão. Ela encontra-se num local privilegiado na zona histórica do Fundão, onde há uma vasta gama de comércio e é a farmácia que se encontra mais perto do Hospital e do Centro de Saúde do Fundão. Há também uma grande proximidade com zonas de transportes públicos, o que permite uma grande afluência populacional tanto da zona rural como da urbana. Como tal, existe uma grande heterogeneidade na população frequentadora da farmácia Diamantino, o que faz com que nos deparemos com inúmeras situações e desafios que enaltecem a nossa experiência enquanto farmacêuticos.

No que toca ao funcionamento da farmácia, esta cumpre o período de funcionamento semanal mínimo das farmácias comunitárias, ¹ funcionando das 8h30min às 20h de 2ª a 6ª feira e das 9h às 13h ao sábado. Todas as quintas-feiras de cada semana entra uma nova farmácia de serviço no Fundão até à 4ª-feira da semana seguinte. Dado que no Fundão existem 5 farmácias, uma semana por mês, a Farmácia Diamantino está aberta ininterruptamente 24h.

3.1. Instalações

3.3.1. Exterior

No que diz respeito ao exterior da farmácia, esta encontra-se com boa acessibilidade, disponibilizando 4 lugares de estacionamento para os utentes. A Farmácia Diamantino possui no seu exterior uma cruz luminosa perpendicular à fachada do edifício, sinalizadora da presença de uma farmácia naquele local, bem como uma placa com a inscrição “Diamantino Farmácia” e ainda o símbolo das farmácias portuguesas. A farmácia apresenta duas montras, que são renovadas periodicamente consoante as campanhas em vigor na farmácia.

Na fachada exterior da farmácia encontram-se informações importantes como o nome do diretor-técnico, Valormed, o horário de funcionamento e a indicação de qual a farmácia que se encontra de serviço, a sua localização e contacto. Existe também a indicação da existência de um circuito interno de vídeo vigilância, e um postigo de atendimento, especialmente importante para uma maior segurança do profissional que realizar o serviço noturno bem como dos próprios medicamentos. ²

3.3.2. Interior

No que toca ao espaço físico interior, a Farmácia Diamantino cumpre a legislação em vigor, apresentando um laboratório, um armazém, uma zona de atendimento ao público e instalações sanitárias. Além das zonas obrigatórias acima referidas, a farmácia ainda tem uma zona de receção de encomendas, uma copa, dois gabinetes de atendimento personalizado, um escritório, duas instalações sanitárias (uma para uso dos utentes e outra para uso dos funcionários) e um quarto destinado à pessoa responsável pelas noites em que a farmácia se encontra de serviço. Estas áreas encontram-se divididas por dois pisos.

A zona de atendimento é talvez das zonas mais importante da farmácia pois é a nela que decorre todo o atendimento, devendo ser confortável e agradável para transmitir uma boa imagem da farmácia e da forma como esta trabalha. Ela dispõe de 6 postos de atendimento individualizados, cada um contendo um computador, caixa registadora, impressora e terminal multibanco. A cada farmacêutico e técnico está associado um balcão para exercer a sua atividade.

Na zona de atendimento também se encontram os lineares de produtos, separados por áreas bem definidas, nomeadamente: puericultura, material de penso e ortopedia, dermocosmética, higiene oral, podologia, produtos capilares, veterinária, dietéticos e multivitamínicos, produtos sazonais e alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Os lineares dos MNSRM encontram-se fora do alcance dos utentes.

Ainda na área de atendimento encontramos um sistema de senhas de atendimento, uma balança para medição do peso, altura, índice de massa corporal e massa gorda, e uma balança em forma de carro para medição do peso de crianças.

Numa zona mais resguardada da área de atendimento, temos o local onde são efetuadas as medições dos parâmetros bioquímicos, nomeadamente pressão arterial, colesterol total, glicémia, colesterol HDL, triglicéridos, ácido úrico, PSA, hemoglobina e hemoglobina glicada. É também nesta zona que se encontram os dois gabinetes, um deles sendo mais utilizado para consultas de nutrição e consultas farmacêuticas e o outro para consultas de podologia, do pé diabético e de aconselhamento dermocosmético. Os gabinetes também são utilizados para atendimentos mais personalizados que requeiram descrição e na administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação.

No piso 0 também se encontra uma zona de armazenamento, constituído por um módulo que tem gavetas e gavetões deslizantes organizados por ordem alfabética. Há ainda um frigorífico onde são armazenadas as preparações que necessitem de temperaturas inferiores (2° a 8°C) na sua conservação.

Apesar da preparação manual da medicação nas farmácias ter vindo a diminuir desde o século XIX. ³ O laboratório encontra-se equipado com todos os materiais necessários à manipulação e preparação de medicamentos manipulados, como é exigido por lei. ⁴ As matérias-primas e materiais encontram-se armazenados em locais próprios, e existe uma prateleira onde está armazenada toda a informação relativamente às preparações de medicação, como o registo de todos os manipulados realizados e fichas de instrução e o Formulário Galénico Português (FGP).

A zona de receção de encomendas encontra-se no piso 1, e contém um computador, uma impressora, e várias prateleiras destinadas ao arquivo de documentação como guias de remessa e notas de crédito. Esta também conta com o robot que armazena a maioria dos fármacos.

No piso 1 existe outra zona de armazenamento, que conta com produtos em maiores quantidades como sapatos ortopédicos, fraldas, brinquedos e outros produtos que não cabem na zona de atendimento ao público. Temos também no piso 1 o escritório onde está armazenada toda a informação de suporte ao Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ).

Na copa podemos encontrar os cacifos, uma mesa para algumas reuniões, uma pequena cozinha e uma biblioteca com manuais de apoio e outra documentação.

3.2. Recursos Humanos

Para um bom funcionamento da farmácia é necessário que os recursos humanos sejam competentes e que haja um respeito mútuo entre cada um. Exige-se um elevado grau de rigor, postura, profissionalismo e ética a qualquer membro, especialmente aos que realizam o atendimento ao utente.

A equipa da farmácia Diamantino é constituída por 11 membros como podemos observar na seguinte tabela, cada um com tarefas e responsabilidades na farmácia bem definidas.

Tabela 9 - Elementos da Farmácia Diamantino e respetivas funções

Dr. José Joaquim Roque Diamantino	Diretor-Técnico
Dr. Pedro Diamantino	Farmacêutico Adjunto
Dr ^a Natália Oliveira	Farmacêutica Adjunta
Dr ^a Filomena Diamantino	Farmacêutica

Dr ^a Melissa Martins	Farmacêutica
Dr ^a Cristina Spínola	Farmacêutica
Dr ^a Filipa Pereira	Farmacêutica em estágio profissional
Sr. Carlos Silva	Ajudante técnico
D. Maria José	Ajudante técnico
D. Margarida Mouco	Apoio de armazém (BackOffice)
D. Alice	Auxiliar de limpeza

3.3. Sistema Informático

A Farmácia Diamantino encontra-se munida com o Sifarma 2000. Este *software* encontra-se em todos os postos de atendimento, no escritório e no computador da zona de receção de encomendas.

Na parte do atendimento ele é essencial, uma vez que contém uma vasta gama de informação detalhada e atualizada de cada medicamento, como posologias, indicações terapêuticas, contraindicações, reações adversas, entre outros. Ele também permite a criação de fichas de utente, em que toda a informação do que cada doente fica gravada no sistema, como aquilo que o doente toma, possíveis alergias ou doenças que tenha, planos de participação e parâmetros clínicos medidos. Isto é muito importante pois permite ao profissional de saúde realizar um melhor acompanhamento farmacoterapêutico.

Nas outras áreas o sistema também é fundamental, pois é ele que permite a criação, gestão e receção de encomendas, realizar devoluções, gerir a faturação, entre outros.

4. Gestão na farmácia

É muito importante haver um controlo rigoroso no que toca à gestão da farmácia tendo em conta a situação socioeconómica atual. No que toca a encomendas, é necessário uma adaptação às necessidades da população frequentadora da farmácia, de forma a garantir que haja stocks que as satisfaçam. Para tal é decisivo saber os hábitos de prescrição dos médicos, a época do ano (para medicação sazonal como antigripais), a publicidade de produtos na comunicação social, da média normal de vendas mensal e dos novos produtos e campanhas disponíveis. Há que evitar a rutura de stocks, garantir que haja um mínimo empate no capital e haja uma constante atualização da farmácia face às novidades. ⁵

Também é crucial a escolha do fornecedor, tendo em conta a disponibilidade de produtos, as condições de pagamento oferecidas, número falhas/erros e a periodicidade das entregas, de forma a conseguir obter o medicamento pelo menor custo possível e com as melhores condições.

O meu estágio iniciou-se na parte do aprovisionamento, onde me foi possível associar os nomes dos princípios ativos lecionados ao longo do curso aos nomes comerciais dos mesmos, verificar a existência dos inúmeros laboratórios disponíveis e conhecer melhor o sistema informático de forma a poder realizar um melhor desempenho na parte do atendimento.

