



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Desenvolvimento de uma solução
autoemulsionante de fenitoína para administração
oral**
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação**

Isabel Sofia Lourenço Moreira

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

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

Covilhã, outubro de 2015

“Have the courage to follow your heart and intuition. They somehow know what you truly want to become.”

Steve Jobs (1955 - 2011)

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Gilberto Alves que, pela complicada agenda que possuí, despendeu tempo para abraçar este trabalho de investigação e se dedicar para que este chegasse a bom porto. Agradeço especialmente toda a disponibilidade cedida.

À minha coorientadora, Professora Doutora Adriana Santos, por toda a entrega, paciência, empenho e apoio prestados, dando-me as bases necessárias para a execução deste trabalho de investigação. Um obrigado por se ter mostrado incansável.

Ao Mestre e amigo Daniel Antunes Viegas, que me acompanhou durante a elaboração deste projeto e o viu crescer, um sincero obrigado por todos os conhecimentos partilhados, assim como por toda a força, motivação, amizade, incentivo e tempo despendido.

À Doutora Olívia Magalhães Silveira, Doutora Melanie Magalhães Silveira e restante equipa da farmácia Silveira pelo carinho, compreensão, conhecimentos transmitidos e, principalmente, por terem contribuído para a minha evolução nesta fase da minha vida.

Aos meus verdadeiros amigos que, embora não sejam muitos, valem por um milhão e dão-me a força necessária para atravessar todos os obstáculos. Devo destacar principalmente a Patrícia que, ao longo destes 5 anos, me apoiou incondicionalmente e fez com que este percurso fosse muito mais leve; e o Zé pelos 13 anos de amizade e pelo grande suporte que é na minha vida.

Aos meus pais, que sempre acreditaram em mim e me incentivaram a perseguir os meus sonhos. Um muito obrigado por todos os esforços que fizeram, e fazem, para ver a vossa menina feliz.

Por último, à minha família, em especial à Ana, a irmã que nunca tive, aos meus tios Armando e Bernardina, à minha avó Isménia e primos Luísa, Paulo, Inês e Maria por estarem sempre do meu lado, e que, em conjunto com os meus pais, constituem o motor de impulsão em tudo o que faço. Obrigada por me fazerem sentir tão amada.

Resumo

O presente relatório encontra-se dividido em duas partes, a primeira referente ao trabalho de investigação laboratorial e a segunda relativa ao estágio em farmácia comunitária.

O primeiro capítulo relata, mais concretamente, o desenvolvimento de uma solução lipídica pré-concentrada de fenitoína, com capacidade autoemulsionante, como proposta de forma farmacêutica manipulada para administração oral. Uma formulação deste tipo apresenta especial interesse em situações clínicas onde o ajuste de doses ou problemas de deglutição são uma realidade, principalmente em idosos e crianças. De uma forma geral, a base desta formulação manipulada poderá aplicar-se a outros fármacos que apresentem baixa biodisponibilidade e/ou baixa solubilidade. Ao longo do trabalho foram exploradas as características da formulação desenvolvida, assim como a sua estabilidade ao longo do tempo.

No segundo capítulo encontram-se descritas as tarefas desempenhadas, bem como as experiências vivenciadas ao longo do estágio em farmácia comunitária. Este foi realizado na Farmácia Silveira localizada no concelho de Fânzeres (Gondomar, Porto), entre os dias 26 de janeiro e 12 de junho de 2015, com a duração de 20 semanas.

Palavras-chave

Sistemas autoemulsionantes de entrega de fármacos, solução lipídica, fenitoína, manipulados, farmácia comunitária

Abstract

The present report is divided in two chapters, the first one related to the professional experience in the area of research and the second one associated to the community pharmacy internship.

The first chapter addresses, more specifically, the development of a phenytoin pre-concentrated lipidic solution with self-emulsifying properties as compounded medicine for oral administration. This type of formulation is of great interest in clinical cases where problems such as dosage adjustment and swallowing problems are present; which are common features in children and elderly. Generally, this formulation is useful when applied to drugs with low solubility and/or poor bioavailability. Moreover, the characteristics of the developed formulation, as well as its stability over time were explored throughout the study.

In the second and last chapter, the activities developed and the professional experience gained during the community pharmacy internship are described. This internship took place in Farmácia Silveira located in Fânzeres (Gondomar, Porto), between January 26th and June 12th, 20 weeks in total.

Keywords

Self-emulsifying drug delivery systems, lipidic solution, phenytoin, compounded medicine, community pharmacy

Índice

Capítulo I - Desenvolvimento de uma solução autoemulsionante de fenitoína para administração oral

1. Introdução	1
1.1. Sistemas autoemulsionantes de entrega de fármacos	3
1.1.1. Classificação das emulsões	3
1.1.2. Aplicações e limitações das emulsões	4
1.1.3. Componentes de um SEDDS	6
1.1.3.1. Óleos	6
1.1.3.2. Tensioativos	6
1.1.3.3. Co-solventes	7
1.1.4. Propriedades físico-químicas	7
2. Objetivos	9
3. Materiais e Métodos	10
3.1. Produtos químicos	10
3.2. Preparação da formulação	10
3.3. Características organoléticas	11
3.4. Capacidade de autoemulsificação e medição de pH	12
3.5. Determinação do tamanho de gotícula, índice de polidispersão e potencial zeta	12
3.6. Medição da viscosidade	12
3.7. Ensaio de estabilidade	12
3.7.1. Preparação de amostras para quantificação por HPLC	13
3.7.2. Condições cromatográficas	13
3.8. Análise estatística	13
4. Resultados e discussão	14
4.1. Escolha da formulação	14
4.2. Estudo de estabilidade	17
4.2.1. Características organoléticas	18
4.2.2. Quantificação de substância ativa	18
4.2.3. pH	19
4.2.4. Tamanho de gotícula e IPD	19
4.2.5. Viscosidade	20
5. Conclusão	22
6. Bibliografia	23

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução	26
2. Organização da Farmácia Silveira	26
2.1. Localização e caracterização da Farmácia Silveira	26
2.2. Espaço físico	26
2.2.1. Espaço exterior	26
2.2.2. Espaço interior	27
2.3. Recursos humanos	28
2.4. Informação e documentação científica	28
3. Medicamentos e outros produtos de saúde	29
4. Aprovisionamento e armazenamento	30
4.1. Aquisição de produtos	30
4.2. Receção e verificação de encomendas	31
4.3. Armazenamento	32
5. Controlo de <i>stock</i> e produtos de validade	33
6. Conferência de receituário	34
7. Atendimento	35
7.1. Interação farmacêutico-utente-medicamento	36
7.2. Dispensa de medicamentos	36
7.3. Regimes de comparticipação	37
7.4. Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes	38
7.5. Automedicação	38
7.6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	39
8. Outros cuidados de saúde prestados pela Farmácia Silveira	42
9. Preparação de medicamentos	42
10. Valormed	43
11. Contabilidade e gestão	44
12. Conclusão	45
13. Bibliografia	46

Lista de Figuras

Figura 1.1 - Ilustração dos tipos de emulsões simples (A/O e O/A) e múltiplas (A/O/A e O/A/O).

Figura 1.2 - Esquema representativo dos mecanismos de destabilização das emulsões.

Figura 1.3 - Gráficos com médias e desvio-padrão dos veículos ($n=3$) e formulações ($n=5$) de tamanhos de gotícula (I), índice de polidispersão (IPD) (II) e potencial zeta (III).

Figura 1.4 - Gráfico do teor de fenitoína ao longo de 3 meses nos lotes armazenados a diferentes temperaturas. Apenas demonstrou uma diferença significativa entre o 14º e o 92º dia (valor de $p < 0,05$) nos lotes armazenados a 4°C (ANOVA com teste multicomparativo de Tukey).

Figura 1.5 - Gráficos referentes ao tamanho de gotícula (I) e IPD (II) ao longo de 3 meses, de amostras preparadas a partir de lotes armazenados a diferentes temperaturas. Nos resultados do gráfico II registaram-se diferenças do tempo inicial para o 92º dia nos lotes armazenados a 4°C (valor de $p < 0,05$), 20°C e 40°C (valores de $p < 0,01$), segundo o teste de ANOVA com o teste multicomparativo de Tukey.

Figura 1.6 - Gráficos da viscosidade (I) e temperatura durante a medição (II) avaliada ao longo de 3 meses em lotes a armazenados a diferentes temperaturas. * $p < 0,05$ na diferença do 92º dia do lote armazenado a 40° C relativamente ao tempo inicial (ANOVA com pós-teste multicomparativo de Tukey).

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 - Características dos diferentes tipos de emulsão aquosa.

Tabela 1.2 - Perfil alvo da qualidade do produto.

Tabela 1.3 - Resumo da composição e suas percentagens mássicas (% m/m) das formulações originais (Referência) e desenvolvidas (Teste).

Tabela 1.4 - Características organolépticas dos veículos observadas à temperatura ambiente e imediatamente após preparação.

Tabela 1.5 - Resumo do comportamento da dispersão aquosa e seu aspeto resultante.

Tabela 1.6 - Resultados da medição de tamanhos de gotícula numa diluição de 25x da proporção inicialmente preparada de 1:9 (formulação:água).

Lista de Acrónimos

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
ANF	Associação Nacional de Farmácias
CNP	Código Nacional do Produto
CNPEM	Código Nacional para Prescrição Eletrônica de Medicamentos
DCI	Denominação Comum Internacional
DT	Diretora Técnica
EHL	Equilíbrio hidrofílico-hidrofóbico
FS	Farmácia Silveira
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>)
IPD	Índice de polidispersão
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PEG	Poli(etil)enoglicol
PG	Propil(en)oglicol
P.V.F	Preço de Venda à Farmácia
P.V.P	Preço de Venda ao Público
RAMs	Reações Adversas Medicamentosas
SEDDS	<i>Self-emulsifying drug delivery systems</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TCL	Triglicéridos de cadeia longa
TCM	Triglicéridos de cadeia média
TGI	Trato gastrointestinal
UHPLC	Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência (<i>Ultra-High Performance Liquid Chromatography</i>)

Capítulo I - Desenvolvimento de uma solução autoemulsionante de fenitoína para administração oral

1. Introdução

A Indústria Farmacêutica começou a desenvolver-se em Portugal na última década do século XIX, revolucionando a Farmácia Comunitária (1). Os medicamentos produzidos nas farmácias passaram a ser produzidos em larga escala pela Indústria, limitando o papel do farmacêutico na Farmácia Comunitária, principalmente, ao aconselhamento e dispensa de medicamentos. Atualmente, a Indústria é responsável por garantir a qualidade, segurança e eficácia, bem como desenvolver novos tratamentos para as mais diversas patologias; no entanto, como se trata de um setor extensamente legislado, este processo torna-se dispendioso. Desta forma, a aposta da Indústria Farmacêutica passa pelo desenvolvimento de medicamentos que possam conceder retorno financeiro, ou seja, tenham como alvo a maior parte da população e as patologias mais comuns. Assim, existem lacunas relativamente a tratamentos de doenças raras, os chamados medicamentos órfãos, e a medicamentos para populações especiais (2). Neste contexto, a Farmácia Comunitária e Hospitalar assumem o dever de preencher estes nichos e facultar um tratamento adaptado a estas subpopulações.

A impossibilidade do doente deglutir formas farmacêuticas sólidas, bem como o ajuste da dose a administrar que, por vezes, é indispensável podem criar a necessidade de dispor de um medicamento na forma de preparações líquidas orais. Um manipulado é um medicamento preparado segundo uma fórmula magistral ou oficial que permite personalizar a terapêutica do doente, de acordo com parâmetros como o sexo, idade, diferenças no metabolismo, alergias, condições físicas e até mesmo patologias. Assim, é possível recorrer a um manipulado quando se pretende um ajuste de dose, uma alternativa galénica ou uma combinação de substâncias ativas para obtenção de um melhor resultado terapêutico (3). Deste modo, os medicamentos manipulados são fundamentais como demonstra a procura dos mesmos em áreas como a dermatologia, oncologia, pediatria e geriatria.

Um grande número de manipulados são formulados na forma de preparações líquidas orais. Estas podem ser soluções, suspensões e emulsões, e são largamente utilizadas em situações de difícil deglutição de formas sólidas unitárias e em pediatria. Estas formas farmacêuticas permitem uma fácil administração e um ajuste de dose mais flexível durante o tratamento (4). Particularmente, formulações na forma de solução possuem ainda a vantagem do fármaco se encontrar dissolvido, o que aumenta a velocidade de absorção e a resposta terapêutica,

minimizando a irritação da mucosa gástrica. As suspensões, por seu lado, tornam possível administrar fármacos com baixa solubilidade, pois estes estão dispersos num veículo, o que pode tornar o paladar, eventualmente desagradável, menos acentuado que aquele que o fármaco possa apresentar quando dissolvido. Por último, as emulsões acabam por combinar um pouco das vantagens das soluções e suspensões, uma vez que o fármaco se apresenta dissolvido numa das fases, ultrapassando problemas de solubilidade, absorção e até de sabor do fármaco dissolvido (5,6).

As preparações líquidas orais são geralmente preparadas nas formas tradicionais de soluções, suspensões, emulsões ou xaropes, enquanto a nível das especialidades farmacêuticas existe uma maior inovação. Neste sentido, atualmente em voga encontram-se os sistemas autoemulsionantes de entrega de fármacos, que surgem como alternativa para a administração de fármacos muito hidrofóbicos, com baixa absorção e biodisponibilidade, e elevada variabilidade intra e interindividual (7-9). Adicionalmente, tem sido reportado o seu interesse particularmente em fármacos classificados como classe II (alta permeabilidade e baixa solubilidade) e IV (baixa permeabilidade e solubilidade), segundo o sistema de classificação biofarmacêutica (9). Porém, tanto quanto nos é possível saber, não existem exemplos da utilização destes sistemas autoemulsionantes em preparações manipuladas.

Neste trabalho foi testada a hipótese de se desenvolver uma formulação líquida oral na forma de solução lipídica autoemulsionante, suficientemente simples e, como tal, vantajosa na preparação manipulada, quando comparada com as alternativas convencionais. Neste sentido, foi selecionado como fármaco modelo a fenitoína, existente no mercado Português para uso oral apenas como Hidantina® na forma de comprimidos revestidos na dosagem de 100 mg. Este trata-se de um medicamento indicado para o tratamento de epilepsia generalizada como crises tónico-clónicas (grande mal) e pequeno mal, assim como para o tratamento e profilaxia de arritmias (10,11). A dose para uma criança com menos de 4 anos pode iniciar-se por 1/3 de comprimido (30 mg) misturado com creme ou leite, duas vezes ao dia e, caso seja insuficiente, aumentar para 3 ou 4 tomas diárias (10). Para além da problemática de, nestes casos, ser difícil garantir a administração da dose correta em crianças com menos de 4 anos, também existem idosos e doentes com insuficiência renal e hepática que necessitam de um ajuste de doses (10). Isto deve-se ao facto de a fenitoína apresentar uma extensa ligação às proteínas plasmáticas e um elevado metabolismo hepático saturável, que se traduz numa farmacocinética não linear. Para além disso, a fenitoína também apresenta baixa solubilidade e, embora possa ter uma boa biodisponibilidade, manifesta um baixo índice terapêutico (12,13). Deste modo, devido à sua farmacocinética errática e por se tratar de um fármaco de classe II, a fenitoína foi utilizada como fármaco modelo neste trabalho de investigação.

