Desenvolvimento de uma emulsão cosmética O/A com *Ulva lactuca* para a Dermatite Atópica

Experiência Profissionalizante na Vertente de Investigação, Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar

Versão final após defesa

Sofia Alexandra Pinto Gamboa Louro

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

Orientadora: Professora Doutora Rita Palmeira de Oliveira
Coorientadoras: Mestre Ana Rita Gama
Mestre Carolina Proença Gomes

dezembro de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Sofia Alexandra Pinto Gamboa Louro, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43315 de/o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 03/12/2024

Sofia

Agradecimentos

Esta etapa que culmina com a entrega do presente Relatório foi de trabalho árduo, mas também de companheirismo e apoio por parte de todos os que acompanharam o meu percurso, e sem os quais tudo teria sido muito mais difícil.

Gostaria de começar por agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Rita Palmeira, por ter aceitado trabalhar comigo, pela confiança e por me ter aberto a porta neste grande mundo que é a cosmética. Agradeço ainda à equipa de investigação da Universidade Coimbra, nas pessoas do Mestre João Cotas e do Professor Doutor Leonel Pereira, pela produção dos extratos e por terem estado sempe disponíveis a colaborar connosco neste trabalho.

Agradeço às minhas coorientadoras, Mestre Ana Rita Gama e Mestre Carolina Gomes, por toda ajuda, conhecimento partilhado, dedicação, amizade e paciência que entregaram, tanto dentro como fora do laboratório. É com certeza que digo que tive muita sorte em ter traçado esta etapa com vocês!

Agradeço às equipas da Farmácia São Cosme e da ULSCB, por que receberem com toda a amabilidade, ajuda, orientação e ensinamentos, cruciais para a minha formação enquanto futura profissional de saúde.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais, que são e sempre serão um dos pilares mais importantes, mais robustos e mais especiais da minha vida e ao meu irmão, cunhada e sobrinha que está por vir, que para além de terem disponibilizado a casa para a escrita deste trabalho, tiveram sempre uma palavra amiga, um ombro para chorar e mil planos para fazer, visto que, segundo eles, eu precisava de ‘’descontrair”. Aos meus avós, tios e primos, obrigada por todo o amor e carinho incondicional e por me aturarem sempre, mesmo nos momentos mais difíceis.

Agradeço às minhas meninas da faculdade, Marisa, Daniela A., Daniela S., Alexandra, Rita Bernardo e Rita Belchior, por terem trilhado este caminho ao meu lado, por terem feito destes cinco anos mais brilhantes do que alguma vez imaginei. Em especial, agradeço à Biocas, uma amiga de todas as horas cujo coração enorme ficará para sempre comigo e à Magui, que em pouco tempo se tornou um dos suportes mais firmes e uma das pessoas mais importantes da minha vida, que me faz rir a todo o momento com a sua energia e riso contagiante.

Aos meus afilhados, que confiaram em mim para os guiar e sempre me farão sorrir e ficar orgulhosa.

Agradeço ainda às minhas meninas do secundário, Bea, Joana, Tuni, Aline, Inês, Catarina e Mars, que apesar dos anos que passaram, não deixaram que o grupo e muito menos a nossa amizade

caísse, apesar da dificuldade em estarmos juntas. Por fim agradeço ao Zé Pedro, que aturou todas as birras com paciência e celebrou todas as vitórias com orgulho ao longo dos anos.

Resumo

O presente Relatório aqui apresentado divide-se em três partes: uma correspondente à componente de investigação e duas relativas às componentes de estágios em farmácia hospitalar e em farmácia comunitária.

O primeiro capítulo aborda a componente de investigação, realizada no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. O estudo teve como objetivo o desenvolvimento de uma emulsão cosmética O/A com *Ulva lactuca* para a Dermatite Atópica.

A Dermatite Atópica (DA) é uma doença inflamatória crónica da pele cujo controlo torna necessário recorrer à utilização de produtos cosméticos. Com vista a incorporar extratos de algas como ingredientes cosméticos, o trabalho desta dissertação avaliou as propriedades de quatro extratos da alga *Ulva lactuca*, relativamente à sua biocompatibilidade *in vitro* com células da pele através de um ensaio MTT, poder antioxidante através de um ensaio de DPPH e poder reparador da pele com recurso a um ensaio de migração. Os resultados demonstraram que o extrato etanólico a 40% foi o mais biocompatível, o metanólico o que demonstrou maior poder cicatrizante e que todos demonstraram fraca atividade antioxidante. Paralelamente, desenvolveu-se uma emulsão com ingredientes com ações benéficas na DA, com vista à incorporação de um dos extratos. O protótipo escolhido foi formulado a quente. O produto final foi sujeito a testes de estabilidade acelerada encontrando-se a 40ºC durante 3 meses, quando apresentou alteração da cor e manutenção das restantes características organoléticas. Concluiu-se que estes extratos de algas podem apresentar potencial aplicação cosmética graças à sua baixa toxicidade celular e ao seu poder cicatrizante.