4.1. Grupo Holon

O grupo Holon é uma rede nacional de farmácias, independentes e autónomas que partilham uma mesma marca, imagem e forma de estar e ser farmácia. O seu principal objetivo é otimizar a forma como as farmácias desenvolvem a sua atividade no dia-a-dia, nomeadamente o nível de serviço prestado ao utente. As farmácias deste grupo enfatizam o atendimento, para que ele seja competente, especializado e adaptado a cada utente. A Farmácia Diamantino fazendo parte deste grupo, pretende então fornecer aos seus utentes o melhor atendimento e serviços na área da saúde e medicamento. ⁶

Em termos de gestão, as farmácias do grupo desenvolveram uma cooperação estratégica, de forma a partilhar recursos, otimizar a sua organização e funcionalidade e reduzir os custos, para tal melhorando a compra, garantindo a fidelização dos clientes e potenciando as vendas.

Por pertencer ao grupo, a farmácia Diamantino consegue obter algumas bonificações sem o empate de capital da compra direta aos laboratórios.

4.2. Realização de encomendas

A realização de encomendas na Farmácia Diamantino está ao cargo do diretor técnico, feita com o auxílio do Sifarma 2000. Cada produto tem uma ficha no sistema onde, para além de outras informações, está indicado o stock mínimo e máximo. Estes níveis de stock irão ser adaptados a cada medicamento consoante condições acima referidas como sazonalidade, hábitos de prescrição, entre outras. Quando se atinge o stock mínimo, é gerada uma encomenda no sistema, que depois pode ser revista e alterada antes de serem enviadas ao fornecedor, este tipo de encomenda automática é efetuado na Farmácia Diamantino três vezes ao dia. Ao longo do meu estágio consegui observar esta variação de stocks, havendo maior solicitação de antigripais no início do mesmo (Fevereiro), mais anti-histamínicos no

meio (Abril) e mais produtos dietéticos no final (Junho), para irem de acordo com as necessidades da população nestas épocas.

Os fornecedores de eleição da Farmácia Diamantino são a Udifar, fornecedor de eleição por ser parceiro do grupo Holon, a Alliance Healthcare e a Plural. Por regra, apenas se recorre à Plural quando os produtos se encontram esgotados nos outros fornecedores. O sistema informático evita uma rutura de stocks, no entanto por vezes surgem situações em que há falta de medicamentos. Nestes casos, poderá contactar-se diretamente um fornecedor via telefónica, preferencialmente a Udifar por estar ligada ao grupo Holon, para encomendar o medicamento. Em algumas circunstâncias em que isto não é possível, como por exemplo o utente não ter possibilidade de regressar a farmácia mais tarde para recolher o medicamento encomendado, a Farmácia Diamantino tem parceria com duas farmácias do Fundão, a Farmácia Vitória e a Farmácia Taborda, onde irá buscar o medicamento procurado se alguma delas tiver stock do mesmo.

Para além das encomendas acima mencionadas, ainda há algumas encomendas que são efetuadas ocasionalmente, quando os respetivos stocks se encontram em baixo, noutros fornecedores, como produtos de veterinária à Beiravet, ou diretamente ao fornecedor como produtos de dermocosmética à Caudalie e brinquedos à Chico.

4.3. Receção, marcação de preços e armazenamento de encomendas

A farmácia Diamantino recebe cinco encomendas diárias dos fornecedores. Antes de rececionar uma encomenda é sempre necessário confirmar o documento de identificação exterior que a acompanha, para garantir que esta se destina efetivamente à farmácia em questão. De seguida, os produtos que necessitam de refrigeração são imediatamente armazenados no frigorífico. Após isso, confirma-se se as guias/remessas foram enviadas em duplicado pelo fornecedor, e aprendi a retirar os medicamentos para uma mesa e agrupa-los (pois nas baías vem todos separados) de forma a facilitar o processo de receção no sistema.

A receção da encomenda é efetuada utilizando o Sifarma 2000, no separador “receção de encomendas”, onde se procura a encomenda recebida dentro daquelas que foram encomendadas. De seguida é preenchido o campo com o número da fatura e o valor da mesma, e efetuada a leitura ótica dos produtos, tendo em atenção as condições de conservação das embalagens e o prazo de validade das mesmas. O prazo de validade apenas é alterado no sistema se este não existir porque a embalagem é nova ou se o valor da embalagem for inferior àquele do sistema. Quando há a indicação de mudança de código ou se algum medicamento foi retirado do mercado, é necessário aceder à ficha de produto e alterar os níveis de stock existentes para zero para que o sistema não esteja sempre a pedir o produto nas próximas encomendas.

Após todos os produtos terem sido introduzidos no sistema, é necessário confirmar se as quantidades recebidas estão de acordo com aquelas descritas na fatura, o preço de custo e PVP e se o total da fatura coincide com o debitado pelo fornecedor. Por vezes é necessário transferir produtos para outros fornecedores para evitar a rutura de stocks. As faturas são então arquivadas por ordem cronológica numa gaveta do respetivo fornecedor na área da receção de encomendas. As encomendas que foram realizadas via telefónica não constam no sistema, sendo necessário criá-las no separador “gestão de encomendas”, sendo depois rececionadas da mesma forma que as outras.

Em alguns produtos por serem novos ou em produtos de venda livre é necessário calcular o valor de PVP, pois o preço de faturação (PVF) destes varia consoante o fornecedor. Para estes produtos é necessário ter em conta o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) a que eles estão sujeitos, 6% ou 23% e à margem legal de lucro da farmácia que lhe é atribuída. O PVP é então calculado utilizando a fórmula: $PVP = (\text{preço de custo} + \text{margem de comercialização}) + IVA$.^{7,8}

As matérias primas rececionadas devem encontrar-se acompanhadas do Boletim de Análise e Ficha de segurança, que deve estar certificado de acordo com as normas da Farmacopeia Portuguesa IX (FP IX). Os estupefacientes e psicotrópicos chegam com as encomendas normais, em sacos de plástico separados do resto da encomenda. Eles encontram-se nas guias juntamente com os outros produtos, mas é enviada uma requisição especial, numerada e em duplicado pelo fornecedor. O duplicado deve ser assinado pelo diretor técnico e encaminhado para o fornecedor, para confirmar a receção. O original é arquivado na farmácia durante 3 anos.

Após receção das encomendas é necessário o seu armazenamento das mesmas nos locais adequados. Na farmácia Diamantino grande parte dos medicamentos são armazenados no robot, em condições de temperatura e humidade controladas por um termohigrómetro, com exceção dos medicamentos que necessitem de refrigeração ou medicamentos que não possam ser introduzidos devido a grandes dimensões ou formas redondas (robot apenas aceita embalagens cubicas ou paralelepípedicas). No início do meu estágio, os estupefacientes e psicotrópicos eram armazenados em gavetas no laboratório, no entanto no final passaram a ser armazenados no robot para uma maior segurança.

Nos medicamentos que não são armazenados no robot, é necessário ter em atenção como estes são armazenados ou expostos em linear, de forma a garantir que o primeiro produto a expirar deva ser o primeiro a sair e que se aproveite o máximo de espaço na farmácia, garantindo um acesso rápido e fácil ao produto.

4.4. Controlo de prazos de validade

O controlo de prazos de validade é um procedimento muito importante numa farmácia para evitar custos desnecessários. Na farmácia Diamantino estes são realizados em dois momentos diferentes. Um deles é diariamente na receção das encomendas, em que os preços são atualizados nas fichas de produto. O outro é realizado mensalmente, em que se imprime uma listagem de todos os produtos (a partir do Sifarma 2000), em que o prazo de validade termina num período inferior aos dois meses seguintes. Estes produtos são recolhidos e enviados com uma nota de devolução para o fornecedor, que emite uma nota de crédito ou efetua a troca dos produtos.

4.5. Devoluções

Existem várias situações pelas quais um produto tem que ser devolvido além do prazo de validade. No meu estágio presenciei algumas dessas situações como produtos danificados, preços de fatura errados, produtos debitados na fatura que não foram encomendados, validades inferiores ao permitido e retirada de um produto do mercado mediante uma circular do Infarmed, que foi o caso do *Niquitin Menta*® 1,5mg e 4mg, comprimidos para chupar.⁹

Utilizando o Sifarma 2000 cria-se uma nota de devolução onde consta, entre outras informações, a razão pela qual o produto é devolvido. Esta é impressa em triplicado e são enviadas duas cópias juntamente com o produto para o fornecedor, permanecendo a terceira cópia na farmácia até receção da nota de crédito. Todas as notas de devolução são devidamente assinadas e carimbadas.

Quando uma devolução é aceite, esta pode ser regularizada através de uma nota de crédito ou então por troca de um produto igual. Se não for aceite, ou um produto for danificado já na farmácia, o valor do produto entra para as “quebras” da contabilidade anual da farmácia. O circuito das devoluções dos estupefacientes e psicotrópicos é o mesmo que o dos outros produtos, no entanto estes têm que ser enviados separadamente.