Posto isto, a preparação de um medicamento manipulado na forma de solução oral na dosagem de cerca de 30 mg/g, com estabilidade física, química e microbiológica garantidas num período de pelo menos 30 dias, com biodisponibilidade reprodutível e semelhante ou

superior à dos comprimidos existentes, dispensado com um sistema de medição volumétrico adequado, seria uma forma de garantir a segurança e eficácia da terapêutica com fenitoína nestas situações.

Na restante secção introdutória é apresentada a forma farmacêutica *self-emulsifying drug delivery system* (SEDDS) no contexto das preparações líquidas orais.

1.1. Sistemas autoemulsionantes de entrega de fármacos

Conhecidos no mundo científico como SEDDS, estes sistemas de entrega de fármacos caracterizam-se por serem soluções lipídicas que, quando dispersas em água e moderadamente agitadas, formam emulsões espontaneamente. Estas são sistemas heterogêneos em que um líquido imiscível se encontra disperso noutra em forma de gotículas, por ação de um agente tensoativo ou de energia fornecida ao sistema. Desta forma, apresentam duas fases distintas: a fase contínua, também conhecida por dispersante ou externa; e a fase descontínua, também denominada de dispersa ou interna (5,6,14). A solução lipídica autoemulsionante inicial é tipicamente constituída por uma mistura de óleos, tensoativos e co-solventes (ou outros co-surfactantes) (15-17).

Estes sistemas têm despertado o interesse da comunidade científica, pois representam uma solução para a formulação de diversas moléculas potentes que, no entanto, se mostram pouco eficazes quando formulados nas formas farmacêuticas habituais. Muitas destas moléculas são altamente hidrofóbicas, o que dificulta a etapa de dissolução responsável pelo controlo da taxa de absorção no trato gastrointestinal (TGI), diminuindo em larga escala a biodisponibilidade destes fármacos (18-20). Deste modo, os SEDDS permitem a incorporação do fármaco numa solução lipídica que, após dispersão aquosa, ao entrar em contacto com o TGI emulsiona rapidamente, aumentando a solubilidade e a taxa de dissolução. Importa referir que os movimentos peristálticos do TGI desempenham um papel fundamental na agitação necessária para que emulsificação ocorra. A solução lipídica obtida protege ainda os fármacos, o que desencadeia um aumento da sua biodisponibilidade e uma maior resposta terapêutica (21-24).

Como estas preparações formam emulsões em dispersão aquosa no momento da administração (quer por dispersão num copo de água, quer por dispersão no conteúdo gástrico da solução lipídica veiculada numa cápsula mole), aborda-se de seguida com maior detalhe este tipo de preparações.

1.1.1. Classificação das emulsões

As emulsões simples podem ser de dois tipos: O/A, quando o óleo se apresenta disperso na fase aquosa; e A/O, quando a água se encontra dispersa no óleo. Para além destas, também podem ser produzidas emulsões múltiplas, onde gotículas de óleo estão dispersas em gotículas

de água e estas, por sua vez, dispersas em óleo (O/A/O) (5,6,25,26). O contrário também pode ocorrer, formando emulsões múltiplas de A/O/A, como se pode ver na Figura 1.1.

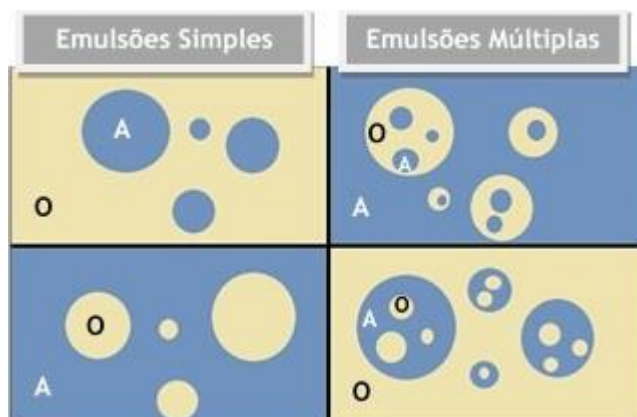


Figura 1.1 - Ilustração dos tipos de emulsões simples (A/O e O/A) e múltiplas (A/O/A e O/A/O).

Para além da classificação A/O e O/A, as emulsões podem ser classificadas quanto ao tamanho das gotículas em macroemulsões e nanoemulsões, estando as suas características resumidas na Tabela 1.1. No mundo científico, porém, ainda não existe uma distinção definida entre micro e nanoemulsões, relativamente ao seu tamanho, sendo esta feita maioritariamente através da sua estabilidade. As microemulsões são sistemas termodinamicamente estáveis que, em determinadas condições, têm semelhanças com as nanoemulsões, sendo muitas vezes confundidos estes dois tipos de sistemas. Anton e Vandamme (23) propuseram ainda outras formas práticas de as distinguir, como a ordem de mistura dos componentes e aspeto.

Tabela 1.1 - Características dos diferentes tipos de emulsão aquosa.

Tipo de emulsão	Tamanho das gotículas	Ordem de mistura dos componentes	Aspeto de formulação	Estabilidade	Ref.
Macroemulsão	0,1-100 μm	O tensoativo é, geralmente, misturado com a fase aquosa	Branças /opacas	Termodinamicamente instáveis	(14,17, 20,23,25,27-29)
Microemulsão	100 Å-100 nm	Ordem irrelevante	Translúcidas	Termodinamicamente estáveis	
Nanoemulsão	20-200 nm	O tensoativo é misturado com a fase oleosa em primeiro lugar	Translúcidas se diluídas, aspeto leitoso quando concentradas	Termodinamicamente instáveis, mas cineticamente estáveis	

1.1.2. Aplicações e limitações das emulsões

Estas preparações farmacêuticas podem ser administradas por via oral, intravenosa, intramuscular e por aplicação tópica (25), sendo que a escolha do tipo de emulsão recairá no tipo de administração pretendida. Considerando a administração oral, o tipo mais comum de

emulsão é O/A, de forma a evitar o paladar desagradável, podendo ainda conter, na fase aquosa, aromatizantes. As emulsões administradas por via intravenosa são exclusivamente do tipo O/A, ao passo que as intramusculares podem ser A/O que, formando depósitos, libertam o fármaco lentamente. Relativamente à administração cutânea, podem ser aplicados ambos os tipos de emulsões, embora para efeitos diferentes: o tipo O/A está mais indicado quando se pretende um efeito local de um fármaco hidrofílico ou hidratante; enquanto o tipo A/O é indicado quando se pretende um efeito oclusivo (6).

Embora tenham uma vasta aplicação e apresentem diversas vantagens, é um verdadeiro desafio manter a estabilidade das emulsões, visto não se tratarem de sistemas estáveis e de formação espontânea. Após a formação da emulsão, a energia interfacial aumenta, o que leva o sistema a procurar uma diminuição dessa energia. Como consequência, pode ocorrer a separação das fases imiscíveis (6). O processo de desestabilização das emulsões pode acontecer por diferentes mecanismos como está ilustrado na Figura 1.2: floculação, coalescência, formação de creme, sedimentação e efeito de Ostwald.

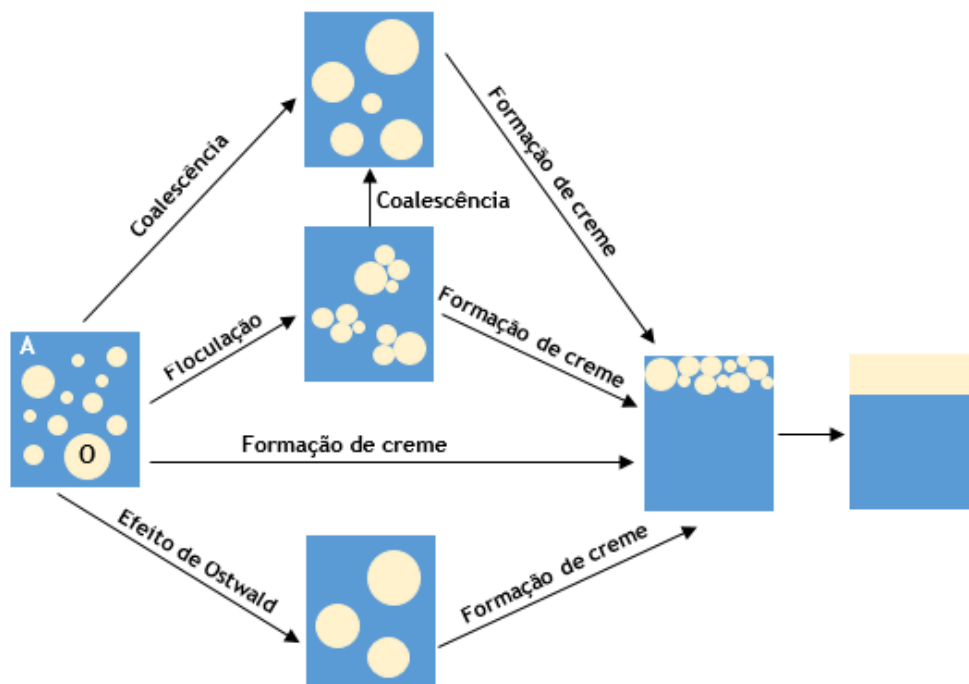


Figura 1.2 - Esquema representativo dos mecanismos de desestabilização das emulsões.

A floculação é o fenómeno mais comum juntamente com a coalescência. Caracteriza-se pela junção das gotículas da fase dispersa resultante das forças atrativas entre elas, diminuindo assim a energia do sistema. Este pode evoluir para efeito de coalescência, formação de creme ou sedimentação. Trata-se de um processo reversível (25).

A coalescência pode ou não resultar da floculação e caracteriza-se pela fusão das gotículas pequenas em gotículas maiores. Este fenómeno pode evoluir para a formação de creme ou

sedimentação e trata-se de um processo irreversível. A formação de creme, por seu lado, é o resultado final que evolui para a separação de fases propriamente dita. Caracteriza-se pela migração e junção de todas as gotículas da fase dispersa oleosa (rega geral menos densa) no topo da formulação. É um processo reversível, assim como a floculação e sedimentação. A sedimentação, muito semelhante ao fenómeno de formação de creme, ocorre devido à migração e junção das partículas não no topo, mas no fundo do frasco, quando a fase dispersa é mais densa que a dispersante. O efeito de Ostwald, também conhecido por envelhecimento ou amadurecimento de Ostwald, surge quando pequenas gotículas diminuem o seu tamanho em prol das gotículas maiores, que aumentam cada vez mais o seu tamanho. É um processo irreversível como a coalescência e pode evoluir para um processo de formação de creme ou sedimentação (25).

Os SEDDS são soluções que apenas dão origem a emulsões no momento da administração, por dispersão em água ou no conteúdo gástrico, minimizando assim estes fenómenos de desestabilização. As características das dispersões formadas dependem sim de uma seleção criteriosa dos seus componentes.

1.1.3. Componentes de um SEDDS

Para a formulação de um SEDDS é necessário conjugar os seus excipientes nas devidas proporções de forma a obter-se o resultado pretendido. Cada excipiente tem a sua função e utilidade específica.

1.1.3.1. Óleos

O papel dos óleos é solubilizar a maior quantidade de compostos hidrofóbicos possível ou facilitar a autoemulsão e aumentar a fração de fármaco transportado no sistema linfático. Neste sentido, estão envolvidos no aumento da solubilidade do fármaco nos fluidos gastrointestinais e na proteção deste contra a degradação química e enzimática. Entre os mais comuns encontramos os triglicéridos de origem natural ou sintética, que podem ser classificados como triglicéridos de cadeia longa (TCL) e triglicéridos de cadeia média (TCM) (14). Habitualmente, são usados os TCM saturados pois, devido à ausência de ligações duplas, conferem ao fármaco uma maior proteção contra a oxidação, assim como a preservação da pureza da formulação, para além de apresentarem uma maior solubilidade aquosa que os TCL (14,16,27). Para além disso, existem diferenças quanto ao local de transporte, sendo os TCL preferencialmente transportados através dos vasos linfáticos, enquanto os TCM são transportados diretamente através da veia porta (27).

1.1.3.2. Tensioativos

Os tensioativos caracterizam-se por serem compostos anfifílicos, existindo diferentes tipos: não iónicos, aniónicos, catiónicos e zwitteriónicos. Quando são empregues na preparação de soluções apresentam a capacidade de dissolver ou solubilizar grandes quantidades de fármacos hidrofóbicos. O seu papel na preparação de SEDDS ou em emulsões orais passa por

dispersar a solução/fase lipídica no meio aquoso. Desta forma, ajudam a formar e estabilizar a emulsão, bem como a promover a absorção por alteração da permeabilidade da membrana epitelial.

O facto de serem moléculas anfifílicas implica que tenham na sua constituição uma parte hidrofóbica e uma parte hidrofílica. A força que existe entre estes dois grupos difere entre os diversos tensoativos e resulta num equilíbrio a que se dá o nome de equilíbrio hidrofílico-hidrofóbico (EHL)(30). Segundo a escala de *Griffin*, os agentes emulsivos A/O encontram-se na gama de valores de 3 a 8 e os agentes emulsivos O/A entre 8 a 16 (5). Numa emulsão é importante ter em atenção a mistura dos diferentes tipos de tensoativos e os seus valores de EHL, assim como a proporção em que estes se encontram presentes (28,30). Não raras vezes, tensoativos lipofílicos e hidrofílicos são misturados para se obterem melhores resultados e emulsões muito mais estáveis (5).

A escolha do tensoativo a utilizar recai em grande parte na segurança do mesmo. Os mais recomendados são os não-iónicos com um EHL relativamente alto e os de origem natural, por se tratarem dos menos tóxicos e apresentarem bons resultados no que toca à emulsificação (14,24,27,28). Está também reportado que alguns tensoativos (por exemplo, *Cremophor*® e *Tween 80*®) poderão inibir a glicoproteína-P, que é responsável pelo efluxo de fármacos e constitui uma barreira funcional do organismo para múltiplas moléculas, podendo levar a uma diminuição do efeito terapêutico. Embora este facto se apresente como uma vantagem, não se tem a certeza que a quantidade de tensoativos presentes na formulação seja suficiente para gerar este efeito (27).

1.1.3.3. Co-solventes

Os co-solventes são responsáveis pela dissolução de grandes quantidades tanto de tensoativos hidrofílicos como de fármacos presentes na fase oleosa. A sua adição também ajuda a diminuir a concentração de tensoativos que deve ser usada, pois diminuem a tensão interfacial, bem como aumentam a fluidez da interface (28), pelo que surgem muitas vezes designados como “co-surfactantes”. Neste contexto, existem solventes orgânicos como o etanol, propilenoglicol (PG) e polietilenoglicol (PEG) que desempenham eficazmente esta função e que são largamente utilizados. Os álcoois e co-solventes voláteis possuem a desvantagem de evaporarem, o que pode levar a uma precipitação do fármaco (24).