O segundo capítulo refere-se à experiência profissionalizante em farmácia hospitalar, cujo estágio decorreu na Unidade Local de Saúde Cova da Beira, durante o período de tempo compreendido entre 5 de fevereiro e 29 de março de 2024.

O terceiro capítulo refere-se se à experiência profissionalizante em farmácia comunitária, cujo estágio decorreu na farmácia São Cosme, durante o período de tempo compreendido entre 1 de abril e 21 de junho de 2024. Nos capítulos 2 e 3 serão apontadas as atividades realizadas, assim como o conhecimento adquirido ao longo dos períodos correspondentes aos estágios curriculares mencionados anteriormente.

Palavras-chave

Dermatite atópica; Algas; *Ulva lactuca*; Viabilidade celular; Fibroblastos; Atividade antioxidante; Poder reparador da pele; Formulação; Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária.

Abstract

This report is divided into three parts: one corresponding to the research component and two related to the internship components in hospital pharmacy and community pharmacy.

The first chapter addresses the research component, carried out at the Health Sciences Research Center of the University of Beira Interior. The study aimed to develop an O/W cosmetic emulsion with *Ulva lactuca* for Atopic Dermatitis.

Atopic Dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease and its control requires the use of cosmetic products. In order to incorporate algae extracts as cosmetic ingredients, this dissertation evaluated the properties of four extracts of the *Ulva lactuca* algae, regarding their *in vitro* biocompatibility with skin cells through an MTT test, antioxidant power through a DPPH test and skin repair power using a migration test. The results showed that the 40% ethanolic extract was the most biocompatible, the methanolic extract demonstrated the greatest healing power and that all of them demonstrated weak antioxidant activity. At the same time, an emulsion was developed with ingredients that have beneficial effects on AD, with the objetive to incorporate one of the extracts. The chosen prototype was formulated in a hot state. The final product was subjected to acelerated stability tests at 40°C for 3 months, when it showed a change in colour but maintained its remaining organoleptic characteristics. It was concluded that seaweed extracts may have potential due to their low cellular toxicity and healing power.

The second chapter refers to the professional experience in hospital pharmacy and the internship took place at the Cova da Beira Local Health Unit, during the period between February 5 and March 29, 2024.

The third chapter refers to the professional experience in community pharmacy and the internship took place at the São Cosme pharmacy, during the period between April 1 and June 21, 2024. Chapters 2 and 3 will highlight the activities carried out, as well as the knowledge acquired throughout the periods corresponding to the curricular internships mentioned above.

Keywords

Atopic dermatitis; Algae; *Ulva lactuca*; Cell viability; Fibroblasts; Antioxidant activity; Skin repair power; Formulation; Hospital Pharmacy; Community Pharmacy

Índice

Capítulo 1 - Desenvolvimento de uma emulsão cutânea com *Ulva lactuca* para aplicação na Dermatite Atópica

1. Introdução 1
   1.1 Pele 1
   1.2 Dermatite Atópica 1
      1.2.1 Fisiopatologia da Dermatite Atópica 2
      1.2.2 Sinais e Sintomas da Dermatite Atópica 4
   1.3 Tratamentos clássicos para a Dermatite Atópica 5
      1.3.1 Tratamento farmacológico 5
      1.3.2 Tratamento não farmacológico da DA 6
   1.4 Algas e a sua utilização em cosmética 7
   1.5 Emulsões 8
2. Objetivos do estudo 11
3. Materiais e Métodos 12
   3.1 Extratos de Ulva lactuca 12
      3.1.2 Colheita e caracterização *in vitro* dos extratos de algas 12
   3.2 Determinação da viabilidade celular 12
      3.2.1 Linha Celular 13
      3.2.2 Cultura e manutenção das linhas celulares 13
      3.2.3 Metodologia do ensaio de MTT 14
      3.2.4 Tratamento de resultados 15
   3.3 Determinação da atividade antioxidante dos extratos 15
      3.3.1 Metodologia do ensaio de DPPH 16
      3.3.2 Tratamento de resultados 17
   3.4 Determinação da atividade cicatrizante dos extratos 18
      3.4.1 Metodologia dos Ensaios de Migração 18
      3.4.2 Tratamento de resultados 19
   3.5 Desenvolvimento da formulação para incorporação do extrato de *Ulva lactuca* 19
      3.5.1 Matérias-primas, materiais e equipamentos 19
      3.5.2 Preparação da formulação 20
      3.5.3 Medições de viscosidade dos protótipos 22
      3.5.4 Tratamento de resultados 22
4. Resultados 24
   4.1 Extratos 24
      4.1.1 Citotoxicidade 25
      4.1.2 Poder antioxidante 27
      4.1.3 Poder cicatrizante 27
   4.2 Formulação 28