5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

As farmácias são muitas vezes o primeiro local a que os doentes recorrem em busca de ajuda ou aconselhamento. Isto faz com que o farmacêutico seja visto como um profissional de saúde

responsável, no qual se possa confiar. Como tal, ele tem que estar sempre preparado para responder a qualquer tipo de questão do utente de forma a garantir a correta utilização do medicamento e o seu bem-estar, tal como refere o artigo 81º do estatuto da ordem dos farmacêuticos: “A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais e comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. No exercício da sua profissão, o farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que nela se encerra, o dever ético de a exercer com a maior diligência, zelo e competência e deve contribuir para a realização dos objetivos da política de saúde.”¹⁰

Numa formação do grupo Holon sobre técnicas de vendas que tive no meu estágio, aprendi que o atendimento pode ser expresso com “4 C’s” que são “contactar”, “conhecer”, “convencer” e “concluir”. O “contacto” inicial é muito importante, devendo ser iniciado pelo cumprimento, tentando tratar o utente pelo nome quando possível e colocarmo-nos à sua disposição de forma a criar os alicerces para uma relação de confiança com o utente. De seguida é necessário “conhecer” o utente de modo a identificar as suas necessidades, realizando muitas perguntas abertas para aumentar a confiança e a autoestima e entender as motivações do utente ou então fazer com que ele tome consciência delas. Posteriormente deve “convencer-se” o utente com toda a informação que o farmacêutico dispõe, apresentando-lhe o produto no caso da necessidade de um MNSRM ou então se for um MSRM, verificar a adequabilidade do tratamento. Por fim deve “concluir-se” a venda, na apenas com o pagamento mas tendo a certeza que o utente ficou esclarecido com toda a informação disponibilizada.

Em cada atendimento a linguagem deve ser adaptada ao nível social e cultural do utente, bem como a quantidade de informação fornecida. A informação sobre reações adversas e interações deve ser dada com especial cuidado de forma a não alarmar o doente e prejudicar assim a sua adesão ao tratamento. Algumas populações especiais requerem atenção especial, nomeadamente gravidez, aleitamento, pediatria e geriatria. Durante o meu estágio fui confrontado com utentes de diferentes classes, desde jovens, a grávidas e idosos, tendo sempre que adaptar o meu discurso de forma a dar toda a informação necessária sobre a medicação.

É muito importante um farmacêutico manter uma postura de respeito perante o utente, respeitando a sua privacidade e tratando os seus problemas com seriedade e honestidade. É importante manter o sigilo profissional como obriga o código deontológico dos farmacêuticos.

11

Mesmo após ter sido lançado para o mercado o fármaco é alvo de um controlo rigoroso de qualidade e segurança. O INFARMED criou o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) que

tem como função detetar, avaliar e registar suspeitas de reações adversas após comercialização. O formulário que se deve preencher é o Boletim de Notificação de Reações Adversas que atualmente já se encontra disponível em formato digital. No meu estágio não surgiu na farmácia nenhum caso de reação adversa que fosse necessário reportar.

6. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicação é o ato principal de um farmacêutico comunitário, que acarreta grandes responsabilidades para o mesmo, pois ele tem o desafio de fazer com que haja sempre um uso correto, seguro e racional da medicação, de forma a evitar possíveis interações medicamentosas, efeitos secundários e problemas relacionados com a medicação.¹¹ Apesar de haver uma troca monetária na dispensa, esta não pode ser vista como um ato comercial, pois um medicamento não pode ser visto como um produto de consumo comum, mas sim como algo que se tem que tomar com as devidas precauções que ele requer.

6.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

Um medicamento sujeito a receita médica, tal como o nome indica, apenas pode ser cedido na farmácia com uma prescrição médica. Muitos utentes tentam solicitar este tipo de medicação sem receita, quer por desconhecimento ou mesmo estando informados que ela é necessária, tendo aqui o farmacêutico um papel preponderante de evitar o acesso a esta medicação sem devida justificação médica.

As receitas podem ser manuais ou eletrónicas. O Decreto -Lei n.º 106 -A/2010, de 1 de outubro, estabeleceu um conjunto de novas medidas no acesso aos medicamentos, tendo nesta sede sido consagrado o princípio da obrigatoriedade da prescrição eletrónica de medicamentos, para efeitos de comparticipação.¹² Apesar do princípio de obrigatoriedade da prescrição se realizar de forma eletrónica, ao longo do meu estágio deparei-me com várias receitas manuais, verificando depois que é possível prescrever receitas manuais desde que se encontrem dentro de situações restritas e de carácter excecional,¹³ como:

- a) Falência do sistema informático
- b) Inadaptação fundamentada do prescriptor
- c) Prescrição ao domicílio
- d) Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês

Em termos de validade, as receitas podem ser renováveis ou não renováveis. As receitas renováveis são compostas por 3 vias iguais entre si e têm uma validade de 6 meses. Elas são

muito úteis em utentes que tomem medicação crónica, pois evitam idas constantes ao médico. As receitas não renováveis têm uma validade de apenas 30 dias, sendo todas as receitas manuais não renováveis. ¹⁴

Uma receita pode ser no máximo quatro embalagens distintas, com o limite máximo de duas embalagens do mesmo medicamento, podendo apenas ter quatro embalagens do mesmo medicamento apenas se este for unidose.

Para validar uma receita, é necessário que esta tenha alguns elementos obrigatórios:

- Número da receita e respetivo código de barras
- Local da prescrição e respetivo código de barras
- Nome, número de utente e número de beneficiário
- Identificação do organismo, regime de comparticipação e algum despacho ou portaria referido pelo médico
- Assinatura do médico, com a respetiva etiqueta e identificação profissional e contacto
- Dados da prescrição: Nome dos compostos, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem (no caso de faltar este último dado, fornecer sempre a embalagem mais pequena)
- Código de identificação do medicamento
- Data de prescrição e prazo de validade
- Assinatura do médico prescriptor

Ao longo do meu estágio, fui aprendendo como identificar cada um destes parâmetros em situação de atendimento cada vez com maior destreza, de modo a poder disponibilizar maior atenção para o utente. Por vezes surgiram muitas dúvidas, como não entender o que estava prescrito numa receita manual, não saber que podiam ser prescritos quatro embalagens unidose na mesma receita, entre outras situações, no entanto a equipa da farmácia Diamantino zela-se pelo espírito de entreatajuda, sendo-me sempre fornecida auxílio no atendimento e esclarecimentos quando necessitei. Em algumas situações tive que contactar o médico prescriptor, devido a ilegibilidade da receita ou a esclarecimentos como alterações na posologia das quais o utente não tinha sido informado.

O sistema informático é essencial em todo o processo de atendimento. Após introduzirmos toda a informação da receita no mesmo, ele calcula qual a percentagem que deve ser paga pelo utente e qual aquela que vai ser paga pela entidade comparticipadora. No final da dispensa é impresso no verso da receita o documento de faturação que tem os códigos de barras dos medicamentos dispensados, da quantidade dispensada, do PVP, do valor pago pelo utente e do valor comparticipado. O utente tem que assinar o verso da receita, no entanto quando este não sabe ou não o pode fazer o farmacêutico pode assinar. Após uma verificação

se está tudo correto, com a receita o profissional de saúde tem que assinar, datar e rubricar o verso da mesma.

A venda suspensa pode realizar-se quando o utente não pretende levar todos os medicamentos de uma receita. Assim, e apenas em casos de emergência, pode recorrer-se à venda suspensa em que o utente fica responsável pela entrega da receita na farmácia. Neste tipo de vendas não é emitida uma fatura mas sim um documento comprovativo do pagamento. Isto também acontece com as vendas a crédito, que podem ser realizadas a utentes com conta corrente na farmácia.

Ao estagiar deparei-me com várias situações de utentes que pretendem levar *MSRM* arguindo que depois entregam a receita na farmácia. Nestas situações, não foi cedida a medicação a não ser em casos excecionais que o utente tomasse medicação crónicas há muito tempo e essa informação constasse na ficha de utente.

Na farmácia Diamantino, no ato da dispensa há uma verificação da receita de forma e poder corrigir qualquer engano no atendimento ou na própria cedência. Para além desta verificação, no final do dia todas as receitas são revistas por mais um profissional, que confere se foi cedido o que estava prescrito, se o organismo correspondia ao indicado na parte da frente da receita e se esta está assinada, carimbada e datada.

Durante o estágio, deparei-me com diversos regimes de comparticipação, sendo os mais habituais o Serviço Nacional de Saúde (SNS) (organismo 01), o organismo do SNS para pensionistas (organismo 48) e o organismo de comparticipação para doentes diabéticos (DS). Como regimes menos usuais encontrei EDP, SAMS, entre outros. Algumas comparticipações funcionam como complementaridade, em existe um sistema e um subsistema que participam um determinado produto. Nestes casos, para o utente usufruir do desconto associado ao subsistema, ele tem que apresentar um cartão indicativo do mesmo, que vai ser fotocopiado juntamente com a receita, no verso da mesma. A receita original vai então para o organismo primário e a cópia para o organismo de complementaridade.

Em alguns utentes que atendi, verifiquei a existência de receitas com despachos, indicativos de comparticipações especiais para utentes com patologias crónicas como Alzheimer, psoríase, espondilite anquilosante, Parkinson, entre outros. Em muitos destes casos a medicação era comparticipada na totalidade, não havendo custos para o utente.