1.1.4. Propriedades físico-químicas

Para entender melhor as características da formulação autoemulsionante e a sua dispersão aquosa recorre-se a diversos métodos de análise. Com essa finalidade, dispersa-se previamente a formulação e analisam-se parâmetros como diâmetro de gotícula, potencial zeta, viscosidade, índice de polidispersão (IPD) e pH.

O diâmetro de gotícula, assim como o IPD, são bons indicadores da estabilidade da emulsão, uma vez que quanto mais pequenas e mais dispersas estiverem as gotículas, maior será a estabilidade da formulação, apresentando menor tendência para flocular (14,27). No caso dos sistemas autoemulsionantes orais, o tamanho reduzido importa sobretudo por aumentarem a atividade de alguns agentes terapêuticos pelo aumento de área de superfície quando em fase dispersa, promovendo o aumento da biodisponibilidade (9).

O potencial zeta é um parâmetro indicador da estabilidade e da absorção a nível intestinal (9,11,14,27). Este parâmetro está relacionado com a carga que se gera à superfície da gotícula, o que influencia a capacidade de atração entre elas. Sempre que o seu valor tende, em módulo, para zero ocorre uma desestabilização do sistema e as gotículas floculam ou coalescem (14). Se a superfície das gotículas apresentar cargas positivas estas interagem mais facilmente com a mucosa do TGI que apresenta carga negativa, facilitando a absorção (9).

A viscosidade é um outro parâmetro importante, pois deve variar consoante a finalidade da preparação. Viscosidades maiores podem ser desejadas no caso de uma injeção intramuscular de forma a obter um fenómeno de *depot*, podendo, no entanto, ser desejadas viscosidades menores no caso de aplicação tópica e parenteral. Deve ter-se sempre em conta que a velocidade de dissolução de uma partícula diminui à medida que a viscosidade do meio aumenta (6,14). No que toca à formulação autoemulsionante propriamente dita, é de realçar ainda, que uma alteração na sua viscosidade ao longo do tempo poderá ser indicativa de uma modificação química ou física.

A determinação de pH, para além de fornecer informações quanto à estabilidade, também indica se a formulação é adequada para administração, uma vez que cada tipo de formulação e via de administração apresenta uma gama de valores de pH aceitáveis. A redução do seu valor ao longo do tempo pode ser indicativo da hidrólise de fosfolípidos e triglicéridos, o que suscita a desestabilização da preparação (14).

2. Objetivos

Os sistemas de entrega de fármacos autoemulsionantes são alvo de grande atenção devido a todas as vantagens descritas nas secções anteriores e têm sido feitos esforços no sentido de propor estes sistemas como futuras especialidades farmacêuticas.

O objetivo do presente trabalho de investigação foi desenvolver uma formulação manipulada líquida oral de fenitoína na forma de SEDD, passível de ser administrada a grupos populacionais especiais como crianças e idosos, assim como determinar a sua estabilidade.

Os objetivos específicos que foram estabelecidos em termos de atributos da formulação são apresentados e justificados na Tabela 1.2.

Tabela 1.2 - Perfil alvo da qualidade do produto.

Elementos ou atributos críticos	Alvo	Justificação
Fármaco	Fenitoína	Fármaco modelo (pouco solúvel e sem medicamentos adequados a uso pediátrico no mercado).
Forma farmacêutica	SEDDS	Formulação simples e fácil de preparar, de administração flexível, que ajuda contornar a dificuldade de absorção de fármacos pouco solúveis. Sendo anidra é mais facilmente garantida a estabilidade química e microbiológica.
Via de administração	Oral	Via de administração de eleição por ser cómoda e prática.
Dosagem	30 mg/g	Conseguir dissolver num grama pelo menos a dose mínima administrada em crianças abaixo dos 4 anos.
Tamanho médio da gotícula na dispersão aquosa	< 200 nm	Promover a libertação e absorção do fármaco.
Viscosidade/escoamento da formulação	< à do xarope (cerca de 180 cP)	Facilitar a dispensa das doses através de uma seringa doseadora.
Acondicionamento	Frasco de vidro âmbar tipo III	Minimizar a degradação de lípidos por ação de luz.
Estabilidade	≥ 30 dias	Garantir o tratamento por 30 dias com a dispensa de uma unidade/lote.

3. Materiais e métodos

3.1. Produtos químicos

O Imwitor® 948 foi gentilmente cedido pela CREMER OLEO GmbH & Co. KG (Witten, Alemanha). O óleo de soja, Miglyol 812, Tween® 80, Span® 80 e PG foram comprados à Acofarma (Terrasa, Espanha) cumprindo a especificação da farmacopeia europeia. O Kolliphor® RH 40 foi gentilmente cedido pela BASF (Ludwigshafen, Alemanha) e o Transcutol®, a fenitoína sódica e o padrão interno 10,11-dihidrocarbamazepina (>99 %) foram adquiridos à Sigma-Aldrich, Inc. (St. Louis, Missouri, Estados Unidos da América). O etanol a 99,9% foi obtido através da Manuel Vieira & Companhia (Irmão) Sucessores, Lda (Torres Vedras, Portugal). A fenitoína ácida era da Acros Organics (New Jersey, Estados Unidos da América), o metanol (grau de HPLC) e a trietilamina (grau de laboratório) da Fisher Scientific UK (Loughborough, Leicestershire, Reino Unido) e o fosfato monossódico da Panreac Química S.A.U. (Barcelona, Espanha). A água ultra pura foi obtida *in-house* através de um aparelho de água Milli-Q® da Millipore (Milford, Connecticut, Estados Unidos da América).

3.2. Preparação da formulação

As formulações desenvolvidas foram inspiradas no trabalho de Atef. e Belmonte (11) e na composição da especialidade farmacêutica *Sandimmun Neoral*. Os excipientes utilizados no seu desenvolvimento encontram-se descritos de forma mais detalhada na Tabela 1.3. A seleção dos mesmos foi realizada tendo por base as duas fontes referidas e alterados segundo três princípios: pertencerem ao mesmo grupo de excipientes, serem mais facilmente adquiridos pelas farmácias e possuírem o mínimo de toxicidade.

Tabela 1.3 - Resumo da composição e suas percentagens mássicas (% m/m) das formulações originais (Referência) e desenvolvidas (Teste).

Excipientes		Composição quantitativa (% m/m) ou qualitativa						
Classe	Nome	Referência	Teste	Referência	Teste			
		SEDDS II ⁽¹¹⁾	IFT 1	Sandimmun Neoral	IFT 2.1	IFT 2.2	IFT 2.3	
Óleos	TCL	Mono di e triglicéridos do óleo de milho	—	—	✓	—	—	—
		IMWITOR® 948	—	—	—	36	—	36
		Óleo de soja	—	—	—	—	36	—
	TCM	Labrafac™ CC/ Migliol 812 ¹	10	11	—	—	—	—
Tensioativos	Hidrofilicos	Labrasol®	16	—	—	—	—	—
		Oleo de rícino hidrogenado polioxilo 40/ Kolliphor® RH 40 ²	—	—	✓	42	42	43
		Tween® 80	—	24	—	—	—	—
	Hidrofóbicos	Lauroglycol™ FCC	20,1	—	—	—	—	—
		Span® 80	—	10	—	—	—	—
Co-solventes	Transcutol®	53,4	55	—	—	—	21	
	Etanol	—	—	✓	11	11	—	
	Propilenoglicol	—	—	✓	11	11	—	
Antioxidantes	Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,5	—	—	—	—	—	
	Vitamina E	—	—	✓	—	—	—	

¹ O Migliol 812 (usado na formula teste IFT 1) é o mesmo tipo de produto de referência Labrafac™ CC (um triglicérido dos ácidos gordos cáprico e caprílico) mas tem uma origem diferente. ² O Sandimmun Neoral indica a designação da USP apenas. Kolliphor RH 40 é a designação comercial do produto usado. BHT, do inglês, *Butylated Hydroxytoluene*; TCM, triglicéridos de cadeia média; TCL, triglicéridos de cadeia longa.

Os veículos foram preparados misturando os excipientes do mais viscoso para o menos viscoso, seguido de agitação magnética até obtenção de uma mistura homogênea. Posteriormente, os veículos obtidos foram sujeitos a uma análise das características organoléticas e da capacidade de autoemulsionar, e à determinação do tamanho de gotícula e IPD.

Nas formulações com substância ativa, a fenitoína foi primeiramente adicionada aos poucos nos respectivos co-solventes, intercalando com a agitação magnética até completa dissolução. Seguidamente, foram adicionados os restantes excipientes conforme a preparação dos veículos.

3.3. Características organoléticas

A cor e cheiro foram verificadas por observação direta. O aspeto (opacidade ou transparência e homogeneidade) foi avaliado analisando a formulação contra a luz natural. A fluidez foi avaliada de forma subjetiva, apenas observando a facilidade com que a mistura fluía quando

se invertia o frasco, embora se fizesse também a avaliação da viscosidade (secção 4.2. Estudos de estabilidade).

3.4. Capacidade de autoemulsificação e medição de pH

A capacidade das formulações se autoemulsionarem foi avaliada dispersando 2 g da formulação branca em água, numa proporção formulação:água de 1:9. Aplicou-se uma ligeira agitação de 20 segundos com uma colher de metal e avaliaram-se os resultados. O objetivo foi reproduzir as mesmas condições de preparação aquando da toma que o doente fará em sua casa, avaliando-se, se com uma curta agitação, as formulações apresentavam o resultado pretendido. Para avaliação do pH após autoemulsificação, a formulação foi dispersa em água como descrito e usou-se um elétrico de pH acoplado a um medidor de pH (Metrohm 827 ph lab, Herisau, Suíça).

3.5. Determinação do tamanho de gotícula, índice de polidispersão e potencial zeta

Para a realização das determinações de tamanho de gotícula e IPD foram feitas sucessivas diluições de 1:20, 1:40 e 1:250 a partir de uma proporção inicial formulação:água de 1:9 formada. As amostras foram analisadas por espalhamento dinâmico da luz num *Zetasizer Nano ZS* da Malvern Instruments (Malvern, Worcestershire, Reino Unido), com o *Zetasizer software* versão 7.10, em cuvetes descartáveis.

O potencial zeta foi determinado no mesmo aparelho na diluição de 1:250 numa célula descartável de medição do potencial zeta. Todas as medições foram feitas a 25°C, assumindo, como parâmetros da fase dispersante, a viscosidade e índice de refração da água; e um índice de refração da fase dispersa de 1,474 calculado através de uma média ponderada dos índices de cada componente e respetivas proporções.

3.6. Medição da viscosidade

A viscosidade da formulação final foi medida como parte dos ensaios de estabilidade (Secção 3.6) num reómetro *Brookfield DV3T* (Middleborough, Massachusetts, Estados Unidos da América) com geometria cone-prato. Utilizaram-se 500 µL de amostra e o cone *CPA-40Z*, realizando as determinações a uma temperatura ambiente na gama dos 24-26°C. A velocidade utilizada foi de 150 rpm.

3.7. Ensaio de estabilidade

Após seleção da formulação mais promissora, prepararam-se três lotes a uma concentração de 30 mg/g de fenitoína e um veículo. Foram avaliadas as suas características organolépticas, assim como pH, tamanho de gotícula, IPD e viscosidade ao tempo zero. Os tamanhos e IPD nesta fase foram apenas avaliados nas proporções formulação:água de 1:9 e 1:250. Cada lote foi dividido pelas temperaturas de 4, 20 e 40°C. Ao 4º dia foram recolhidas amostras para

quantificação da fenitoína por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Todos os parâmetros acima referidos foram novamente avaliados ao 14º e 28º dias e ainda aos 3 meses.

3.7.1. Preparação de amostras para quantificação por HPLC

Para cada tempo de quantificação foi feita pelo menos uma reta de calibração ($n=1-2$). A preparação das amostras para a construção da mesma consistiu em adicionar 80 µL das soluções de fortificação com concentrações finais de 1, 3, 10, 20 e 30 µg/mL, 20 µL de padrão interno (2,5 µg/mL) e 880 µL de metanol a 20 mg da formulação branca (veículo) armazenada a 20°C. As amostras dos lotes de formulações com fenitoína e veículos a cada temperatura foram preparadas adicionando a 20 mg de cada um, 20 µL de padrão interno e 960 µL de metanol no caso dos lotes e apenas 980 µL de metanol nos brancos.

Após a execução dos passos anteriores, todas as amostras foram submetidas a vórtex e colocadas em gelo durante 15 minutos. Posteriormente, foram centrifugadas a 18400 g durante 15 minutos a 4°C e 20 µL de sobrenadante foram transferidos para novos microtubos. Por fim, adicionaram-se 780 µL de uma mistura de água/metanol (64:36, v/v) aos sobrenadantes e as amostras resultantes foram submetidas a vórtex e armazenadas a -20°C. No dia da análise, as amostras foram descongeladas, submetidas a uma centrifugação de 18400 g durante 15 minutos a 4°C e transferiram-se 100 µL de sobrenadante para *vials* de vidro antes de serem injetados no cromatógrafo.

3.7.2. Condições cromatográficas

A análise das amostras foi executada com recurso a um sistema de cromatografia líquida de ultra eficiência (UHPLC) (*1290 Infinity Binary LC System*) acoplado a um detetor de díodos (*1260 Infinity Diode Array Detector; G4212B*), e controlada através do *software ChemStation*, todos da Agilent Technologies (Santa Clara, Califórnia, Estados Unidos da América). A separação cromatográfica foi obtida em 16 minutos com a coluna de fase reversa LiChroCART® Purospher® STAR (C₁₈, 55 mm × 4 mm; tamanho de partícula 3 µm) da Merck KGaA (Darmstadt, Alemanha). A fase orgânica da fase móvel foi constituída por metanol e a fase aquosa por uma mistura de 10 mM de fosfato monossódico e 0,25% trietilamina (v/v) em água ultra pura, ajustada para um pH de 3,0. A mistura da fase aquosa com a fase orgânica (64:36, v/v) foi executada manualmente. Utilizou-se um fluxo de 1 mL/min, o volume de injeção foi de 20 µL e o comprimento de onda utilizado para a deteção foi de 215 nm tanto para a fenitoína como para o padrão interno.

3.8. Análise estatística

O significado estatístico das diferenças observadas foi avaliado através de uma análise de variância (ANOVA) com pós-testes multicomparativos de Tukey. Adicionalmente, o valor de p de 0,05 foi considerado como nível de significância na análise estatística

4. Resultados e discussão

4.1. Escolha da formulação

Foram preparados quatro veículos e, de forma a escolher o que apresentava maior potencial, avaliaram-se parâmetros como características organoléticas, capacidade de autoemulsificação, tamanho de gotícula e IPD.

As características organoléticas encontram-se resumidas na Tabela 1.4. Observou-se uma semelhança entre os veículos IFT2.1 e IFT2.3, principalmente após o armazenamento de um dia para outro a 4 °C. Estes apresentaram separação de fases e um aumento na viscosidade com a diminuição da temperatura, mantendo os restantes as mesmas características observadas do dia anterior. Embora não sejam características ideais, foram facilmente contornáveis colocando os veículos à temperatura ambiente, seguindo-se uma breve agitação. Foi, portanto, possível constatar que a solubilidade dos componentes destes dois veículos decresce com a diminuição da temperatura. No entanto, tendo em consideração o que foi referido anteriormente, o veículo que aparentou possuir melhores características foi o IFT1.1.