4.2.1 Características Organoléticas e Avaliação da Estabilidade Preliminar e Estabilidade Acelerada....29
4.2.2 Características Reológicas....31
....32
5. Discussão....33
6. Limitações e perspetivas futuras....39
7. Conclusão....40
8. Referências bibliográficas....41
9. Anexo 1 – Concentração necessária de extrato para inibir 50% da viabilidade celular....44
10. Anexo 2 – Certificado de divulgação de resultados no XIX Annual CICS-UBI Symposium....45
11. Anexo 3 – Poster de resultados divulgado na 3ª Edição do Cosmetinnov....46

Capítulo II: Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar: ULSCB

1. Introdução....47
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos da ULSCB....47
2.1. Seleção de medicamentos....48
2.2 Critérios de aquisição....49
2.3 Receção e conferência dos produtos adquiridos....50
2.4 Armazenamento....51
2.4.1 Controlo de stocks e prazos de validade....52
3. Distribuição....53
3.1 Distribuição personalizada....53
3.1.1 Distribuição individual em dose unitária....53
3.1.2 Distribuição em regime de Ambulatório....54
3.1.3 Distribuição de circuitos especiais....56
3.2 Distribuição não personalizada....58
3.2.1 Distribuição por sistema tradicional ou clássico....58
3.2.2 Distribuição por sistema de reposição de níveis de *stock* por carregamento e troca de carros....59
3.2.3 Distribuição semiautomática por sistema Pyxis™....60
4. Setor de Farmacotecnia....60
4.1 Preparação de citotóxicos....61
4.2 Preparação de bolsas de nutrição parentérica e outros estéreis....63
4.3 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis....65
4.4 Reembalagem....67
5. Farmacovigilância....68
6. Ensaios Clínicos....68
7. Cuidados farmacêuticos e cedência de informação....69
8. Formações....69
9. Conclusão....70
10. Referências bibliográficas....71

Capítulo III: Relatório de estágio em farmácia comunitária: Farmácia São Cosme

1. Introdução 72
2. Caracterização geral da Farmácia 72
2.1 Horário de funcionamento, localização e caracterização dos utentes que frequentam a farmácia 72
2.2 Espaço exterior, interior e equipamentos 73
2.3 Sistema informático 75
2.4 Recursos humanos 76
2.5 Consulta de informação e documentação de suporte científico 77
3. Medicamentos: Conceitos e diferenças 77
4. Aprovisionamento, armazenamento e fornecedores 79
4.1 Critérios de aquisição 80
4.2 Tipos de encomendas efetuadas na farmácia 80
4.3 Receção de encomendas 81
4.4 Preços e margens de comercialização 81
4.5 Armazenamento 82
4.5.1 Controlo de prazos de validade 82
4.5.2 Controlo de temperatura e humidade 82
4.6 Devoluções 83
5. Farmacêutico e o seu papel no aconselhamento 83
5.1 Aspetos éticos e deontológicos 83
5.2 Farmacovigilância 84
5.3 Medicamentos fora de validade 84
5.4 Programa de troca de seringas (PTS) 85
6. Dispensa de medicamentos 85
6.1 Tipos de receitas médicas e respetiva validação 85
6.2 Regimes de comparticipação (geral, especial e de complementaridade) 87
6.3 Verificação do receituário e faturação às entidades responsáveis 88
6.4 Dispensa de estupefacientes e psicotrópicos 88
6.5 Dispensa de genéricos 89
6.6 Automedicação 89
6.6.1 Registo de intervenções farmacêuticas em situações clínicas ligeiras 90
6.6.2 Casos clínicos 91
7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde 91
7.1 Fitoterapia e suplementos alimentares 91
7.2 Medicamentos de uso veterinário 92
7.3 Produtos dietéticos 92
7.4 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene 93
7.5 Dispositivos médicos 94
8. Cuidados de saúde prestados na FSC 94
8.1 Determinação da glicémia 94
8.2 Determinação do colesterol total, HDL, LDL e triglicéridos 95

8.3 Determinação de medidas antoprométricas e medição da pressão arterial 96
9. Preparação de medicamentos 96
9.1 Medicamentos manipulados 97
9.2 Preparações extemporâneas 97
10. Formações 97
11. Conclusões 98
12. Referências bibliográficas 99

Lista de Figuras

Figura 1 - Comparação entre pele saudável e pele com DA. A figura ilustra um modelo de pele dividido em duas partes: à esquerda, a pele saudável, e à direita, a pele afetada por DA. A secção da pele com DA destaca as principais alterações, como erupção e descamação, comparadas à pele saudável. (Imagem adaptada de AFYA).....2