6.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica

Os medicamentos não sujeitos a receita médica são de venda livre e vendidos em outros espaços de saúde como parafarmácias, no entanto eles não são inócuos, pelo que o

farmacêutico tem um papel fundamental no aconselhamento deste tipo de produtos. Os MNSRM estão muitas vezes ligados com a automedicação, e a toma destes pode por vezes mascarar sintomas de patologias graves, atrasando assim o diagnóstico e tratamento por parte do especialista.^{15,16} O grupo Holon disponibiliza protocolos específicos que permitem definir e uniformizar a intervenção farmacêutica. Antes de poder ir para o atendimento, foi-me requerido que lesse e aprendesse estes protocolos, de forma a proporcionar um aconselhamento mais direcionado e com maior segurança para o utente. Durante o estágio apareceram várias situações nas quais os meus conhecimentos adquiridos nesta área foram testados, como o caso um senhor que sofria de alergias pedir uma cetirizina (Cetix®), descobrindo eu depois com algumas perguntas que sofria de hipertensão e hiperplasia benigna da próstata que não lhe permitiam tomar tal medicação.

7. Dispensa de outros produtos de saúde

7.1. Produtos de dermocosmética e higiene corporal

Os produtos destinados à higiene e dermocosmética estão definidos como sendo: “qualquer substância ou preparação 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”.¹⁷

No meu estágio, tive a oportunidade de contactar muitas vezes com estes produtos pois eles são muito solicitados, recorrendo muitas vezes ao auxílio da Dr^a Filomena Diamantino que me foi transmitindo o seu conhecimento nesta área. Na farmácia Diamantino encontra-se uma vasta gama destes produtos, tais como Avène®, Caudalie®, Eucerin®, Ducray®, Lierac®, Aderma®, La Roche-Posay®, Roc®, Mustela®, Chicco®, entre outras, que se encontram expostas em lineares na área de atendimento separados por marca.

Muitas vezes estes artigos são procurados sem aconselhamento médico, ficando à responsabilidade do farmacêutico um aconselhamento e estar atento a situações em que é necessário a referência médica. No aconselhamento destes produtos, é importante identificar o tipo de pele, se é seca, oleosa, mista, atópica, entre outras, uma vez que os utentes muitas vezes não sabem o tipo de pele que têm, fazendo uma incorreta utilização destes produtos. No estágio verifiquei algumas situações de utentes que tinham a pele oleosa e que utilizavam produtos oleosos por pensarem que tinham a pele seca, estando estas muitas vezes apenas desidratada, necessitando de um esclarecimento por parte do farmacêutico sobre o seu tipo de pele e quais os produtos mais aconselhados a utilizar na mesma.

Algo de importante a salientar nesta área são os protetores solares. Observei que ao chegar a Primavera aumentou muito a procura destes produtos. Tal como nos outros produtos, é importante aconselhar o protetor mais adequado para o tipo de pele do utente, bem como aconselhar a sua utilização durante todo o ano e não apenas na Primavera e Verão, uma vez que a nossa pele se encontra sempre exposta a fatores agressivos.

7.2. Produtos dietéticos infantis e para alimentação especial

Alimentos para alimentação especial são “os produtos alimentares que, devido à sua composição ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos géneros alimentícios de consumo corrente. São adequados ao objetivo nutricional pretendido e são comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo”.¹⁸ Este tipo de produtos são adequados a indivíduos que, devido a uma patologia gastrointestinal, doença oncológica ou outras razões não consigam realizar uma dieta normal. Estes produtos não têm como objetivo substituir uma alimentação normal, mas sim a suplementar as deficiências nutricionais provocadas pelas patologias adjacentes.

Estes produtos na maioria dos casos são apenas procurados na farmácia após indicação médica. Na farmácia Diamantino encontram-se disponíveis diversas marcas deste tipo de alimentação como Nutricia® (Fortimel®, Protifar®, Fantomalt®), Fresenius® (Fresubin®, Frebibi®), entre outros. Na duração do meu estágio, não tive a oportunidade de dispensar nenhum destes produtos.

O aleitamento materno é uma prática natural realizada desde sempre que se destina a alimentar os recém-nascidos. Ele tem várias vantagens como a prevenção de infeções, diminuição de alergias, entre outras, devendo este sempre ser aconselhado pelo farmacêutico. No entanto em muitas situações o aleitamento não é possível, pelo que houve necessidade de criar produtos que permitissem realizar a alimentação dos recém-nascidos. Os produtos dietéticos são então destinados a lactentes e crianças até aos 3 anos de idade, e devem conter todos os nutrientes essenciais ao desenvolvimento saudável do bebé. O leite deve ser adequado às situações, cabendo ao farmacêutico aconselhar qual o leite mais indicado para as características do bebé.

No meu estágio, quando cedi estes produtos, tive sempre em conta a idade do bebé, para saber se necessitava de um produto de iniciação, de transição ou de continuação, e se havia alguma situação que necessitasse de um leite especial, como leites anti regurgitantes, leites anti obstipantes, leites anti cólicas, leites anti diarreicos, leites hipoalergénicos e leites sem proteína de vaca. Na farmácia diamantino existem várias marcas disponíveis como a Novalac®, Aptamil®, Enfalac® e Nutribén®.

7.3. Suplementos alimentares

Os suplementos alimentares são muito solicitados na Farmácia Diamantino, especialmente por mulheres grávidas e idosos. Os produtos mais solicitados pelos utentes idosos destinam-se à melhoria do cansaço físico e mental, bem como à melhoria de problemas osteoarticulares. Dentro destas necessidades, a farmácia Diamantino tem várias marcas como Centrum®, Sargenor®, Pharmaton®, Holonvital®, Movendo® para os problemas osteoarticulares, entre outros. As grávidas habitualmente procuram os suplementos alimentares por indicação médica, tendo a farmácia Diamantino disponíveis as marcas Matervita®, NatalBen Supra®, entre outras.

No meu estágio, dei conta de uma maior procura de produtos adelgaçantes no início da Primavera. Apesar de serem considerados inócuos, é sempre necessário ter cuidado com estes produtos pois alguns deles têm altos níveis de cafeína, pelo que são desaconselhados a utentes com problemas de hipertensão arterial ou insónias.

7.4. Produtos fitoterápicos

Um medicamento à base de plantas é “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas das plantas”.¹⁹ Muitas pessoas ainda acreditam que os medicamentos à base de plantas são melhores, mais saudáveis e inócuos, estando na responsabilidade do farmacêutico explicar-lhes que apesar de estes produtos derivarem de fontes naturais, eles têm compostos que podem provocar interações medicamentosas e efeitos adversos.

No meu estágio foram-me solicitadas muitas vezes este tipo de produtos como Valdispert® para problemas de sono e com finalidades calmantes e extratos de Sene como Bekunis® chá para obstipação, bem como produtos para problemas digestivos, para fadiga física e mental e para emagrecimento.

7.5. Produtos Homeopáticos

Produtos homeopáticos são obtidos “a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, na farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios”.¹⁹

A farmácia Diamantino tem apenas dois produtos homeopáticos disponíveis. Durante o decorrer do meu estágio nunca tive a oportunidade de assistir à venda de nenhum destes produtos.

7.6. Produtos de uso veterinário

Apesar de as farmácias estarem mais direcionadas para a venda de produtos de consumo humano, estas também disponibilizam alguns produtos de uso veterinário. Um medicamento veterinário é “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 acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.²⁰

Como o Fundão se encontra perto de muitas zonas rurais, há uma grande procura deste tipo de medicamentos e produtos na farmácia Diamantino. Os produtos mais solicitados são desparasitantes internos e externos, anticoncepcionais, vacinas para prevenção da mixomatose e doença vírica hemorrágica nos coelhos e vacinas caninas. Com o início da Primavera, verifiquei uma maior procura nos produtos contra pulgas e carraças. Como estamos numa zona prevalente de Leishmaniose, devemos sempre informar o utente para ter cuidados extra com o seu animal de companhia, como a utilização de coleiras como Advantix®. O farmacêutico tem que ter sempre o cuidado de explicar ao utente a utilização destes produtos, como a utilização das pipetas ao longo do dorso, cuidados de higiene, relembrar que deve levar regularmente o animal ao veterinário, que deve vacinar o mesmo, entre outros.

7.7. Dispositivos médicos

Um dispositivo médico é um “aparelho, equipamento, material ou artigo utilizado isoladamente ou combinado, incluindo os suportes lógicos necessários para o seu bom funcionamento, destinado pelo fabricante para ser usado no corpo humano para fins de diagnóstico, prevenção, monitorização, tratamento ou atenuação de uma doença, diagnóstico, monitorização, tratamento ou atenuação ou compensação de uma lesão ou deficiência, investigação, substituição ou modificação da anatomia ou de um processo fisiológico e controlo da concepção”.¹⁵ Os dispositivos classificam-se em quatro classes por ordem crescente de risco: I, II-A, II-B e III.

A farmácia Diamantino dispõe de uma grande diversidade destes dispositivos, tais como material de ferida como pensos, ligaduras e gases, artigos de puericulturura como biberons, termómetros e chupetas, produtos ortopédicos, algalias, arrastadeiras, medidores de tensão, canadianas, entre outros.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de vender vários destes produtos, nomeadamente material para feridas, algalias, arrastadeiras e medidores de tensão. O farmacêutico quando disponibiliza estes produtos tem que ter sempre o cuidado de explicar a sua utilização e cuidados aos doentes, tais como o manuseamento dos medidores de tensão, ajustar as canadianas ao utente, ajudar a colocar os suportes de ombro, entre outros.