Tabela 1.4 - Características organoléticas dos veículos observadas à temperatura ambiente e imediatamente após preparação.

		IFT1.1	IFT2.1	IFT2.2	IFT2.3
Aspeto	Opacidade	Transparente	Transparente	Opaca	Transparente
	Homogeneidade	Homogénea	Homogénea após preparação	Homogénea	Homogénea após preparação
	Fluidez	Fluída	Fluída a temperatura ambiente	Viscosa	Fluída a temperatura ambiente
Odor		Odor a óleo			
Cor		Amarelada	Amarelada	Branca	Amarelada

A diluição dos veículos é fundamental para se perceber a capacidade de autoemulsificação que cada um possui, e, para os autores Atef e Belmonte (11), foi considerado um passo eliminatório. O comportamento após adição de água é indicativo de se ter atingido ou não a forma farmacêutica pretendida. Os veículos testados tiveram os seguintes comportamentos, como se pode observar na Tabela 1.5.

Tabela 1.5 - Resumo do comportamento da dispersão aquosa e seu aspeto resultante.

Veículos	Dispersão em água	Aspeto
IFT1.1	Instantânea	Leitoso
IFT2.1	Rápida	Leitoso
IFT2.2	Lenta e incompleta	Esbranquiçado com um depósito de gel gorduroso
IFT2.3	Intermédia	Leitoso

Novamente, a formulação teste que mostrou ser mais promissora correspondeu à IFT1.1. No entanto, as IFT2.1 e IFT2.3 mostraram atingir o objetivo principal de se obter uma solução autoemulsionante e, embora a IFT2.2 não apresentasse o comportamento pretendido, esta passou também para a fase seguinte de análise de tamanhos de gotícula e IPD, de forma a caracterizá-la após dispersão em água.

A análise de cumulantes efetuada pelo *software* de análise resulta num valor de tamanho médio de 3 medições sucessivas. Para além deste valor, a análise de distribuição revela a presença de subpopulações distintas com diferentes tamanhos médios e a sua proporção na amostra. Estes valores apresentam-se resumidos na Tabela 1.6. O tamanho da gotícula é importante para ajudar a determinar o tipo de emulsão que se forma, sendo também necessário avaliar a uniformidade da distribuição desses valores. Para tal, devem ser avaliados em conjunto os tamanhos de gotícula e respetivos valores de IPD. Estes últimos dão-nos indicação da dispersão dos diferentes tamanhos presentes na emulsão que contribuem para o tamanho médio da análise de cumulantes, sendo que valores superiores a 0,5 já são considerados elevados. O objetivo foi obter um veículo que produza uma emulsão o mais uniforme possível, com tamanhos de gotículas próximos, ou seja, baixos valores de IPD.

Tabela 1.6 - Resultados da medição de tamanhos de gotícula numa diluição de 25x da proporção inicialmente preparada de 1:9 (formulação: água).

	Análise de cumulantes		Análise de distribuição (intensidade)		
	Tamanho médio (nm)	Índice de polidispersão	Tamanho médio da população 1 (principal) (nm)	Tamanho médio da população 2 (nm)	Tamanho médio da população 3 (nm)
IFT1.1	140,3	0,197	170,3	---	---
IFT2.1	175,7	0,441	374,5	3115	---
IFT2.2*	3549	0,549	1560	3723	106,6
IFT2.3	200,3	0,490	215,2	2705	1595

*O aparelho indicou não se tratar de uma amostra estável e que estavam a ocorrer fenómenos de agregação.

Observando a Tabela 1.6, pode concluir-se que o veículo IFT1.1 foi o único a apresentar uma uniformidade de tamanhos, com apenas uma população de tamanho médio de 140,3 nm e um IPD relativamente baixo (0,197). O IFT2.1 embora apresentasse, na sua grande maioria, uma população com um tamanho máximo de 374,5 nm, ainda possuía uma população minoritária com um tamanho máximo de 3115 nm e um IPD de 0,441, ou seja, encontravam-se presentes gotículas de tamanho macro, o que contribuiu para um IPD elevado. Os IFT2.2 e IFT2.3 apresentaram ambas três populações e IPDs relativamente elevados, a diferença entre estes dois veículos está na população maioritária, sendo no IFT2.2 a de valor máximo 1560 nm e no IFT2.3 a de valor 215,2 nm. Assim, tal como esperado, o veículo que apresentou piores resultados foi o IFT2.2, que na sua maioria formou uma macroemulsão.

Após observação dos resultados, a escolha recaiu sobre o veículo IFT1.1 baseado no artigo de Atef e Belmonte que foi o que apresentou os resultados mais satisfatórios, embora tenha apresentado valores de tamanho de gotícula e potencial zeta bastante diferentes dos obtidos por estes autores (tamanho de 79,8 nm e potencial zeta de -49,5) (11). Para além de possuir os melhores resultados, este veículo seria também o preferido em relação à sua composição. Os veículos baseados na fórmula do *Sandimmun Neoral* possuem na sua constituição etanol e propilenoglicol que, embora se encontrem em muitas preparações para bebés e crianças, foram reportados efeitos sinérgicos negativos no sistema nervoso central com o uso de etanol e problemas a nível cardíaco, hepático, respiratório e efeitos tóxicos no sistema nervoso central com o uso de propilenoglicol em grandes quantidades em crianças (31). O veículo IFT1.1 possui em alternativa o Transcutol®, que se encontra em algumas formulações para crianças e cuja toxicidade neste grupo ainda não se encontra evidenciada.

Seguidamente, analisou-se a influência do tempo no tamanho da dispersão aquosa do veículo escolhido. As determinações foram realizadas logo no momento inicial da preparação da emulsão e três horas após uma proporção de 1:9 (formulação:água). Foi possível verificar que não houve alteração significativa do primeiro tempo (207,7 nm) para o último (204,6 nm), o que nos indica que a emulsão estabiliza rapidamente e mantém essa estabilidade ao longo do tempo. De notar que as dispersões com menos água são, provavelmente, ligeiramente mais viscosas que as diluídas, sendo a viscosidade contudo demasiado baixa para ser determinada experimentalmente com o equipamento disponível. Neste caso o algoritmo calcula tamanhos ligeiramente superiores pois as partículas movem-se mais lentamente. Tendo este fator em conta, considerou-se que não existiam diferenças substanciais entre a proporção formulação:água de 1:9 e sucessivas diluições. Podemos, com base no tamanho e na ausência de um efeito substancial da diluição, afirmar que a emulsão formada se trata de uma nanoemulsão. O último passo foi tentar incorporar o fármaco no veículo eleito. A fenitoína sódica não se dissolveu no co-solvente e de forma a contornar esta situação usou-se a fenitoína ácida. Com esta última foi possível atingir uma concentração final na preparação de 30 mg/g.

Mediram-se novamente os tamanhos de gotícula da formulação e veículo, assim como o potencial zeta de forma a verificar se ocorriam diferenças significativas na emulsão formada.

Como se pode constatar na Figura 1.3, não existiram diferenças entre os veículos e formulações no que respeita ao tamanho, IPD e potencial zeta, o que indica que a incorporação do fármaco não altera as propriedades da formulação. Valores de potencial zeta superiores a 30 mV (em módulo) contribuem para a estabilidade das emulsões (32), o que não se verifica neste caso, como se pode observar na Figura 1.3 III, em que os valores obtidos rondam os -16 mV. Este valor próximo da neutralidade faz sentido, uma vez que foram usados agentes tensioativos não iónicos. Quanto à inexistência de estabilização por repulsão elétrica, esta não é uma característica importante, uma vez que a forma farmacêutica se trata da solução lipídica e não da emulsão e, portanto, não existe o risco de ocorrer desestabilização no curto período da administração.

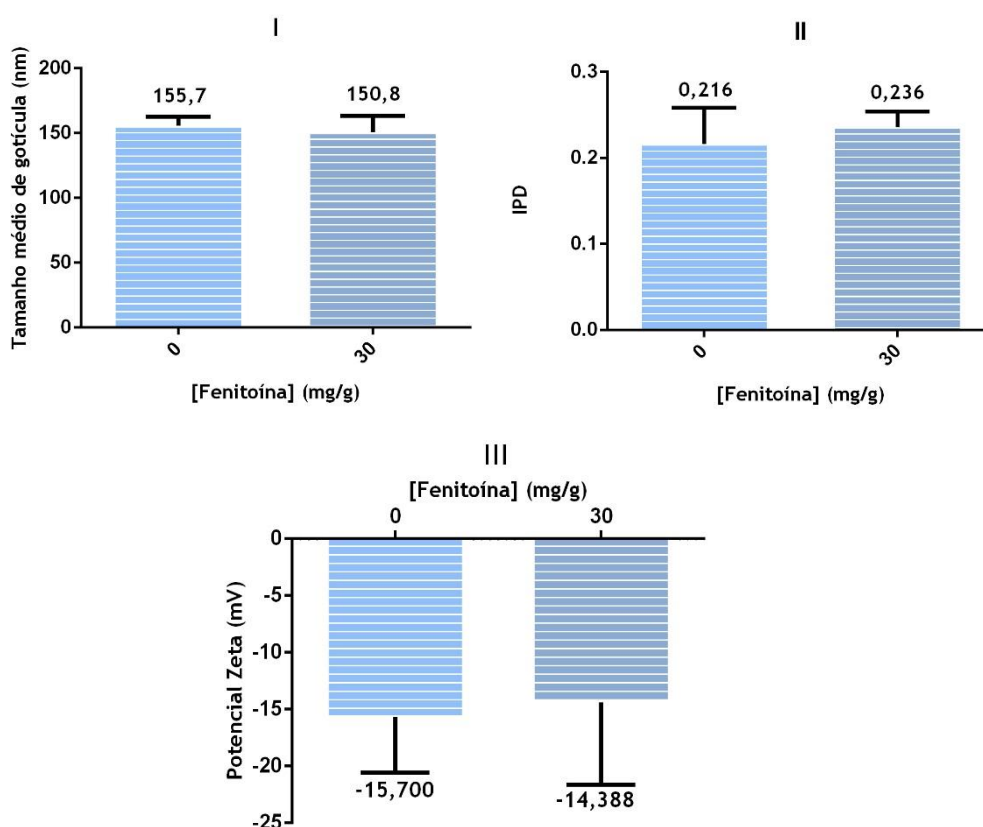


Figura 1.3 - Gráficos com médias e desvio-padrão dos veículos ($n=3$) e formulações ($n=5$) de tamanhos de gotícula (I), índice de polidispersão (IPD) (II) e potencial zeta (III).

4.2. Estudo de estabilidade

O estudo de estabilidade foi efetuado para cobrir um período de 3 meses, analisando-se ao longo deste tempo as características organolépticas e teor em substância ativa. De forma a complementar a informação de estabilidade, ainda se avaliaram tamanhos de gotícula na dispersão aquosa, IPD, pH e viscosidade.

4.2.1. Características organoléticas

As características organoléticas são a forma mais visível de se detetar alterações que possam estar a decorrer na formulação. A cor e o aspeto alterado em relação à formulação inicial, assim como o odor a ranço podem ser, neste caso, indicativos de oxidação lipídica. Ainda em relação ao aspeto pode ser detetado algum sedimento ou partículas em suspensão, o que pode denunciar a precipitação de fármaco.

Tendo o anteriormente referido em linha de conta, as formulações foram verificadas em cada tempo de estabilidade estipulado, não se verificando alterações em nenhum dos lotes e em nenhuma temperatura no decorrer dos três meses, permanecendo transparente, homogénea, fluída, com odor a óleo e uma cor amarelada. A manutenção das características organoléticas aqui comprovadas vai de encontro ao observado por Atef e Belmonte (11), que as avaliaram ao longo de três meses num estudo de estabilidade acelerado.

4.2.2. Quantificação de substância ativa

A quantificação de substância ativa é um bom indicador da estabilidade na medida em que nos informa se ocorreram fenómenos de precipitação ou degradação do fármaco presente na formulação.

Como se pode observar na Figura 1.4, a quantidade de substância ativa nas amostras sofreu oscilações entre o 4º e o 14º dia. Neste sentido, torna-se importante realçar o facto de os resultados obtidos ao 14º dia apresentarem maior desvio-padrão que os obtidos aos restantes pontos, o que evidencia que algo de anormal ocorreu na quantificação das amostras deste grupo. A análise estatística (ANOVA com pós-teste multicomparativo de *Tukey*) revelou apenas existir uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre o 14º e o 92º dia na média de lotes a 4°C. Tendo em conta a ausência de diferença entre o 4º e o 92º dia, é possível afirmar que a concentração de fenitoína se manteve ao longo do tempo nos lotes a diferentes temperaturas. A estabilidade em relação à quantidade em substância ativa também vai de encontro ao observado por Atef e Belmonte (11).

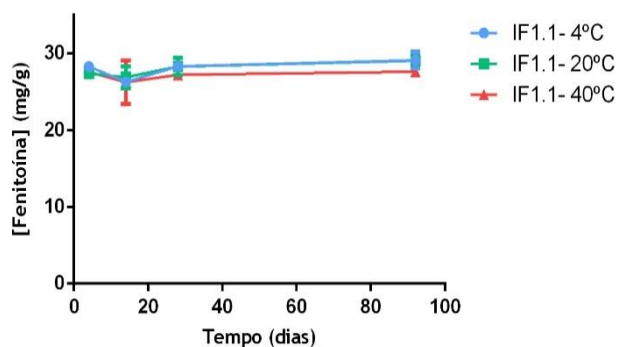


Figura 1.4 - Gráfico do teor de fenitoína ao longo de 3 meses nos lotes armazenados a diferentes temperaturas. Apenas demonstrou uma diferença significativa entre o 14º e o 92º dia (valor de $p < 0,05$) nos lotes armazenados a 4°C (ANOVA com teste multicomparativo de Tukey).

4.2.3. pH

Os valores de pH podem oscilar quando as formulações são armazenadas por longos períodos de tempo, em determinadas temperaturas. Assim, estes podem constituir um indicador da estabilidade da formulação. De forma mais específica, a ocorrência de hidrólise dos óleos desencadeia uma diminuição dos valores de pH e, é nesse sentido, que se avaliou este parâmetro.

No decorrer das medições foi notória a difícil estabilização dos seus valores, o que pode ser explicado pela falta de íões presentes na emulsão. Deste modo, o seu comportamento apresenta-se muito semelhante ao da água ultra pura e, por conseguinte, os valores de pH não devem ser considerados determinantes para a análise da estabilidade. Para além deste facto, a concentração de CO₂ também deve ser tida em conta, pois não foi controlada, o que interfere em grande medida nos resultados de pH e pode justificar o valor de 6,1 obtido inicialmente. Neste contexto, a agitação manual da dispersão aquosa das formulações, que potencia a incorporação de CO₂; bem como a água utilizada diariamente com níveis variáveis de CO₂ terão contribuído em larga margem para os valores de pH. Assim sendo, todos estes fatores permitem afirmar que a análise dos valores de pH é inconclusiva.

4.2.4. Tamanho de gotícula e IPD

Recorrendo aos gráficos I e II da Figura 1.5, podemos verificar que com o passar do tempo os tamanhos de gotícula tendem a ficar maiores, mas apresentam um IPD também superior, ou seja, ocorreu a formação de gotículas de vários tamanhos, deixando de ser uma emulsão tão uniforme. Mesmo apresentando esta tendência crescente, os valores médios do diâmetro das gotículas continuaram sem exceder os 200 nm, o que indicia características de uma nanoemulsão. Para além desta evidência no tamanho de gotícula, através da análise de variância (ANOVA) foi possível concluir que não existe um efeito da temperatura sobre os resultados obtidos, mas o efeito do tempo é extremamente significativo com um valor de $p = 0,0007$. De forma a verificar a diferença existente entre os valores do primeiro e último dia,

foi executado o teste multicomparativo de *Tukey*, o qual revelou não existirem diferenças significativas. Assim, é possível afirmar que a variação de tamanho de gotícula não foi considerável.

O IPD apresentou uma subida global no final do estudo. Segundo o teste da ANOVA, os resultados são afetados tanto pelo efeito do tempo (valor de $p < 0,0001$) como da temperatura (valores de $p = 0,0040$). O teste multicomparativo de *Tukey* foi novamente executado para avaliar se, para cada temperatura, existia uma diferença entre o tempo inicial e o final. Foi possível concluir que para a temperatura a 4°C houve uma diferença na média de valores na ordem dos 0,1 e a 20 e 40°C de 0,2.

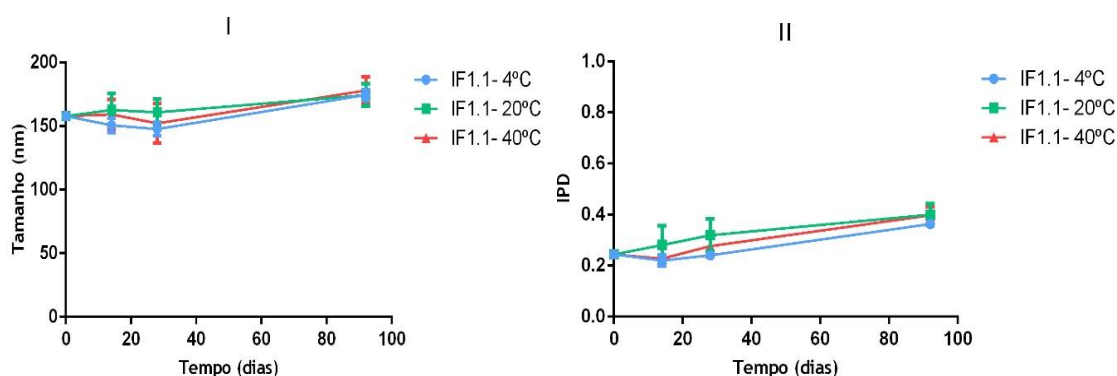


Figura 1.5 - Gráficos referentes ao tamanho de gotícula (I) e IPD (II) ao longo de 3 meses, de amostras preparadas a partir de lotes armazenados a diferentes temperaturas. Nos resultados do gráfico II registaram-se diferenças do tempo inicial para o 92º dia nos lotes armazenados a 4°C (valor de $p < 0,05$), 20°C e 40°C (valores de $p < 0,01$), segundo o teste de ANOVA com o teste multicomparativo de *Tukey*.

4.2.5. Viscosidade

A viscosidade das preparações armazenadas a diferentes temperaturas, não variou ao longo do tempo, exceto um aumento de 1,2 cP no último dia nos lotes armazenados a 40°C, quando comparado com o tempo inicial ($p < 0,05$, ANOVA com pós teste multicomparativo de *Tukey*) (Figura 1.6. I). Deste modo, pode ser concluído que os lotes armazenados às temperaturas de 4 e 20°C se mantiveram estáveis ao longo do tempo e que o mesmo não se verificou no último ponto para os lotes armazenados a 40°C. No entanto, é importante referir que o aumento da viscosidade inicial de 20,5 cP para uma viscosidade final da temperatura de armazenamento a 40°C de 21,7 cP, pode ser considerado aceitável. Contudo, seria igualmente relevante perceber o que esteve na origem desta subida, se foi devida a uma variabilidade na medição, perda de água adsorvida, ou se houve início de degradação dos lípidos presentes na formulação.

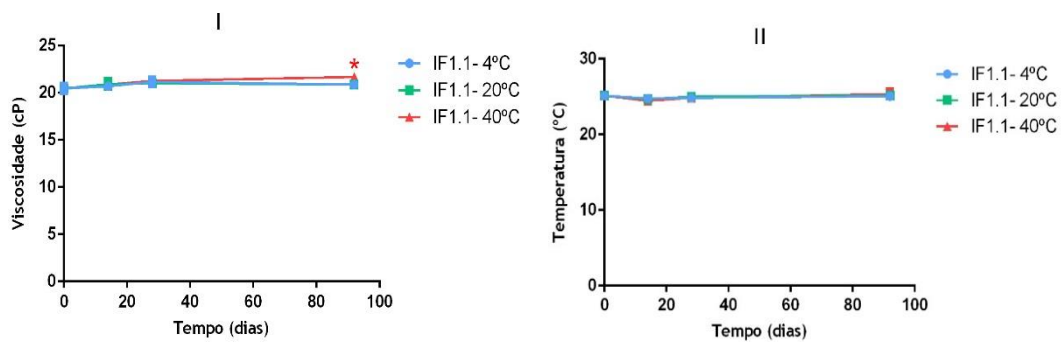


Figura 1.6 - Gráficos da viscosidade (I) e temperatura durante a medição (II) avaliada ao longo de 3 meses em lotes a armazenados a diferentes temperaturas. * $p < 0,05$ na diferença do 92º dia do lote armazenado a 40°C relativamente ao tempo inicial (ANOVA com pós-teste multicomparativo de Tukey).

5. Conclusão

No decorrer deste trabalho experimental foram testados quatro veículos fáceis de preparar, com recurso a excipientes seguros ou em proporções seguras para administração em crianças e de fácil acesso para as farmácias comunitárias. No entanto, apenas um destes conseguiu reunir as características ideais. A formulação escolhida, quando dispersa em água formou uma nanoemulsão relativamente uniforme, que apresentou uma viscosidade adequada, indo de encontro aos objetivos inicialmente propostos, o que a diferenciou das restantes formulações.

Adicionalmente, também se constatou que, no decorrer dos três meses do estudo de estabilidade, não se verificaram alterações nas características organolépticas e teor em substância ativa a qualquer das temperaturas, mesmo a 40°C (envelhecimento acelerado). O tamanho de gotícula após dispersão manteve-se inalterado e o pequeno aumento da viscosidade a 40°C aos 92 dias pode considerar-se aceitável. Em conjunto, estes resultados sugerem uma elevada estabilidade física e química da formulação escolhida ao longo deste período de tempo, o que nos permite concluir com segurança sobre o prazo de utilização. Como se trata de uma preparação líquida desprovida de água, também não existe preocupação com a estabilidade microbiológica. Por outro lado, nas preparações não aquosas são aceites prazos de utilização até 6 meses como recomendação geral (33). Para garantir a estabilidade, e segundo os dados recolhidos, a preparação deverá ser armazenada a uma temperatura inferior a 25°C, em frasco bem fechado, por um prazo de 92 dias. Deverá ainda ser recomendado que sejam usados instrumentos de medida bem secos na dispensa das doses.

Conclui-se assim que, a formulação desenvolvida no presente trabalho poderá ter interesse como futuro manipulado de fenitoína nas farmácias, ou o veículo ser usado para incorporar outros fármacos que apresentem baixa solubilidade aquosa. Contudo, no futuro, é de extrema importância avaliar o seu desempenho *in vivo* em modelos animais adequados, de forma a evidenciar o seu comportamento do ponto de vista farmacocinético. Para além destes estudos, seria também pertinente avaliar a aceitação do veículo, para se avaliar se é necessário aperfeiçoar a formulação relativamente a características organolépticas como o sabor e a aparência, de modo a aumentar a adesão à terapêutica, especialmente no caso das crianças.

6. Bibliografia

1. Gouveia AM. Ordem dos Farmacêuticos [Consultado em 16-02-2015]. O Farmacêutico Hospitalar. 2013. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1900
2. Apifarma [Consultado em 16-02-2015]. Disponível em: <http://www.apifarma.pt/apifarma/areas/saudehumana/Paginas/AlnovaçãomMedicamentos.aspx>
3. INFARMED. Medicamentos Manipulados [Consultado em 18-02-2015]. 2005. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MEDICAMENTOS_MANIPULADOS/manipulados.pdf
4. Pinto S, Barbosa CM. Medicamentos manipulados em pediatria: Estado actual e perspectivas futuras. *Arq Med.* 2008;22(2-3):75-84.
5. Prista LN, Alves AC, Morgado R, Lobo JS. *Tecnologia Farmacêutica*. 8ª Edição. Gulbenkian, editor. 2011.
6. Aulton ME. *Delineamento de Formas Farmacêuticas*. 2ª edição. Artmed, editor. 2005.
7. Gursoy RN, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomed Pharmacother.* 2004;58(3):173-82.
8. Singh B, Bandopadhyay S, Kapil R, Singh R. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS): formulation development, characterization and applications. *Ther Drug Carr Syst.* 2009;26(5):427-521.
9. Cherniakov I, Domb AJ, Hoffman A. Self-nano-emulsifying drug delivery systems: an update of the biopharmaceutical aspects. *Expert Opin Drug Deliv.* Informa UK, Ltd.; 2015;12(7):1121-33.
10. INFARMED. Resumo das Características do medicamento- Hidantina [Consultado em 18-02-2015]. 2010. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4245&tipo_doc=rcm
11. Atef E, Belmonte A a. Formulation and in vitro and in vivo characterization of a phenytoin self-emulsifying drug delivery system (SEDDS). *Eur J Pharm Sci.* 2008;35(4):257-63.
12. Richens A. Clinical pharmacokinetics of phenytoin. *Clin Pharmacokinet.* 1979;4(3):153-69.
13. Lemke TL, Williams DA. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 2009. 529-531 p.
14. Bruxel F, Laux M, Wild LB, Fraga M, Koester LS. Nanoemulsões como sistemas de libertação parenteral de fármacos. *Quim Nov.* 2012;35(9):1827-40.
15. Pouton CW. Formulation of self-emulsifying drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997;25:47-58.

16. Benson SP, Pleiss J. Molecular dynamics simulations of self-emulsifying drug-delivery systems (SEDDS): Influence of excipients on droplet nanostructure and drug localization. *Langmuir*. 2014;30(28):8471-80.
17. Shah NH, Carvajal MT, Patel CI, Infeld MH, Malick a. W. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolized glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs. *Int J Pharm*. 1994;106(1):15-23.
18. Shakeel F, Haq N, El-Badry M, Alanazi FK, Alsarra I a. Ultra fine super self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) enhanced solubility and dissolution of indomethacin. *J Mol Liq. Elsevier B.V.*; 2013;180:89-94.
19. Williams HD, Sassene P, Kleberg K, Bakala- N’Goma J-C. Toward the Establishment of Standardized In Vitro Tests for Lipid-Based Formulations, Part 1: Method Parameterization and Comparison of In Vitro Digestion Profiles Across a Range of Representative Formulations. *J Pharm Sci*. 2012;101:3360-80.
20. Niederquell A, Kuentz M. Proposal of stability categories for nano-dispersions obtained from pharmaceutical self-emulsifying formulations. *Int J Pharm*. 2013;446(1-2):70-80.
21. Nielsen FS, Gibault E, Ljusberg-Wahren H, Arleth L. Characterization of Prototype Self-Nanoemulsifying Formulations of Lipophilic Compounds. *Wiley Interisci*. 2007;96(4):876-92.
22. Wei L, Sun P, Nie S, Pan W. Preparation and evaluation of SEDDS and SMEDDS containing carvedilol. *Drug Dev Ind Pharm*. 2005;31(8):785-94.
23. Anton N, Vandamme TF. Nano-emulsions and micro-emulsions: Clarifications of the critical differences. *Pharm Res*. 2011;28(5):978-85.
24. Khan AW, Kotta S, Ansari SH, Sharma RK, Ali J. Potentials and challenges in self-nanoemulsifying drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(10):1305-17.
25. Bouyer E, Mekhloufi G, Rosilio V, Grossiord JL, Agnely F. Proteins, polysaccharides, and their complexes used as stabilizers for emulsions: Alternatives to synthetic surfactants in the pharmaceutical field? *Int J Pharm*. 2012;436(1-2):359-78.
26. Ghosh S. Formulation and Charecterisation of Multiple Emulsions With Various Additives. *Int J Res Pharm Biomed Sci*. 2011;2(2):751-9.
27. Gibaud S, Attivi D. Microemulsions for oral administration and their therapeutic applications. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(8):937-51.
28. Azeem A, Rizwan M, Ahmad FJ, Iqbal Z, Khar RK, Aqil M, et al. Nanoemulsion components screening and selection: a technical note. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(1):69-76.
29. Rocha-filho P, Maruno M, Oliveira B, Ds B, Vc G, Ta P, et al. Nanoscience & Technology : Open Access Nanoemulsions as a Vehicle for Drugs and Cosmetics. *Symbiosis*. 2014;1(1):1-5.
30. ICI Americas Inc. The HLB System- a time-saving guide to emulsifier selection [Consultado em 29-08-2015]. Society. 2004. Disponível em: http://www.firp.ula.ve/archivos/historicos/76_Book_HLB_ICI.pdf

31. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: Remember the excipients. *Pharmacol Res.* Elsevier Ltd; 2011;63(5):362-5.
32. Malvern. Zetasizer nano series- user manual [Consultado em 17-09-2015]. 2013. Disponível em: <http://www.malvern.com/Assets/Zetasizer-Nano-user-manual-English-MAN0485-1-1.pdf>
33. Formulário Galénico Português. 2001.

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária é o local de prestação de cuidados de saúde com maior acessibilidade à população. Oferece diversos serviços de promoção de saúde, aconselhamento e prevenção de doença, medições de parâmetros, preparação e dispensa de medicamentos e acompanhamento de terapêutica. Para assegurar a qualidade dos cuidados prestados, estas dispõem de farmacêuticos e técnicos de farmácia devidamente qualificados para o efeito.

O trabalho numa farmácia comunitária não se limita ao balcão, existindo diversas tarefas que devem ser executadas para o bom funcionamento da mesma e para que sejam prestados os melhores serviços. Neste âmbito é necessário adquirir produtos, armazená-los devidamente, conferir receituário e prazos de validade e fazer uma gestão adequada de todas as tarefas.

O estágio tem como objetivo a realização de todas as atividades referidas anteriormente, extraíndo todo o conhecimento e aprendizagem possíveis e pondo em prática aquele que foi adquirido durante os 5 anos de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Para além disso, é uma oportunidade para contactar com a realidade do que é ser um farmacêutico comunitário. O meu estágio teve lugar na Farmácia Magalhães Silveira em Fânzeres, com a duração total de 20 semanas (de 26 de janeiro a 13 de junho de 2015).