8. Preparação de medicamentos

Um manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”, enquanto que uma fórmula magistral é “medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina”.²¹

Com o crescimento da indústria farmacêutica, a maioria dos medicamentos e produtos são elaborados a nível industrial, pelo que o número de medicamentos manipulados tem vindo a diminuir bastante nas últimas décadas. No entanto em situações com terapêuticas personalizadas, estes ainda são prescritos e um farmacêutico deve saber prepará-los.

Nas prescrições de medicamentos manipulados, deve aparecer escrito “manipulado”. Todos os manipulados preparados na farmácia têm de estar de acordo com as Boas Práticas de Fabrico de Manipulados. Todas as matérias-primas utilizadas têm de cumprir as exigências da Farmacopeia Portuguesa ou de outra farmacopeia de um estado europeu, e isto pode ser comprovado através do certificado de análise que acompanha as mesmas.

No decorrer do meu estágio foi-me dada a oportunidade de preparar 3 manipulados, uma solução de ácido bórico à saturação e 2 pomadas. Para a preparação da solução de ácido bórico à saturação, segui as indicações do Formulário Galénico Português (FGP), cuja ficha de preparação se encontra em anexo (anexo I). A preparação de pomadas foi realizada utilizando outras pomadas já existentes (Dermovate), cujas fichas de preparação também se pode encontrar em anexo (anexo II). Nas fichas de preparação dos manipulados, tive que preencher o lote atribuído pela farmácia, informações relativamente às matérias-primas, a descrição do modo de preparação, a aparelhagem utilizada, o tipo de embalagem, prazo de utilização, condições de conservação, controlo de qualidade e dados do doente e do prescriptor. No final as minhas preparações foram validadas por um farmacêutico. As fichas de preparação são foram arquivadas num dossier próprio durante um período mínimo de 3 anos. Após elaborar os

manipulados, tive que os acondicionar em locais apropriados (frasco conta-gotas de vidro âmbar para a solução de ácido bórico e boiões para as pomadas) e rotular os mesmos.

Por fim, tive que calcular o preço dos manipulados. Este cálculo teve base o valor dos honorários, das matérias-primas e o valor dos produtos de embalagem. O valor dos honorários é atualizado anualmente, e é calculado com base num fator F que é atualizado na proporção do índice de preços de consumidor. O preço das matérias-primas foi calculado tendo em conta o valor de compra das mesmas pela farmácia Diamantino, multiplicado por um valor que varia consoante as unidades dispensadas, ²² em que:

- Quilograma: 1,3;
- Hectograma: 1,6;
- Decagrama: 1,9;
- Grama: 2,2;
- Decigrama: 2,5;
- Centigrama: 2,8.

O valor das embalagens, também foi calculado multiplicando o preço de compra pela farmácia por um fator de 1,2. No final de tudo ainda apliquei o IVA. Os medicamentos manipulados apresentam um regime de comparticipação específico de 30%. ²³

9. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Diamantino

Para garantir o bem estar do utente, as farmácias pode prestar vários serviços, como a determinação de parâmetros bioquímicos, tendo o farmacêutico que estar habilitado para prestar outros cuidados de saúde.

A farmácia Diamantino disponibiliza vários serviços aos utentes, como: medição da pressão arterial, medição de parâmetros bioquímicos, medição de parâmetros antropométricos, consultas de nutrição, consultas do pé diabético, consultas de podologia, consultas de aconselhamento dermocosmético, consultas farmacêuticas, entre outros.

9.1. Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

9.1.1. Pressão arterial

A medição da pressão arterial é dos serviços mais recorridos na farmácia Diamantino. Ela é efetuada utilizando um aparelho automático, que fornece os valores da pressão sistólica, diastólica e frequência cardíaca. Antes do utente efetuar a medição, é-lhe pedido que descanse uns minutos, e que deva estar em repouso, relaxado e não falar durante a medição. Os valores normais de pressão arterial são:

- Pressão sistólica < 120mmHg
- Pressão diastólica > 80 mmHg

Os valores de pressão sistólica acima de 140mmHg e de diastólica acima de 90Hg já são considerados elevados. Se um utente apresentar valores elevados, deve repetir-se a medição passados 5 minutos. Se continuar elevado, então pede-se ao utente para passar na farmácia noutra hora do dia ou no dia seguinte para realizar nova medição ou então reencaminha-se para o médico, dependendo este da avaliação da situação.

Em qualquer teste é importante sempre perguntar ao utente se ele toma alguma medicação e se a toma de acordo com a prescrição do médico. Também se deve procurar sobre hábitos de vida, se pratica exercício físico, se faz uma alimentação correta, devendo depois aconselhar a adotar novos estilos de vida ou até mesmo encaminhar para o médico.

9.1.2. Determinação dos níveis de glicémia, colesterol total, HDL, triglicéridos e LDL

A medição da glicémia, do colesterol total, do colesterol HDL, dos triglicéridos e do ácido úrico na farmácia Diamantino são realizadas com o auxílio do equipamento CR3000, que funciona através de uma reação de coloração enzimática. Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de realizar muitas vezes estes testes, sendo eles muito requeridos na farmácia.

Em todos os testes realizados, o primeiro passo a fazer na medição destes testes é pedir ao utente para lavar as mãos para impedir que qualquer sujidade interfira com os resultados. No caso do colesterol total e da glicémia, com o auxílio de uma lanceta, pica-se a ponta de um dedo e retira-se sangue para um capilar de 10µL. Coloca-se o capilar na cuvete respeitante ao teste a realizar, agita-se muito bem e faz-se a medição do ensaio em branco no aparelho. De seguida introduz-se 2 gotas da enzima e agita-se novamente, e faz-se uma nova medição. ²⁴

O processo de medição dos triglicéridos é semelhante ao do colesterol total, apenas com a diferença que, em vez de se deitar 2 gotas de enzima medem-se 50µL da mesma com o auxílio de uma micropipeta.

Para a medição do colesterol HDL, retiram-se 50µL de sangue para um capilar e coloca-se o mesmo numa cuvete de silicone. Esta cuvete vai ser centrifugada num aparelho de centrifugação durante 2 minutos, recolhendo-se de seguida 100µL do sobrenadante para uma cuvete com o auxílio de uma micropipeta e agita-se. Realiza-se a medição do branco, deitam-se 2 gotas da enzima na cuvete e faz-se a medição.

O CR3000 calcula automaticamente os valores do LDL quando são realizados os testes de colesterol total, HDL e triglicéridos. Se por alguma razão o aparelho não calcular o valor, este pode sempre ser calculado manualmente utilizando a fórmula:

$$LDL = \text{Colesterol Total} - HDL - \frac{\text{Triglicéridos}}{5}$$

Os valores normais dos parâmetros atrás referidos são:

- Glicémia em jejum: 70-110 mg/dl
- Glicémia pós-prandial: <140 mg/dl
- Colesterol Total: <190 mg/dl
- Colesterol HDL: >40 mg/dl
- Triglicéridos: <150 mg/dl
- Colesterol LDL: <140 mg/dl

Na medição do perfil lipídico, tem que se perguntar ao utente qual foi a hora da última refeição, pois é aconselhável o utente estar em jejum há mais de 12h senão corre-se o risco de o resultado sofrer alterações.

9.1.3. Medição dos níveis de ácido úrico

O ácido úrico também é medido utilizando o CR3000. Primeiro colocam-se 2 gotas de enzima na cuvete, agita-se bem e faz-se a medição do branco. De seguida, pica-se o dedo com a lanceta e recolhem-se 50µL com o auxílio de uma micropipeta para a cuvete. Agita-se bem e centrifuga-se a cuvete durante 2 minutos, medindo de seguida o resultado. ²⁴

Os valores normais de ácido úrico são:

- Sexo masculino: 2,0 a 7,0 mg/dl

- Sexo feminino: 2,0 a 6,0 mg/dl

9.1.4. Medição dos níveis de hemoglobina glicada e PSA

A hemoglobina glicada e o PSA são medidos através do aparelho I-CHROMA, com um tampão de hemólise, um tampão de detecção e um chip ID específico de cada teste. ²⁴ Os valores normais de hemoglobina glicada e PSA são:

- Hemoglobina glicada: <6,5%
- PSA:
 - Até aos 50 anos: <2,5 ng/ml
 - 50 a 70 anos: < 4 ng/ml
 - 70 a 80 anos: < 6,3 ng/ml

9.2. Testes de gravidez

O teste de gravidez fundamenta-se na pesquisa da hormona Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG) na urina. Deve sempre aconselhar-se a utente a realizar o teste com a primeira urina da manhã, que é quando a concentração da hormona é maior. Após a recolha para um frasco próprio, com a ajuda de um conta-gotas adicionam-se algumas gotas à tira de teste e aguarda-se pelo resultado, seguindo sempre as indicações de utilização e tempos de espera do respetivo teste. Se o teste for positivo, aparecem duas bandas, se for negativo, não surge nenhuma banda, se for inválido não aparece nenhuma banda. Dependendo da sensibilidade do teste, deve sempre alertar-se a utente para possíveis falsos negativos.

No meu estágio tive a oportunidade de realizar dois testes de gravidez.

9.3. Vacinação

Na farmácia Diamantino realiza-se a administração de vacinas que não se encontram incluídas no plano nacional de vacinação. Estas são administradas por um farmacêutico certificado para tal em gabinete privado com todas as condições de temperatura e higiene necessárias. Tem que se preencher um boletim com informações do utente e informações da vacina administrada. Ao longo do meu estágio nunca tive a oportunidade de observar este serviço.

9.4. Medição de parâmetros antropométricos

A medição de parâmetros antropométricos também é um serviço disponibilizado pela farmácia Diamantino. Utilizando uma balança e pela técnica de bioimpedância (passagem de corrente elétrica pelo organismo), mede-se o peso, índice de massa gorda e percentagem de gordura visceral. No meu estágio, foi-me pedido para criar o protocolo destas medições, para ficar disponível na farmácia. Este encontra-se em anexo (Anexo III). Como valores de IMC temos:

- <18-Magreza
- 18.5 - 24.9 Zona Ideal
- 25 - 29.9 Excesso de Peso
- 30 - 34.9 Obesidade grau 1
- 35 - 39.9 Obesidade grau 2
- >40 - Obesidade mórbida

A relação cintura/anca (medida da cintura da anca), é boa quando:

- Homens <0.9
- Mulheres <0.8

A percentagem de gordura ideal vai variar entre género e idade. Assim temos que:

- Homens
 - Até 29 anos: 14-20%
 - A partir dos 30 anos: 17-23%
- Mulheres
 - Até 29 anos: 17-23%
 - A partir dos 30 anos: 20-27%

9.5. Serviços farmacêuticos

9.5.1. Consulta de Nutrição

A consulta de nutrição é um serviço que a farmácia Diamantino disponibiliza aos seus utentes. Ela destina-se a crianças, adultos, desportistas, grávidas e idosos com problemas de excesso de peso, baixo peso, hipertensão, colesterol, entre outros. Ela tem como objetivo uma reeducação alimentar, de forma a alcançar o peso desejável adotando um estilo de vida mais saudável. Estas consultas são realizadas semanalmente por dois nutricionistas do grupo Holon.

9.5.2. Consulta de Podologia

A consulta de podologia destina-se a todos os utentes que necessitem de cuidados podológicos como micoses, calosidades, unhas encravadas, entre outros. A consulta é realizada por uma podologista licenciada quinzenalmente, que durante a consulta verifica se existe algum tipo de complicação, faz a avaliação e o aconselhamento, passando pela sua intervenção um aconselhamento de produtos NSRM.

9.5.3. Consulta do pé diabético

A consulta do pé diabético é realizada mensalmente por uma enfermeira especializada. Esta consulta é direcionada para doentes diabéticos, especialmente aqueles que fazem insulino-terapia, onde se faz o rastreio do pé para evitar feridas e outras complicações que possam levar à amputação. Na consulta, é feito um aconselhamento sobre a correta higienização e cuidados a ter com o pé e verificação da sensibilidade do mesmo, circulação sanguínea e avaliação da glicémia.

9.5.4. Consulta Farmacêutica

A consulta farmacêutica é um serviço prestado na farmácia Diamantino que consiste no acompanhamento de utentes através de visitas programadas à farmácia, com a finalidade de contribuir para resultados clínicos positivos. Existem dois níveis de consulta, em que a do nível II se destina a utentes com patologias descontroladas, que apresentem queixas sobre medicação, sejam polimedicados ou que apresentem dificuldades na gestão da terapêutica. Estas consultas são prestadas por um farmacêutico, sendo as consultas de nível I disponíveis a qualquer utente.

9.5.5. Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

A preparação individualizada da medicação é um serviço através do qual o utente recebe a medicação prescrita pelo médico em *PillPacks* descartáveis (dispositivos tipo blister com alvéolos onde se distribui a medicação a tomar pelo doente, durante um determinado período de tempo) que são preparados na farmácia por um farmacêutico. Este serviço tem como finalidade garantir que haja uma correta utilização e toma da medicação de forma a melhorar os cuidados de saúde.

Este serviço destina-se a utentes que sejam polimedicados, que apresentem dificuldade na gestão da terapêutica, que não adiram à terapêutica ou ainda por aconselhamento do médico prescritor. O PIM é apenas aplicável a formas farmacêuticas orais sólidas, que consigam permanecer estáveis durante o tempo de preparação até à sua utilização. No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de poder realizar vários PIM.

10. Contabilidade e faturação

10.1. Conferência do receituário

A faturação inicia-se desde o momento em que é feita a venda de um MSRM, em que a comparticipação é feita automaticamente pelo sistema informático que vai atribuir, de acordo com o organismo e regime de comparticipação do utente. No verso da receita, um número sequencial em que, para um mesmo organismo, as receitas vão ser numeradas em lotes de 30 receitas. Após cada atendimento é sempre necessário que a pessoa que dispensou os medicamentos faça uma verificação das receitas após assinar, carimbar e datar as mesmas. Diariamente, é ainda feita uma verificação por um farmacêutico uma nova verificação de todas as receitas, de forma a poder detetar eventuais erros. Na conferência, deve verificar-se:

- a assinatura do médico
- data de validade
- se houve a correta dispensa do medicamento prescrito
- se o regime de comparticipação foi bem aplicado
- se a receita se encontra assinada, datada e carimbada por quem realizou o atendimento
- assinatura do utente
- justificações (devidamente assinadas e carimbadas)

Ao longo do meu estágio, apercebi-me que quando eram detetados erros estes eram imediatamente corrigidos e, se necessário, contactava-se o utente ou o médico.

Após cada lote de 30 receitas estar completo, são impressos os verbetes de identificação do lote, onde consta:

- nome e carimbo da farmácia
- respetivo código ANF
- identificação do lote
- série

- mês e ano a que se refere
- número de etiquetas
- importância total do lote correspondente ao PVP
- importância total paga pelos utentes
- importância total paga pelo organismo

Os lotes devem ser todos fechados até ao último dia do mês, sendo o último lote o único que se pode encontrar incompleto.

10.2. Faturação

A faturação realiza-se no último dia de cada mês, onde é emitida a Relação Resumo de Lotes, que contém toda a informação sobre todos os lotes e a fatura mensal. A faturação do SNS, é enviada ao Centro de Conferências de Faturas da ACSS (CCF) até ao dia 10 do mês seguinte com a seguinte documentação:

- Todo o receituário e respetivos verbetes
- 1 exemplar da Relação Resumo de Lotes
- 2 exemplares da fatura mensal
- 2 exemplares da nota de crédito

No que toca aos organismos independentes do SNS, o procedimento é similar, no entanto são enviados para a ANF, que vai enviar o receituário aos respetivos organismos e devolver à farmácia o valor das comparticipações correspondente.

10.3. Receituário devolvido

Quando se verificam inconformidades com as receitas, o CCF envia à farmácia até ao dia 25 do mês seguinte uma relação-resumo com o valor das inconformidades, justificação das mesmas, as receitas, os verbetes, a relação de resumo de lote e as faturas correspondentes às inconformidades. Se um erro de comparticipação for inferior a 50 cêntimos, a receita não é enviada para a farmácia. A farmácia deve então corrigir as inconformidades e emitir as respetivas notas de crédito ou débito, que devem ser enviadas para o CCF com a fatura mensal até ao dia 10 do mês seguinte.

10.4. Processamento de documentos relativos a psicotrópicos e estupefacientes

Os psicotrópicos e estupefacientes tem um controlo mais rigoroso pelo INFARMED no que diz respeito à fiscalização e controlo da entrada e saída dos mesmos na farmácia. É então exigida à farmácia o envio do registo mensal de saída destes medicamentos bem como o registo de entradas de forma trimestral. Um documento relativamente às benzodiazepinas também tem que ser enviado, mas este é apenas efetuado anualmente.

11. Cartão das farmácias Portuguesas

O cartão das farmácias portuguesas permite aos utentes acumularem pontos com cada venda de determinados serviços e de MNSRM. Os pontos podem depois ser trocados por serviços farmacêuticos ou produtos de saúde e bem-estar que se encontram disponíveis num catálogo. A farmácia Diamantino faz parte do grupo de Farmácias Portuguesas promotoras do cartão, e no atendimento devemos sempre questionar o utente se ele tem o cartão, para seu próprio benefício.

12. VALORMED

A VALORMED é uma sociedade gestora do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e de Medicamentos fora de uso. Ela desenvolve um sistema de recolha de embalagens vazias de medicamentos ao qual as farmácias portuguesas podem e devem aderir. O farmacêutico tem a responsabilidade de incentivar os utentes a trazer para o VALORMED as caixas de medicação vazia, caixas fora da validade ou de medicação que já não tomem. Na farmácia Diamantino existe um contentor apropriado na área de atendimento para a recolha, bem como um no laboratório onde são feitos os PIM's.

Quando os contentores estão cheios, eles são devidamente selados e pesados, preenchendo-se de seguida o impresso com o número da farmácia, o peso e a rubrica de quem o selou.