2. Organização da Farmácia Silveira

2.1. Localização e caracterização da Farmácia Silveira

A Farmácia Silveira (FS) encontra-se estabelecida na Avenida da Carvalha, na cidade de Gondomar. É integrante da Associação Nacional de Farmácias (ANF), funciona nos dias úteis das 9h às 20h e, todos os sábados, das 9h à 13h, com exceções nos dias de serviço que corresponde a um ciclo de 27 dias. Para além disso, dispõe do *software Sifarma 2000*.

2.2. Espaço físico

2.2.1. Espaço exterior

A FS possui duas entradas, uma principal junto à avenida e outra, na rua paralela. A segunda entrada está provida de rampa de acesso ao interior da farmácia, para facilitar a mobilidade de pessoas que transportem carrinhos de bebé ou que sejam portadoras de deficiência, como disposto no Decreto-lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, artigo 10º (1).

Um letreiro com o nome da farmácia na porta principal, e duas cruzes verdes com iluminação perto de cada porta servem como identificação da farmácia. Adicionalmente, em ambas as portas estão presentes o horário de funcionamento, direção técnica e proprietários. As farmácias que estão de serviço, assim como os serviços que a farmácia oferece, encontram-se expostos no vidro do lado esquerdo da porta principal. Todas as informações estão, portanto, visíveis ao público como descrito no artigo 28º, do decreto-lei acima referido (1).

2.2.2. Espaço interior

A farmácia encontra-se dividida em 2 pisos. No piso -1 encontra-se uma pequena divisão de convívio, casa de banho, compartimento com cacifos, chuveiro, lavatório e espelho, e uma garagem utilizada como armazém acessório para guardar amostras, panfletos e outro tipo de material publicitário. O piso 0 é amplo e contempla um gabinete para o diretor técnico, uma sala de medições (onde se executam as determinações de parâmetros bioquímicos, físicos, e administração de vacinas), zona de atendimento, gabinete de atendimento, casa de banho para os utentes, laboratório, sala de conferência de receituário e armazém.

A zona de atendimento é a divisão mais alargada e divide-se em 5 áreas: puericultura, cosmética, dispositivos médicos, balcões de atendimento e compartimento de arrumação de medicamentos em gavetas. É uma zona onde estão também presentes bancos de espera, máquina de retirar senhas, e uma máquina de medição de parâmetros antropométricos. A área da puericultura, um pouco independente das outras, conta com um balcão e com um pequeno baloiço para distração dos mais pequenos. Na área das gavetas, estas apresentam-se do lado esquerdo e direito ordenadas por ordem alfabética do nome comercial ou denominação comum internacional (DCI) sempre que aplicável (3 primeiras letras do nome do 1º medicamento e 3 primeiras letras do nome do último medicamento). Ainda nesta área estão presentes o frigorífico, para armazenar toda a medicação que se conserva no frio, e uma estante onde se colocam os medicamentos com prazo a expirar a 6 meses.

A sala de medições está equipada com lavatório, sofá de dois lugares, cadeira reclinável para o utente, banco almofadado para o farmacêuticos e técnicos, armários com álcool, algodão e outros desinfetantes, aparelho de medição digital de pressão arterial e glicémia, mesa de medição com suporte de tiras e capilares, luvas, medidor manual de pressão arterial, *Reflotron* para medição de parâmetros bioquímicos, contentores de materiais cortantes, contaminados e lixo comum.

No gabinete de atendimento, onde se realizam consultas de psicologia, podologia e nutrição, existem 2 mesas, 2 bancos, cadeira reclinável, banco almofadado, balança para bebés, armários e lavatório.

O armazém é constituído por armários embutidos nas paredes, onde se guardam, por ordem alfabética, os medicamentos que não têm lugar nas gavetas. Para além disso, possui uma

secretária com computador e impressora onde se dá a receção dos produtos, armários e prateleiras com dossiês contendo toda a informação sobre fornecedores, guias de encomendas e devoluções. Esta divisão possui ainda uma porta para o exterior, por onde os distribuidores entram para deixar as encomendas.

Entre o armazém e o laboratório encontra-se uma pequena divisão onde normalmente se confere o receituário. Esta divisão contém um *fax*, 2 secretárias, dossiês com informações sobre descontos das diferentes marcas e cartão das farmácias portuguesas, prontuário terapêutico e índice nacional terapêutico.

O laboratório apresenta-se equipado com armários identificados com o material que contém, 3 bancadas (uma delas contendo lavatório), uma *hotte*, sala de pesagens e um armário alto onde se armazenam as reservas e propriedades do utente.

2.3. Recursos humanos

A farmácia possui permanentemente: 1 farmacêutica diretora técnica (DT), 1 farmacêutica adjunta, 2 farmacêuticas, 4 técnicas e 1 higienizadora.

Ocasionalmente conta com 1 nutricionista, 1 psicóloga e 1 podologista para cobrir os serviços que a farmácia oferece e, de forma provisória, 1 estagiária profissional e 2 estagiárias curriculares.

Todos os profissionais, cuja função seja o atendimento ao público, usam bata e um cartão identificativo onde se apresenta o título profissional, como estipulado no artigo 32º do decreto-lei nº 307/2007, de 31 de agosto (1).

2.4. Informação e documentação científica

Todo o profissional de saúde tem o dever deontológico de estar informado sobre os diversos âmbitos da área farmacêutica, assim como deve estar ciente de onde poderá obter a informação de que necessita (2). Em farmácia de oficina é, portanto, de cariz obrigatório possuir a farmacopeia portuguesa (em papel ou formato digital) e prontuário terapêutico (1).

Além dos documentos obrigatórios, a FS dispõe de Formulário Galénico Português, Índice Nacional Terapêutico, Prista, acesso ao portal do Infarmed, Infomed e Valormed. Existem ainda, estruturas de apoio como o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF) que estão sempre dispostos a responder a questões relacionadas com a preparação e conservação de medicamentos.

Durante o estágio tive oportunidade de ler diversas circulares informativas que iam sendo afixadas na farmácia na zona de conferência de receitas. Para além dessas, a FS também possuía circulares internas referentes a alterações de procedimentos internos ou informações

relativas à farmácia, onde todos os elementos da equipa devem assinar, garantindo que tomaram conhecimento.

3. Medicamentos e outros produtos de saúde

Medicamento é “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (3), de acordo com o Decreto-Lei nº 176/2006, 30 de agosto, onde também se apresenta descrito o Estatuto do Medicamento.

Neste sentido, o medicamento pode pertencer a um de dois grandes grupos, Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM). Para pertencer aos MSRM, este tem de apresentar uma das seguintes condições (3):

- a) Constitui um risco para a saúde do utente, mesmo quando utilizados para o seu propósito sem vigilância médica;
- b) Constitui um risco para a saúde quando o seu uso é frequente e em quantidades consideráveis para fins diferentes dos predestinados;
- c) Contém substâncias, ou preparações com essas substâncias, em que seja necessário apurar melhor a sua atividade ou reações adversas.
- d) Seja destinado a administração por via parentérica.

Ainda no que respeita aos MSRM, atualmente, o grande grosso dos produtos da farmácia, pertence aos medicamentos genéricos. Um medicamento genérico é um “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” (3). Estes estão identificados na sua embalagem com a sigla “MG” (3).

No entanto, uma farmácia não dispensa apenas medicamentos. Esta pode vender produtos de saúde, de conforto e cosmética. Os produtos autorizados para venda incluem:

- Substâncias medicamentosas;
- Medicamentos e produtos veterinários;
- Medicamentos e produtos homeopáticos;
- Produtos naturais;
- Dispositivos médicos;
- Suplementos alimentares e produtos de alimentação especial;
- Produtos fitofarmacêuticos;
- Produtos cosméticos e de higiene corporal;
- Artigos de puericultura;

- Produtos de conforto.

4. Aprovisionamento e armazenamento

Para o bom funcionamento da farmácia é fulcral haver uma boa gestão de *stocks*, pois só assim, todo o processo, e a própria farmácia, se tornarão sustentáveis. O *stock* de cada medicamento ou produto de saúde encontra-se dependente de diversos fatores, como por exemplo sazonalidade, percentagem de vendas, necessidade, entre outros. Esta gestão é feita principalmente pela DT, que avalia todos os fatores e decide quais os *stocks* máximos e mínimos para cada produto. Para além destes, é importante ter realçar que todas as farmácias são obrigadas a ter em *stock*, no mínimo, três da lista de cinco medicamentos genéricos mais baratos de cada grupo homogéneo. Assim, têm de ser selecionados medicamentos cujo preço de venda ao público (P.V.P) seja inferior ao identificado como 5º preço mais baixo constante na Guia dos medicamentos genéricos e dos preços de referência (4).

É precisamente nesta etapa que o percurso do medicamento numa farmácia comunitária começa, e foi também nesta fase, que a minha parte prática do estágio teve início. Neste contexto, foi-me transmitida toda a informação nas primeiras horas e comecei imediatamente por rececionar as encomendas com supervisão.

4.1. Aquisição de produtos

Para a aquisição de medicamentos e outros produtos é necessário efetuar encomendas aos armazenistas ou diretamente aos laboratórios, quando necessário. A seleção dos fornecedores é feita consoante as vantagens que cada um tem a oferecer à farmácia. Assim sendo, a FS escolheu trabalhar com a OCP Portugal, Cooprofar e Alliance Healthcare.

Adicionalmente, podem ser executados 3 tipos de encomendas: encomendas ao balcão, que englobam os pedidos de produtos diretamente ao laboratório através dos delegados de informação médica; encomenda manual, que consiste em todas as encomendas elaboradas por telefone, *internet* ou *Sifarma 2000* ao armazenista para medicamentos que não costumam ser encomendados pela farmácia ou que estão em falta no momento em que o utente precisa dele; e encomendas diárias que são prontamente elaboradas pelo *Sifarma 2000* sempre que os produtos da farmácia atingem o *stock* mínimo estipulado.

As encomendas ao balcão e as diárias são sempre controladas e aprovadas pela DT ou alguém responsável. Neste sentido, são verificados parâmetros como, quantidades, preços, histórico de vendas e, no caso das encomendas diárias, qual o fornecedor que apresenta o preço mais competitivo, mais bonificações e descontos adicionais. Deste modo, efetuam-se sempre 3 encomendas diárias que vão chegando ao longo do dia.

Sempre que um produto ou medicamento se encontra esgotado, a farmácia contacta diretamente com o laboratório pelo “canal SOS”.

4.2. Receção e verificação de encomendas

Os produtos encomendados são entregues à farmácia dentro de caixas de plástico, conhecidas como “banheiras”, que asseguram a conformidade dos mesmos quando transportados. Estas “banheiras” vêm sempre acompanhadas pelas faturas em duplicado onde se apresentam parâmetros como o nome, morada e número de contribuinte da farmácia, bem como do fornecedor, número de fatura e da guia, data, local de carga e descarga, nome do medicamento/produto, código nacional do produto (CNP), forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem, quantidades pedidas e enviadas, P.V.P (para MSRM), preço de venda à farmácia (P.V.F), número de caixa em que se encontra o produto, descontos, percentagem de imposto sobre o valor acrescentado (IVA), IVA total e valor final da fatura.

Na FS certifica-se, logo após a receção, se existem produtos de conservação no frio e, em caso afirmativo, é imperativo verificar o CNP, quantidade enviada pelos distribuidores, P.V.P impresso na cartonagem e colocar o prazo de validade do produto na fatura, de forma a facilitar o trabalho do operador que executar a verificação da encomenda. Assim, os produtos de conservação no frio são prontamente armazenados no frigorífico após a sua chegada à farmácia, mesmo que o resto da encomenda não seja verificada nesse preciso instante. Estes ficam num canto do frigorífico com um cartão identificativo de “Encomenda por conferir”.

Para dar início à entrada da encomenda, a FS tem a prática de dispor os produtos por ordem alfabética em cima da mesa, facilitando o processo de receção, dado que estes também se apresentam por ordem alfabética na fatura. De seguida, procura-se pelo nome da distribuidora a quem foi realizada a encomenda através do *Sifarma 2000*, e coloca-se o número de fatura e o seu valor total.

A verificação da encomenda inicia-se pela leitura ótica do produto, conferindo-se de seguida o CNP, a quantidade recebida, a existência de bónus, o P.V.P e o seu prazo de validade. Quando o P.V.P da fatura difere do apresentado no *Sifarma 2000* é necessário atualizar o seu valor no sistema informático. Para além disso, na FS colocava-se um papel à volta do medicamento com a informação de que houve alteração de preço caso existam em *stock* medicamentos com o preço antigo. Por outro lado, em caso de alterações do P.V.F, apenas se atualiza os preços no sistema informático. Quanto aos prazos de validade indicados pelo sistema, estes só são alterados caso os produtos em *stock* tenham prazo de validade mais longo do que os recebidos ou caso o seu *stock* se encontre a zero.

Ainda no decorrer da receção da encomenda são calculados os preços para MNSRM e outros produtos tendo por base o P.V.F e a margem de comercialização, que depende do IVA a que o produto é sujeito (6% ou 23%). Sempre que produtos novos são adquiridos pela farmácia

criam-se fichas de produto. Por último, à medida que os produtos são introduzidos no sistema, o operador separa-os em 4 grupos consoante as suas características ou finalidades: MSRM, psicotrópicos e estupefacientes, reservas dos utentes/propriedade de utente e produtos para posterior marcação de preço.

No final da receção da encomenda, o valor final deve coincidir com o valor total inicialmente indicado, caso tal não se verifique deve averiguar-se a existência de produtos recebidos como bónus ou a falta de algum produto. Após aprovação da receção da encomenda, o sistema mostra uma lista com todos os produtos encomendados que não foram enviados. Nesta fase, são contactados os distribuidores no sentido de realizar uma nova encomenda e marcam-se os esgotados. Efetua-se no final o envio da lista dos medicamentos esgotados ao Infarmed.

No caso de na encomenda constarem medicamentos psicotrópicos, estupefacientes ou benzodiazepinas é obrigatório esta vir acompanhada das suas requisições em duplicado. Assim, após a verificação da encomenda, é necessário indicar no original da requisição o número de requisição indicado no sistema informático relativamente à gestão deste tipo de substâncias. Posteriormente, as requisições devem ser colocadas na gaveta da DT para que sejam carimbadas e assinadas pela mesma. Neste sentido, o original é arquivado na farmácia durante 3 anos e o duplicado é enviado para o fornecedor.

Relativamente às reservas de utentes, os produtos devem ter o seu estado alterado no sistema informático para recebidos, sendo colocados perto do talão de reserva. Finalmente, contacta-se o utente, informando-o que o produto encomendado já se encontra na farmácia.

Sempre que exista uma embalagem danificada, produtos com prazos de validade expirados, que vieram trocados ou que não foram encomendados, deve-se fazer uma reclamação e emitir uma nota de devolução. Esta apresenta um código correspondente da farmácia e acompanha o transporte do produto quando devolvido. Neste âmbito, o fornecedor poderá efetuar a troca de produtos ou emitir uma nota de crédito.

Após serem conferidas e assinadas pelo operador, as faturas são guardadas para, posteriormente, serem comparadas com as faturas resumo enviadas pelo distribuidor quinzenal ou mensalmente, dependendo do armazenista.

4.3. Armazenamento

Os produtos devem ser armazenados em locais com temperatura e humidade controlados, por isso, a FS imprime todas as semanas, no primeiro dia útil, o registo destes parâmetros e o gráfico de temperatura do frigorífico. Neste contexto, os valores de temperatura devem encontrar-se entre os 15-25°C e os de humidade entre os 30-60% nas zonas de armazenamento; já no frigorífico os valores de temperatura devem rondar os 2-8°C. No final do mês, os registos impressos são assinados pela DT.

De uma forma geral, antes da chegada de uma encomenda considerável, procede-se à reposição de *stocks* e, apenas no final deste processo, é que se armazenam os produtos adquiridos. Estes são encaminhados para a zona das gavetas, de forma a preencher os espaços que ainda possam existir livres. Os restantes vão para o armazém onde são guardados por ordem crescente de DCI ou nome comercial. Nas gavetas acima referidas, os medicamentos e produtos de saúde estão armazenados por ordem alfabética, de dosagem e nome de laboratório (no caso dos genéricos). Nesta secção de gavetas, o lado esquerdo é reservado apenas para MSRM e o lado direito para MNSRM, produtos de uso veterinário e ainda para alguns MSRM, incluindo xaropes. A FS possui ainda lineares para a dermocosmética, puericultura, higiene oral, dispositivos médicos e MNSRM.

5. Controlo de *stock* e prazos de validade

Após estar familiarizada com todo o processo de receção e armazenamento de encomendas, passei para a verificação de prazos de validade. A FS realiza este controlo todos os meses retirando listagens com os produtos a expirar no prazo de 3 e 6 meses.

Este processo inicia-se pela verificação da lista de produtos, por ordem alfabética, com data a expirar a 3 meses. Nesta lista encontra-se também os *stocks* respetivos no momento da sua impressão, o que permite proceder à sua correção, caso sejam verificadas discrepâncias. Deste modo, quando não existe *stock*, não é colocada a validade e, nos casos em que há mais do que um produto com prazos diferentes, coloca-se a validade mais curta. Por vezes, surgem produtos cujo prazo de validade não consta na embalagem. Nestes casos, consulta-se a ficha do produto e identifica-se a data de compra. A partir desta, somam-se 3 anos e, se estes já tiverem sido atribuídos, somam-se mais 2, de modo a perfazer os 5 anos.

Durante o procedimento, os produtos cuja validade expire no prazo de 3 meses são retirados dos seus locais para devolução. Contudo, existem algumas exceções, como é o caso de alguns produtos de puericultura, em que o laboratório apenas aceita produtos cuja validade expire no prazo de 1 mês.

Terminada a verificação, regularizam-se as listas de controlo de validade no sistema informático, confirmam-se *stocks* e atualizam-se os prazos de validade. No caso de ser verificada a existência de *stocks* errados, regista-se o achado num caderno designado, para que a DT, ou alguém responsável, corrija a situação. Neste caderno é anotado o CNP, nome e quantidade que está a faltar ou a sobrar.

Relativamente à devolução, esta inicia-se com a retirada dos produtos do sistema. É necessário ler o código, associar o número de fatura ao produto e colocá-lo numa caixa de cartão. No fim, emite-se em triplicado uma nota de crédito. Neste sentido, o original e duplicado acompanham os produtos na caixa, ficando o triplicado na farmácia. No caso de o

armazenista aceitar a devolução, este devolve uma percentagem do dinheiro, mas se não aceitar, os produtos são novamente remetidos para a farmácia. No caso concreto de benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos, o procedimento desenrola-se da mesma forma, excetuando o facto de uma cópia da nota de devolução ficar na gaveta da DT para posterior numeração e arquivo.

Quando toda a listagem de controlo de validade a 3 meses está terminada, inicia-se a listagem de produtos com validade a 6 meses, aplicando-se o mesmo procedimento. A única variante é que os produtos cuja validade expira em 6 meses não são retirados do *stock*. Neste contexto, se apenas existe um produto em *stock*, este mantém-se no linear. Porém, se existe mais do que um, retira-se um deles para uma prateleira destinada a produtos com prazo de validade a 6 meses e aplica-se um *post-it* que refere o número de embalagens existentes com aquela validade. Relativamente aos medicamentos, estes são retirados da gaveta e colocados na prateleira da mesma forma que os produtos do linear. O objetivo é vender preferencialmente os produtos com validade a 6 meses e, com isto, evitar que atinjam os 3 meses de validade em grandes quantidades.

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de fazer a verificação de *stocks* através de contagens físicas dos produtos, com o intuito de atualizar e corrigir o *stock* informático.

6. Conferência de receituário

Previamente à passagem para o atendimento, tive a oportunidade de ver e executar todo o percurso da receita médica, desde o momento da sua chegada ao momento da sua saída. Assim, explicaram-me que, após os atendimentos, as receitas são recolhidas e colocadas na gaveta de “Receitas Não Conferidas”. Quando existe disponibilidade, ao longo do dia, as receitas vão sendo organizadas por organismos e lotes (constituídos por 30 receitas organizadas por ordem crescente de numeração), sendo colocadas na gaveta “Lotes Prontos para Conferência”.

A segunda parte do processo consiste em analisar as receitas uma a uma de forma a certificar que todas estão conforme as normas de receituário. Neste sentido, expuseram-me toda a informação referente às receitas como por exemplo o que se tem de verificar, os elementos obrigatórios numa receita, os erros mais comuns e os organismos mais frequentes. Desta forma, numa receita é importante verificar principalmente se o utente está identificado, se contém o número de beneficiário e se possui algum regime especial. Quanto ao médico, é importante que este esteja identificado, assim como a sua especialidade, número da cédula profissional em código de barras e local de onde prescreve (não obrigatório). Os medicamentos, prescritos por DCI, apresentam Código Nacional para Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM), dosagem, forma farmacêutica e quantidade de embalagens. Em cada receita podem ser prescritos 4 medicamentos distintos, embora cada um possa ser prescrito

com o máximo de 2 embalagens. No caso de psicotrópicos, produtos relacionados com a *diabetes mellitus* e manipulados, estes devem apresentar-se sozinhos na receita. Os medicamentos podem ser prescritos por marca ou laboratório, e o farmacêutico obrigado a dispensar o prescrito, caso na receita venha indicada a exceção a), b) ou c). A exceção a) é reservada para medicamentos com margem terapêutica estreita, a b) para situações de reação adversa prévia e a c) para tratamentos superiores a 28 dias. Esta última é flexível na medida em que o farmacêutico pode dispensar outro medicamento que não o prescrito caso apresente preço inferior. É importante ainda ter em atenção se a receita possui assinatura do médico e se está dentro da validade. Para além disso, convém realçar o facto de a receita poder ser normal, com validade até 30 dias após a data de prescrição, ou renovável, emitida em 3 vias, com duração de 6 meses. Com as receitas manuais é preciso verificar se apresentam uma das seguintes exceções assinaladas: a) Falência informática; b) Inadaptação do prescritor; c) Prescrição ao domicílio; d) Até 40 receitas por mês (4).

Desta forma, conferir os parâmetros acima descritos, assim como a assinatura do farmacêutico e a data, são essenciais na verificação dos lotes, que termina com a leitura dos códigos de barras dos medicamentos impressos no verso da receita. Se o fármaco cedido pertence ao mesmo grupo homogéneo que o fármaco da receita, irá aparecer uma barra no *Sifarma 2000* a confirmá-lo, caso tenha sido cedido um fármaco pertencente a outro grupo homogéneo deve-se contactar o utente e, se ainda for possível, efetua-se a troca e corrige-se a receita.

Após verificação dos lotes, colocam-se nas gavetas onde se encontram os lotes incompletos separados por organismos. Sempre que um lote fica completo, é retirado da gaveta e imprime-se o verbete do lote. Este tem de ser carimbado e colocado, juntamente com o lote, num armário designado para o efeito.

Como o processo de conferência de receituário passa por diversas fases e pode ser executado por diferentes pessoas, o risco de não se detetar uma não conformidade é muito menor.

Passar pelo processo de conferência de receituário antes de iniciar o atendimento ao balcão foi deveras importante, pois permitiu-me familiarizar com os diversos organismos e estar mais atenta para detetar possíveis erros de forma a evitá-los.

7. Atendimento

Após um mês a ambientar-me à farmácia e a executar todas as tarefas acima descritas, passei por uma semana de aprendizagem onde segui os atendimentos ao balcão. Deram-me liberdade para interferir, quer com perguntas que achasse pertinentes, quer com aconselhamento. Também partilharam comigo as receitas de forma a poder avaliá-las e

ajudar no atendimento. Após a fase de aprendizagem, iniciei o atendimento sozinha, e confiaram-me o fecho da caixa no final do dia.

7.1. Interação farmacêutico-utente-medicamento

A forma como o farmacêutico aborda o utente durante o atendimento é essencial para que este se sinta confortável e para que ganhe confiança nos seus conselhos. O farmacêutico deve mostrar boa disposição ao acolher o utente e trata-lo, sempre que possível, pelo nome. Também é importante perceber quais as suas necessidades e analisar bem a receita, antes de dispensar os medicamentos. Aquando da dispensa, devem ser comunicados todos os cuidados a ter com a medicação, posologia, modo de administração e, se for realmente importante, os efeitos adversos mais comuns, realçando a importância da toma caso estes ocorram.

O farmacêutico também tem o dever de informar o utente quanto às medidas não farmacológicas que este pode tomar de forma a reduzir ou eliminar o uso de medicamentos. Ainda antes de terminar o atendimento, o profissional de saúde pode sondar o utente sobre o controlo que tem sobre as suas doenças e perguntar se não pretende fazer na farmácia o controlo da pressão arterial, glicémia ou colesterol total, caso se aplique.

Durante todo o processo de atendimento, deve ter-se em conta o nível sociocultural do utente e, assim, o farmacêutico deve adequar a sua linguagem de maneira a garantir que toda a informação é transmitida e bem assimilada.

Por fim, é importante pedir ao utente que volte com notícias sobre o seu tratamento para confirmar se este está a resultar. Sempre que o utente relatar ao farmacêutico reações adversas medicamentosas (RAMs) graves e especialmente raras ou ausentes no folheto informativo, este deve reportar ao Infarmed através do Sistema Nacional de Farmacovigilância.

7.2. Dispensa de medicamentos

No momento da dispensa, o farmacêutico deve analisar a prescrição em dois sentidos: interpretar o que está prescrito e averiguar se a receita é válida tendo em atenção todas as regras de prescrição. Caso o farmacêutico possua alguma dúvida, este deve conversar com o utente de forma a investigar as razões pelas quais o médico prescreveu os medicamentos e, em último caso, contacta-lo se a dúvida persistir.

O passo seguinte é perceber, quando aplicável, se o utente tem preferência por um medicamento genérico ou de marca. Na situação de o utente não querer adquirir um medicamento contido na receita ou pretender um número inferior de embalagens, o farmacêutico deve assinalar o produto que o utente não leva ou colocar o número de

embalagens dispensado. Se numa receita manual, o tamanho de embalagem não vier especificado, é obrigatório dispensar a de menor dimensão. Pode ainda acontecer o utente pretender adquirir os produtos prescritos, mas não os querer levar todos imediatamente. Nesta situação, a receita fica guardada na farmácia, agrafada ao talão da venda suspensa de forma a informar quais os produtos já cedidos. Nesse mesmo talão deve constar a data de expiração da receita. Caso o utente não venha reclamar os restantes produtos, a farmácia fecha a receita para que seja faturada.

Durante a dispensa a farmácia pode não ter em *stock* o medicamento preferencial do utente ou o número de embalagens que este pretende levar. Neste caso, é prática na FS telefonar prontamente aos distribuidores e informar o utente das horas a que o produto chega à farmácia. Se o utente preferir pagar de imediato o medicamento encomendado, fecha-se a receita e elabora-se uma Propriedade de Utente com informações sobre o utente, medicamento, data e rubrica do responsável. O original é fornecido ao utente e a fotocópia é guardada na farmácia. Por outro lado, se o utente preferir pagar posteriormente, a receita fica em suspenso e imprimem-se 2 talões de reserva, um que é dado ao utente e outro que fica na farmácia. O talão de venda suspensa fica agrafado à receita. Quando os produtos chegam à farmácia, são colocados junto das propriedades e dos talões de reserva num armário para o efeito.

Sempre que um medicamento se encontra esgotado, o farmacêutico pode dispensar embalagens que perfaçam a quantidade equivalente ou inferior à prescrita ou embalagens com quantidade mínima imediatamente superior à prescrita, caso não estejam disponíveis embalagens de dimensão inferior. Estas dispensas apenas são aprovadas quando no verso da receita a situação é devidamente justificada pela farmácia (4).

7.3. Regimes de participação

Existem diversos regimes de participação e várias complementaridades que ajudam o utente a pagar a sua medicação. O mais amplo de todos é o regime geral de participação que se aplica a uma determinada lista de medicamentos e abrange toda a comunidade. Neste, e nos restantes regimes de participação, uma percentagem do P.V.P do medicamento é pago pela ou pelas entidade(s) participante(s), sendo o restante pago pelo contribuinte. A principal entidade participante, o estado, tem estipulado a percentagem de participação para cada medicamento. Quando um utente beneficia de complementaridade entre organismos, a outra entidade paga mais uma percentagem desse valor, caso a percentagem da participação pelo serviço nacional de saúde (SNS) seja inferior a 90%.

O regime especial para pensionistas está reservado para pessoas cujo rendimento seja igual ou inferior a catorze vezes a retribuição mínima mensal. Utentes que sofram de certas

patologias, como por exemplo a doença de *Alzheimer*, lúpus e hemofilia podem ser abrangidos por Portarias que lhes conferem uma comparticipação especial, assim como utentes com dor crónica e dor oncológica forte a moderada.

Os medicamentos manipulados também podem ser objeto de comparticipação caso pertençam à lista aprovada pelo SNS. Todos os manipulados cuja necessidade advém da inexistência no mercado da substância ativa na forma de dosagem pretendida, de uma lacuna terapêutica a nível industrial ou ainda da necessidade de adaptação de doses no contexto da pediatria ou geriatria beneficiam de comparticipação do estado (5).

Durante o meu estágio surgiu com alguma frequência organismos como SAMS (J1), SAD/PSP, CGD, AA savida e JC-medis.

7.4. Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes

Os psicotrópicos e estupefacientes são grupos de medicamentos altamente controlados e legislados, pois apresentam um grande risco para a saúde, principalmente quando usados para fins não terapêuticos e sem controlo médico. Para além disso, estão associados a atos ilícitos, como contrafação e venda ilegal. Desta forma, a dispensa de psicotrópicos e estupefacientes só se processa caso o requerente possua receita médica assinalada como receita especial, se apresente com cartão de cidadão ou bilhete de identidade e saiba facultar todos os dados do utente, caso o medicamento não se destine ao próprio. Durante a dispensa, o sistema informático apresenta uma janela com campos de preenchimento obrigatório com dados do médico, utente e requerente.

Finalizada a dispensa, anexa-se o talão de venda de psicotrópicos à receita original e à sua fotocópia para serem datados, carimbados e assinados pela DT. Durante o meu estágio tive oportunidade de ceder várias vezes psicotrópicos, o que me permitiu familiarizar com o tipo de procedimento descrito.