13. Outras atividades realizadas

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de participar em várias atividades realizadas pela farmácia Diamantino. Estive envolvido na realização de dois rastreios do risco cardiovascular, com o objetivo de despistar utentes com fatores de risco e aconselhar os

mesmos de melhor forma. No primeiro rastreio que realizei foram medidos os parâmetros antropométricos do utente, a glicémia e a tensão, bem como realizado um questionário para saber os hábitos de vida do utente e fornecido um aconselhamento com o intuito de melhorar os mesmos. No segundo rastreio realizado, também foram medidos os parâmetros antropométricos, a pressão arterial e ainda o colesterol total e colesterol HDL.

Também estive envolvido no armazenamento de fezes, num rastreio que as farmácias do grupo Holon desenvolveu para deteção do cancro cólon-rectal. Neste rastreio foram fornecidos contentores próprios aos participantes os quais tinham que depositar neles fezes em três dias diferentes, entregando-as na farmácia ao fim do 3º dia.

Tive também a oportunidade de participar como referido anteriormente numa formação do grupo Holon na farmácia sobre Técnicas de Venda, muito interessante que me permitiu aprender muito sobre cross-selling, como perceber as necessidades ocultas dos utentes e como argumentar melhor.

14. Conclusão

Depois de toda a formação no MICF ao longo de 5 anos, tive a oportunidade de por em prática as minhas capacidades no estágio curricular. Com o meu estágio fiquei a perceber todo o circuito do medicamento e a importância de todas as etapas do mesmo, desde a encomenda do mesmo até à dispensa do mesmo ao utente.

Fiquei a entender que o farmacêutico tem nas suas mãos mais do que um simples papel de dispensa de medicamentos, que ele tem inúmeras responsabilidades e tarefas para além disso. Aprendi que cada utente é um caso isolado ao qual o farmacêutico tem que fornecer toda a sua ajuda e disponibilidade.

O meu estágio teve uma sequência lógica, que começou com a receção de encomendas, para poder associar os compostos ativos aprendidos na faculdade aos nomes comerciais, passando de seguida para a conferência de receituário, para me familiarizar com as receitas e tudo o que está associado às mesmas. Durante estas etapas foi-me pedido para ir lendo todos os protocolos Holon sobre venda de MNSRM em diversas condições clínicas. Os rastreios serviram para me familiarizar com as medições de parâmetros bioquímicos e antropométricos, bem como a alguns produtos como os suplementos nutricionais. A preparação de PIM's permitiu-me tocar nos medicamentos, ver os blisters e aprender muito sobre dosagens e posologias. Todas as etapas acima mencionadas tiveram um objetivo, que foi a minha preparação para numa etapa final poder atender os utentes da melhor forma.

15. Referências Bibliográficas

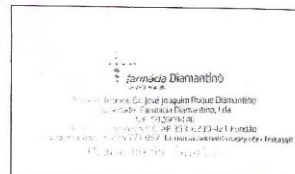
1. Portaria nº 31-A de 11 de Janeiro. Diário da República, Série I - N.º 7 - 11 de Janeiro de 2011.
2. Santos, H.J., Cunha, I.N., Coelho, P. V, *et al.* Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. 3ª Edição. Conselho Nacional da Qualidade. 2009.
3. Pita, J. R. (1993), *Farmácia e Medicamento: Noções gerais*, Minerva, Coimbra.
4. Decreto-Lei n.º171/2012, de 1 de agosto de 2012. Diário da República, 1.ª Série
5. Decreto-Lei nº 307/2007, Regime jurídico das farmácias de oficina, INFARMED, (de 31 de Agosto de 2007).
6. <http://www.grupo-holon.pt/pt/public/home>, consultado a: 28/08/2014
7. Circular Informativa N.º 025/CD/8.1.6 - Alteração das margens máximas de comercialização. INFARMED. 2014
8. Decreto-Lei n.º 19/2014, de 5 de fevereiro. Diário da República, 1.ª Série.
9. Circular Informativa N.º 035/CD/8.1.7 - Recolha voluntária dos medicamentos Niquitin Menta, 1,5 mg e 4 mg, comprimidos para chupar - Aditamento à Circular n.º 027/CD/8.1.7. INFARMED. 2014
10. Decreto-Lei nº 288/2001 (2001), Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, Diário da República, série I-A, 261 - 11 de Novembro de 2001
11. Ordem dos Farmacêuticos, “Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos”
12. Portaria nº 46/2012 de 13 de Fevereiro. Diário da República, 1ª série – Nº 31 – 13 de fevereiro de 2012.
13. Portaria nº 137-A/2012. Diário da República, 1ª série – Nº 92 - 11 de Maio de 2012
14. Portaria nº 198/2011 de 18 de Maio. Diário da República, 1ª série – Nº 96 – 18 de Maio de 2011.
15. Marques FB. Automedicação e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica - Boletim do CIM. Revista da Ordem dos Farmacêuticos. 2012;102:1-2.
16. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. Diário da República, 2.ª Série.
17. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Diário da República, 1.ª Série.
18. Decreto-Lei nº 227/91, Diário da República, 1ª série-A, 138, (de 19 de Junho de 1991), pp. 3178-3181.
19. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Diário da República, 1.ª Série.

20. Decreto-Lei n.º 148/2008, Diário da República, 1.ª série, 145, (de 29 de Julho de 2008), pp. 5048-5095.
21. Decreto-Lei n.º 95/2004, Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados, INFARMED, (de 22 de Abril de 2004)
22. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Diário da República, 1.ª Série-B
23. Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro. Diário da República, 2.ª Série.
24. Protocolos de medições cedidos pela Farmácia Diamantino

Anexo I - Ficha de preparação de uma solução de ácido bórico à saturação

Folheto Informativo

Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1.)



Este folheto fornece-lhe informação útil sobre o medicamento. Leia-o cuidadosamente e se tiver alguma dúvida não hesite em consultar o seu farmacêutico.

Composição:

100 ml de solução contém 4 g de ácido bórico.
Contém álcool a 70% (V/V).

Uso(s) Terapêutico(s):

A Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1.) está indicada para o tratamento tópico de otites externas, podendo também usar-se, em certos casos, nas otites médias crónicas e no ouvido já operado.

Modo de administração e posologia habitual:

Antes da aplicação, aquecer a solução entre as mãos durante alguns minutos. Inclinara cabeça do doente para o lado contrário ao do ouvido afectado e aplicar 3 a 6 gotas da solução directamente no canal do ouvido, mantendo a posição durante cerca de 5 minutos. O tratamento deve ser repetido cada duas ou três horas, durante 7 a 10 dias.

Precauções e contra-indicações:

A Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1.) não deve ser aplicada em indivíduos com hipersensibilidade conhecida ao ácido bórico, nem quando existirem feridas abertas na pele que reveste o canal auditivo externo ou quando o tímpano se encontrar perfurado. A sua utilização está contra-indicada em crianças com menos de 3 anos.

Sintomas de intoxicação e respectivo tratamento:

A Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1.) é, estritamente, de uso externo e destina-se, em exclusivo, a aplicação no canal auditivo externo, devendo observar-se com rigor as precauções e contra-indicações estabelecidas. A toxicidade associada à aplicação de ácido bórico no ouvido, nas doses indicadas, não é comum. Pelo contrário, a aplicação de preparações com ácido bórico em zonas extensas da pele, em especial se estiver lesada, ou nas mucosas é altamente desaconselhada, principalmente em crianças, já que pode originar toxicidade devida a absorção do ácido bórico. De igual modo, a ingestão de soluções de ácido bórico está totalmente vedada, em qualquer situação, já que pode desencadear uma intoxicação grave. Nos casos de ingestão accidental de soluções de ácido bórico ou de absorção de ácido bórico através da pele ou das mucosas poderão surgir sintomas graves de toxicidade, que, inicialmente, incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal forte, erupções cutâneas e sinais de estimulação do sistema nervoso central seguidos de depressão. Caso a toxicidade seja devida a ingestão deve estimular-se, de imediato, o vômito. No caso de absorção de ácido bórico através da pele ou das mucosas deve remover-se por lavagem qualquer vestígio da solução. Em qualquer das situações o doente intoxicado deverá ser rapidamente encaminhado para o hospital mais próximo, fazendo-se acompanhar pela embalagem da solução.

Prazo de utilização:

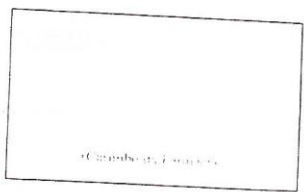
2 meses após a data de preparação.

Condições de conservação:

Conservar a solução à temperatura ambiente no frasco bem fechado.

FGP 2001

Data de elaboração deste folheto: Julho de 2001



Ficha de Preparação

Medicamentos usados em Dermatologia		
A.	II.	I.

Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1)

Forma farmacêutica: solução

Data de preparação: 13/03/14

Número do lote: 924

Quantidade a preparar: 100 ml

Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Farma-copeia	Quantidade para 100 g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Ácido bórico	0021036 11A	alente	0416	5,0 g	5g	5g	ad	ad
Álcool a 70 % (V/V)	1300113	holon	12/18	q.b.p. 100 ml	100ml	100ml	ad	ad

Preparação

	Rubrica do operador
1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.	ad
2. Colocar em proveta rolhada uma quantidade de álcool a 70 % (V/V) correspondente a de cerca de 3/4 da quantidade total de solução a preparar.	ad
3. Pesar o ácido bórico, e adicionar, aos poucos, ao álcool a 70% (V/V), agitando fortemente durante 20 segundos, após cada adição.	ad
4. Após adição de todo o ácido bórico, completar o volume com álcool a 70 % (V/V) e agitar durante 20 segundos.	ad
5. Deixar a proveta em repouso durante 1 hora, agitando-a, durante 20 segundos, de 15 em 15 minutos. Início: 16:55 Final: 17:55	ad
6. Filtrar a solução obtida em 5.	ad
7. Lavar o material utilizado.	ad
8. Secar o material.	ad

Rubrica do Diretor Técnico	Data
ad	14/3/2014

A.I.I.

Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação

Embalagem

1. Embalar a solução em frasco de vidro âmbar, tipo III (FPVI).

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
TRASE COMTA 6000 30ml		PLURAL

Capacidade do recipiente: 30ml

Operador: [assinatura]

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia Identificação do Director-Técnico Endereço e telefone da Farmácia	Identificação do Médico prescriptor Identificação do Doente
SOLUÇÃO ALCOÓLICA DE ÁCIDO BÓRICO À SATURAÇÃO (FGP A.I.I.1.)	
FARMACIA DIAMANTINO Dr. José Joaquim Restre Diamantino RUA DOS TRES LAGARES, 16 6230-421 FUND O	
100 ml de solução (Quantidade disp) Contém iodeto de etílico Medicamento par Uso externo Não ingerir	Medico: <u>[assinatura]</u> Tel: 279771055 Utente: <u>[assinatura]</u> Sol Alcoolica de Ac Bórico à Saturação 5 g q.b p 100 mL tura ambiente no
Lote N8924 Em emb fechada	Preparado em: 14-03-14 Válido até: 14-04-14 Aplicação auricular
€22.27 ce das crianças	
MANTER FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS	
rador: <u>[assinatura]</u>	

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
1. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS 1.1. Aspecto Verificar conformidade com a especificação	Solução límpida e transparente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<u>[assinatura]</u>

Rubricado Director Técnico <u>[assinatura]</u>	Data 14/3/2014
---------------------------------------------------	-------------------

A.II.1.

Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:								
matérias-primas:	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	preço da matéria-prima utilizada na preparação	
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço				
Ácido bórico	30g	0,45	1g	0,015	X 5,0	X 2,2	= 0,185	
Álcool a 70% (V/V)	250 mL	0,46	1 mL	0,00184	X 100	X 1,6	= 0,2944	
					X	X	=	
					X	X	=	
					X	X	=	
subtotal A								0,4594

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:		
forma farmacéutica preparada	quantidade	valor
Solução	100 mL = 30 mL	4,74 x 3
subtotal B		14,22

MATERIAL DE EMBALAGEM:			
materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
Frasco cento-gotas	1,23	1	1,2
subtotal C			1,476

rótulo	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
subtotal D			

dispositivos auxiliares de administração	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
subtotal E			

subtotal F (C + D + E)		1,476
------------------------	--	-------

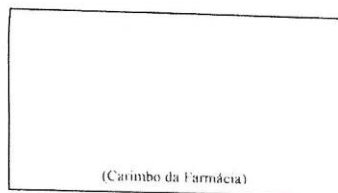
PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO: (A + B + F)		16,16 x 1,3
+ IVA		6% + 24,0086
TOTAL		22,27 €

Operador: Carla Supervisor: [assinatura]

Rubrica do Director Técnico	Data
<u>[assinatura]</u>	14/4/13

FGP 2001

Anexo II - Ficha de preparação de uma pomada



Ficha de Preparação

Medicamento: Manipulada

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém _____ g (ml) de _____

Forma farmacêutica: Pomada

Data de preparação: 07/05/2014

Número do lote: 926

Quantidade a preparar: 100g

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Demavant pomada	C643816	gsk	08-2015	30g	30g	30g		
Ácido salicílico	RA5121970	CMD Chemicals		5g	5g	5g		
Uxelina	vs 12241	Alifon	06/2015	65g	65g	65g		

Preparação

Preparação	Rubrica do Operador
1. Verificam o estado de limpeza do material a utilizar	
2. Pesa 5g de ácido salicílico	
3. Pesa 65g de uxelina sólida	
4. Descendiciona 30g de demavant pomada	
5. Com a auxílio do injetor procedem a incorporação dos 3 constituintes da fórmula até obter uma pomada homogênea	
6. Accondiciona	

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Demowab pomado	30g	3,46			x 1	x	= 3,46
Ácido salicílico	100g	2,27	1g	0,0227	x 5	x 2,2	= 0,2497
Vaselina	900g	6,38	1g	0,007	x 65	x 1,9	= 0,8645
					x	x	=
					x	x	=
subtotal A							4,57 €

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	forma farmacêutica	quantidade	F (€)	factor multiplicativo	valor
valor referente à quantidade base	Pomado	100	3	x 4,74	= 14,22
valor adicional				x	x
subtotal B					14,22 €

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor
Caixa	0,50	x 1	x 1,2	= 0,6 €
		x	x 1,2	=
		x	x 1,2	=
		x	x 1,2	=
subtotal C				

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

(A + B + C) x 1,3 = 19,39 x 1,3


+ IVA = 25,21

D = 26,72 €

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

dispositivo	preço unitário	quantidade	valor
E			

PREÇO FINAL: D + E

Operador:  Supervisor: _____

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Anexo III - Protocolo de medição dos parâmetros antropométricos

Visão geral dos testes CR 3000 RC | 1

PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS

<p>TÉCNICA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Para a medição do peso e dos outros parâmetros por bioimpedância (passagem corrente eléctrica no organismo), pedir ao utente que remova quaisquer objectos metálicos que tem no corpo, se descalçe e remova as peças de vestuário sem as quais se sinta confortável. • De seguida introduz-se a altura do utente na balança (se quisermos que ela nos indique outros parâmetros para além do peso). • Pedir ao utente para subir para a balança e esperar um pouco. • Se quiser medir o índice de massa gorda, dar ao utente o respectivo medidor e pedir-lhe para o segurar “como se fosse um volante” com os braços esticados. • Verificar os dados fornecidos pela balança • Para medir o perímetro de cintura, pedir ao utente que exponha a região abdominal • Medir o perímetro abdominal na zona do umbigo. • Medir o perímetro da anca (sínfise púbica).
<p>VALORES NORMAIS</p>	<p>Valores de IMC:</p> <p><18- Abaixo peso 18.5 - 24.9 Zona Ideal 25 - 29.9 Excesso de Peso 30 - 34.9 Obesidade grau 1 35 - 34.9 Obesidade grau 2 >40 - Obesidade mórbida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relação cintura/anca (medida da cintura da anca), é bom quando: Homens <0.9 Mulheres <0.8 • % Gordura Homens Até 29 anos A partir dos 30 anos 14-20% 17-23% Mulheres Até 29 anos A partir dos 30 anos 17-23% 20-27%
<p>QUANDO PROPOR AS MEDIÇÕES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pode propor-se medições regulares como controlo em utentes que tomem fármacos que alterem o peso como: • Aumento: Paroxetina, Ácido Valpróico, Fluoxetina, mirtazapina, olanzapina, prednisona, clorpromazina, amitriptilina, pseudoefedrina, clorpropramida, insulina, pílulas. • Diminuição: metformina, valium, tramadol, fenoprofeno, indometacina, bupropion, reboxetina, reboxetina. • Em doentes com insuficiência cardíaca congestiva que tomem fármacos que provocam retenção de líquidos como metilprednisona e cortisona.

FACTORES INTERFERENTES NO RESULTADO	<p>Podem interferir nos resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se o utente comeu muito antes de se pesar • Se o utente não está descalço na balança e se não se encontra quieto • Na medição da altura, se o utente não tem uma postura correcta e direita
INTERPRETAÇÃO RESULTADO	<p>Tentar sempre encaminhar o utente para a consulta de nutrição.</p> <p>Aconselhar o doente a adotar uma dieta saudável, evitar bebidas alcoólicas e praticar exercício físico. Ingerir sempre 1,5L de água por dia e fazer várias refeições por dia, nunca estar mais de 3h sem comer.</p> <p>Medicamentos para a diminuição de peso apenas são aconselhados para IMC superior a 30 em casos normais ou superior a 27 em doentes com risco cardiovascular. O mais indicado é o Alli.</p> <p>Podem ser fornecidos ao doente vários tipos de suplementos alimentares consoante as suas necessidades.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se tem problemas de retenção de líquidos, pode-se aconselhar por exemplo um Drenante Holon • Em casos de obstipação pode-se aconselhar por exemplo o Dulcolax ^{GLUCOMANANO} • Para pessoas que praticam exercício físico uma boa opção é o Holon/CLA que promove a diminuição da massa gorda • Pode aconselhar-se um Holondiet garcína + L-carnitina + crómio para a eliminação de gorduras e diminuição do apetite • Para a diminuição do apetite também se pode indicar Holondiet Glucomanano • Para regular o transito intestinal pode recomendar-se o Psyllium