Para além disso, a farmácia envia uma carta ao Infarmed com a listagem mensal das vendas até dia 8 do mês seguinte. Caso existam receitas prescritas por veterinários, procede-se de forma semelhante, enviando-se a carta para a Ordem dos Médicos Veterinários. Adicionalmente, envia-se para o Infarmed trimestralmente o registo de entradas e saídas até 15 dias após o termo de cada trimestre. O mapa de balanço é enviado anualmente até 31 de janeiro do ano subsequente.

7.5. Automedicação

A automedicação é a atividade praticada pelo utente quando este usa MNSRM, com ou sem o aconselhamento de um profissional de saúde. Esta prática com o aconselhamento do

farmacêutico pode trazer grandes vantagens em diversos âmbitos, sendo a primeira de todas, tratar de um problema de saúde ligeiro, pontual e incomodativo de forma rápida e segura.

Quando o farmacêutico é confrontado com uma queixa por parte do utente sobre a sua saúde e bem-estar, este deve questiona-lo com o intuito de recolher o máximo de informação possível e analisar bem o problema. Caso o farmacêutico chegue à conclusão que este problema sai do seu domínio profissional ou necessita de um MSRM, deve referenciar o utente para o médico. Em contraste, se o problema for de fácil resolução e o farmacêutico se sentir à vontade para lidar com a questão, deve aconselhar da melhor forma, tanto a nível farmacológico como não farmacológico e dispensar, se necessário, um MNSRM (6).

Durante o meu estágio fui confrontada com algumas dúvidas e preocupações de utentes sobre a sua saúde. Num destes casos, um rapaz recorreu à farmácia com intenção de levar um produto com glucosamina. Neste contexto, tentei averiguar a necessidade deste pedido, sendo que o utente referiu que o pai apresentava um inchaço no joelho direito, que apareceu de forma súbita e limitava o desenvolvimento das suas atividades diárias normais. Disse também que o pai praticava desporto com alguma regularidade, que não sofreu qualquer pancada ou queda e que estava a tomar um anti-inflamatório há uma semana. Deste modo, expliquei que a glucosamina é uma substância apropriada para quem sofre de dores nas articulações, no entanto não seria o mais apropriado para este caso, pois a toma prolongada do anti-inflamatório associada à ausência de melhoria do inchaço poderá implicar um problema mais grave. Assim, aconselhei o utente a dirigir-se com o pai ao médico.

Noutra situação, uma senhora recorreu à farmácia relatando que o filho se queixava de um forte odor nos pés e que estes se encontravam a descamar entre os dedos. De forma a descartar a possibilidade de pé de atleta, coloquei algumas questões, nomeadamente: se o utente praticava frequentemente desporto ou tomava banho em balneários; se sofria de comichão; e se os seus pés possuíam na zona da descamação, uma cor acinzentada. Depois de perceber que seria pouco provável um caso de pé de atleta, encaminhei o utente para a sala de medições, com o intuito de analisar o estado dos seus pés. Assim, verifiquei a existência de uma pequena descamação entre os dedos, concluindo que se tratava de uma micose. Neste sentido, aconselhei o utente a secar devidamente os pés após os banhos diários, mudar todos os dias de meias, trocar frequentemente de sapatos e aplicar Canespor® solução em *spray* à noite. Por último, de forma a prevenir o reaparecimento, poderia aplicar-se um desodorizante para pés.

7.6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

A FS apresenta uma vasta gama de cosméticos, sendo este setor ligeiramente maior do que os restantes. Um produto cosmético define-se, segundo o Decreto-lei nº 189/2008, de 24 de setembro, como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as

diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (7). No decorrer do meu estágio, não tive oportunidade de fazer grande aconselhamento nesta área e, sempre que se tratou de um problema muito específico, pedi apoio à restante equipa da farmácia.

O segundo setor com maior visibilidade na farmácia é a zona da puericultura, onde se apresentam produtos para bebés e respetivas mães. Assim sendo, esta zona dispõe de fraldas, chupetas, discos mamários, cremes, toalhitas, cintas, tetinas, e em grande parte leites e papas. Como é de extrema importância saber aconselhar com rigor produtos dietéticos infantis, aconselharam-me a leitura de informação relativa aos diferentes tipos de leite existentes. Neste contexto, os leites encontram-se divididos em:

- Leite para lactentes: possuem nutrientes específicos de forma a garantir as necessidades do lactente durante os primeiros meses de vida.
- Leites de transição: para quando é implementada uma alimentação complementar a partir dos 6 meses.
- Leites especiais: respondem às necessidades específicas no caso de prematuridade, intolerância alimentar, alergias e problemas intestinais.

Os leites diferem na sua constituição consoante as idades-alvo e/ou os problemas envolvidos. Desta forma, podem estar identificados na embalagem como hipoalergénicos, antiregurgitantes, anticólicas, antidiarreicos e ausência de lactose (8).

Mesmo usufruindo da informação adequada para executar o aconselhamento nos produtos dietéticos infantis, este não se proporcionou. Neste sentido, dispensei apenas discos mamários e colheres de silicone para bebés.

Ainda a nível de alimentação, existem os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos que se definem como uma “categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando -se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos” (9). No entanto, não tive oportunidade de dispensar nenhum alimento dietético com fins medicinais no decorrer do meu estágio.

Os suplementos alimentares são definidos pelo Decreto-lei nº 136/2003 de 28 de junho como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” (10). Este tipo de produtos é muito requisitado em farmácias e, durante o meu estágio, dispensei-os por diversas vezes para situações relacionadas com cansaço físico e psicológico, dores nas articulações, queda de cabelo e insónias.

Um medicamento de uso 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 ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (11). Neste âmbito, tive oportunidade de dispensar desparasitantes internos e externos, tendo sempre o cuidado de referir, no caso do desparasitante interno, que toda a família o deveria fazer a desparasitação ao mesmo tempo. Em relação ao desparasitante interno, expliquei o modo de aplicação do *spot-on*, realçando que não se deveria dar banho ao animal imediatamente antes e depois da sua colocação.

Por último, surgem os dispositivos médicos que, como se tratam de um grupo extensivamente vasto, encontravam-se armazenados em gavetas, perto dos balcões; bem como expostos e acessíveis ao público. Estes definem-se e incluem “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) Controlo da concepção” (12). Encontram-se divididos em classes (I, IIa, IIb, e III), de acordo com a sua invasibilidade e potenciais riscos. No decorrer do estágio, dispensei inúmeras vezes estes produtos, tendo, inclusivamente, dispensado um pé elástico onde necessitei de medir o tornozelo do utente; e vários testes de gravidez onde destaquei o uso da primeira urina da manhã, de modo a obter um resultado mais fidedigno.

8. Outros cuidados de saúde prestados pela Farmácia Silveira

As farmácias são atualmente locais de promoção de saúde e colocam cada vez mais serviços à disposição dos seus utentes. Neste contexto, a FS possui serviços de determinação de colesterol total, glicémia, ácido úrico, medição antropométrica, medição da pressão arterial e consultas de podologia, psicologia e nutrição.

Durante o meu estágio, tive oportunidade de medir diversas vezes a pressão arterial, determinar o colesterol total e glicémia através do aparelho *Reflotron*. Nestas situações, tive especial atenção às questões/recomendações necessárias para que os resultados obtidos sejam fiáveis. Assim, sempre que media a pressão arterial perguntava se o utente tinha vindo a caminhar, se tinha ingerido café, chá ou outra bebida estimulante, e se fumou. Relativamente à determinação do colesterol, tive o cuidado de perguntar se a pessoa se encontrava em jejum. Por fim, as medições antropométricas eram executadas na balança que se encontrava na zona de atendimento. Nesta máquina era possível medir peso, altura e índice de massa corporal.

9. Preparação de medicamentos

A preparação de manipulados deixou de ser atualmente uma prática corrente nas farmácias comunitárias, estando reservada para situações em que não há alternativa farmacêutica ou medicamento/forma farmacêutica comercializada. Para a produção de manipulados é importante que a farmácia possua todas as matérias-primas para o efeito, um farmacêutico que assegure a qualidade da sua preparação, bem como as boas práticas indicadas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.

O processo de preparação de manipulados inicia-se com a prescrição, sendo que esta não pode conter outros medicamentos. Na FS, uma vez que os pedidos de preparação de manipulados são raros, a farmácia optou por apenas preparar os manipulados mais comuns, enviando os restantes para uma outra farmácia que os produz com mais regularidade. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de preparar uma pomada de vaselina salicilada a 10% e uma solução alcoólica a 65° saturada com ácido bórico. Em primeiro lugar, consultei o formulário galénico português, executei todos os cálculos e reuni todo o material necessário. Para além disso, verifiquei se o laboratório e o material se encontravam devidamente limpos e em boas condições. Após colocar touca, máscara e luvas, iniciei o procedimento, descrevendo-o na ficha de preparação à medida que executei as diversas tarefas. As preparações destes manipulados deu-me a possibilidade de contactar pela primeira vez com determinados aparelhos, nomeadamente; um misturador mecânico, na preparação de

vaselina salicilada a 10%; e um alcoolómetro, que consiste num instrumento parecido com um termómetro que flutua na solução, indicando a que graus esta se encontra.

Após a manipulação estar concluída, aprendi como preencher a ficha de cálculo do preço do manipulado e de como dar baixa dos excipientes utilizados. No final, fiz o rótulo com o nome do utente, fórmula do medicamento, número de lote, prazo de utilização, condições de conservação, via de administração, posologia, identificação da farmácia e do DT e instruções especiais, e tirei fotocópia tanto da receita como do rótulo para juntar à ficha de preparação.

Ainda no que toca a preparação de medicamentos, tive oportunidade de ver e preparar algumas suspensões orais de antibióticos. Assim, explicaram-me que a melhor forma de o fazer consiste em agitar o frasco, de forma a soltar o pó para suspensão oral do fundo; e só de seguida adicionar uma boa parte da água necessária e agitar vigorosamente. Por último, deve averiguar-se a ausência de resíduos no fundo do frasco e acerta-se o menisco, agitando-se novamente. Aquando da dispensa, é importante aconselhar o utente a agitar muito bem antes de retirar a dose a administrar.

10. Valormed

A Valormed é a entidade responsável pela recolha, reciclagem e eliminação de medicamentos fora de prazo ou sem uso e embalagens vazias, incluindo produtos de uso veterinário oriundos das explorações agrícolas. Desta forma, a FS recebe, através dos distribuidores, contentores de cartão onde se podem colocar medicamentos fora de prazo, embalagens de medicamentos e produtos e alguns acessórios utilizados na administração de medicamentos.

Quando estes contentores ficam cheios, procede-se ao seu fecho e à sua pesagem. Na tampa da caixa de cartão, o farmacêutico ou técnico de farmácia deve indicar o nome da farmácia e o seu código, os quilos de resíduos e assinar no espaço do responsável pelo fecho. Na próxima visita de um armazenista, este indica o nome e número, assina no espaço do responsável pela recolha e coloca a data da mesma. A farmácia fica com uma guia e o armazenista com outra. O destino dos contentores de recolha é o centro de triagem, onde os resíduos são separados e classificados para posteriormente sofrerem reciclagem ou incineração (13).

Assim, pude constatar durante o meu estágio que as pessoas já se encontram sensibilizadas para este tema, trazendo inclusivamente, com alguma frequência, a medicação que já não usam ou medicação fora de prazo para depositar no Valormed da farmácia.

11. Contabilidade e gestão

No último dia de cada mês, efetua-se a faturação mensal com todas as receitas dispensadas para que a farmácia possa receber o reembolso do valor de participação associado a cada medicamento.

O primeiro passo é fechar todos os lotes que ainda não estão encerrados, incluindo os incompletos, e agrupá-los com o seu respetivo verbete de identificação do lote. Dividem-se estes em 2 caixas distintas, que são utilizadas para enviar aqueles que são participados pelo SNS e os participados por outras entidades, respetivamente.

Por um lado, os organismos que possuem participação por outras entidades que não o SNS são enviados para a ANF, com o original, duplicado e triplicado da relação de resumo de lotes (documento onde está discriminado o valor total de cada lote, o valor da participação e o valor cobrado ao utente) e o original, duplicado e triplicado da fatura mensal, bem como um mapa comprovativo de entrega de receituário do mês. A farmácia fica com o quadruplicado da fatura e da relação de resumo de lotes, assim como com um mapa comprovativo. A ANF é posteriormente encarregue de distribuir os lotes das receitas pelas diferentes entidades.

Por outro lado, os organismos com participação pelo SNS são enviados para a Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) com o original e duplicado da fatura; original da relação de resumo de lotes; original e duplicado de notas de crédito; e mapa comprovativo. A farmácia fica com o quadruplicado da fatura, com uma relação de resumo de lotes e mapa comprovativo. É enviada ainda uma carta à ANF com o triplicado da fatura e triplicado de notas de crédito.

Considerando ambas as situações, a farmácia fica sempre com o quadruplicado da fatura e da relação de resumo de lotes. Após o fecho das caixas, é enviado o original da fatura mensal em *fax* à Finanfarma.

No mês seguinte, algumas receitas podem retornar à farmácia por erros de faturação. Estas são novamente conferidas e, se as receitas estiverem de acordo com as regras de conferência, enviam-se por carta registada para a ANF com o formulário de tratamento de receituário preenchido e uma fotocópia do documento com as receitas devolvidas. Caso a ANF concorde com a farmácia, são emitidas notas de débito em quadruplicado, três são para enviar no final do mês com o resto do receituário e uma fica na farmácia. Para as restantes receitas, são emitidas ainda notas de crédito em quadruplicado e tudo se processa de forma semelhante às notas de débito.

12. Conclusão

A farmácia comunitária é o local onde os utentes se sentem mais confortáveis em desabafar sobre os seus problemas de saúde e onde sabem que podem confiar nos serviços de saúde prestados. Por isso, muitas vezes a farmácia é o primeiro local a que os utentes recorrem.

Neste sentido, pude constatar que a profissão farmacêutica é reconhecida pelos utentes, sendo muito mais do que a dispensa racional e responsável de medicamentos. Na realidade, é também uma profissão onde existe uma verdadeira interação com o utente, principalmente devido às relações de confiança criadas entre este e o farmacêutico.

Em conclusão, o estágio foi fundamental para adquirir e aplicar conhecimentos técnicos, apreender as medidas e procedimentos corretos a adotar, evidenciando as lacunas que ainda possuo a nível prático e o quanto terei de me empenhar para continuar a evoluir como farmacêutica.

13. Bibliografia

1. INFARMED. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007.
2. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1998. p. 4.
3. INFARMED. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2006.
4. Infarmed. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2014.
5. INFARMED. Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2010.
6. Farmacêuticos O Dos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). Conselho Nacional da Qualidade, 3ª edição. 2009.
7. INFARMED. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2008.
8. Nestlé [Consultado em 27-05-2015]. Disponível em: <http://www.nestlebebe.pt/product-categories/leites-infantis>
9. Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro. Diário da República, 1.ª série – N.º 219 – 11 de novembro de 2008.
10. Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho. Diário da República, 1.ª série – N.º147 – 28 de Junho de 2003.
11. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho. Diário da República, 1.ª série – N.º 145 – 29 de julho de 2008.
12. INFARMED. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2009.
13. VALORMED [Consultado em 29-05-2015]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/18>