Figura 2 - Esquema resumo da patofisiologia e agentes imunoterapêuticos na DA. A predisposição genética e fatores ambientais induzem a disfunção da barreira, conjuntamente com uma mudança no microbioma com aumento de S. aureus, que consequentemente aumenta a disfunção e a vulnerabilidade da pele aos alergénios externos. É induzida uma resposta imunitária do tipo 2. A cascata de reação leva à intensificação do prurido, resultando num ciclo vicioso. Adaptada de [11].....3

Figura 3 - Dermatite Atópica em diferentes faixas etárias. A figura apresenta imagens representativas das manifestações da Dermatite Atópica (DA) em três fases da vida: A, Bebés – lesões típicas em áreas como a cabeça, barriga e pernas; B, Crianças e Adolescente – lesões típicas na zona do pescoço e áreas flexurais; C, Adultos – distribuição em áreas flexurais, como pescoço e extremidades distais, com lesões secas e escamosas . Adaptada de [56].....5

Figura 4 - Esquema representativo das possíveis atividades dos compostos bioativos dos organismos marinhos na DA. Adaptado de [26].....7

F**igura 5** - Representação esquemática dos processos de instabilidade física em emulsões. A figura ilustra os principais processos de instabilidade física que podem ocorrer nas emulsões e comprometer a estabilidade e eficácia dos cremes. Retirada de [34].....9

Figura 6 - Esquema de preparação da placa controlo.....16

Figura 7- Esquema de preparação da placa de teste.....17

Figura 8 - Espectros das amostras de cada extrato.....24

Figura 9 - Efeito dos extratos de Ulva lactuca na viabilidade celular de fibroblasto (L929) (ensaio MTT). Os fibroblastos (L929) foram expostos a diferentes concentrações dos extratos, com meio DMEM como controlo negativo e com SDS (2%) como controlo. *representam significância estatística quando comparados com o controlo, conforme determinado pelo valor de $p<0,05$ usando ANOVA unidirecional.....26

Figura 10 - Gráfico representativo dos valores de viabilidade nos controlos de solvente e ao controlo de viabilidade utilizado nos ensaios de citotoxicidade das células L929 (MTT). * representam significância estatística quando comparados com o controlo, calculadas através de análise estatística t-Test.....26

Figura 11 - Gráfico representativo do efeito dos diferentes extratos de Ulva lactuca na migração celular, nas concentrações anteriormente definidas como não citotóxicas no ensaio MTT. *representam significância estatística quando comparados com o controlo, conforme determinado pelo valor de $p<0,05$ usando ANOVA unidirecional 28

Figura 12 - V01 após centrifugação.....29

Figura 13 - V02 após centrifugação 29

Figura 14 - V03 após centrifugação 29

Figura 15 - V04 após centrifugação 30

Figura 17 - V05 + extrato após centrifugação.....30

Figura 16 - V05 após centrifugação 30

Figura 18 – Comparação entre os protótipos antes e após ciclos de temperatura e à temperatura ambiente para V05 e V05+extrato. A – V05 antes de iniciar estabilidade acelerada; B – V05 após 6 meses a 40 ºC; C – V05 após 1 ano à temperatura ambiente; D – V05+extrato antes de iniciar estabilidade acelerada; E – V05+ extrato após 3 meses a 40 ºC; F – V05+extrato após 6 meses à temperatura ambiente 31

Figura 19 - Gráficos de viscosidade para os protótipos V02, V03, V04 e o produto já comercializado Bepanthene.....32

Figura 20 - Gráficos de viscosidade para os protótipos V05, V05+extrato, V05+extrato após ciclos e o produto comercializado Bepanthene 32

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Constituintes do meio de cultura para a linha celular L-929 13

Tabela 2 - Ingredientes dos protótipos produzidos com o método a frio (V01, V02, V03 e V04) 21

Tabela 3 - Ingrediente dos protótipos produzidos com o método quente (V05 e V05+extrato) 22

Tabela 4 - Caracterização quantitativa de componentes bioativos nos extratos em estudo..... 24

Tabela 5 - Tabela representativa dos valores de IC_{50} obtidos para cada extrato..... 27

Tabela 6 - Tabela representativa dos resultados do poder antioxidante dos 4 extratos de Ulva lactuca..... 27

Tabela 7 - Classificação do poder antioxidante com base no índice de Atividade Antioxidante(AAI). Esta tabela apresenta a categorização dos extratos testados de acordo com o AAI, que é calculado pela razão entre a concentração ,áxima utilizada no ensaio e o valor de EC50 obtido..... 27

Tabela 8 - Características organoléticas 29

Lista de Acrónimos

ADM: Assistência na Doença aos Militares
AIM: Autorização de Introdução no Mercado
AIT: Acidente Isquémico Transitório
AO: Assistente Operacional
ARS: Administração Regional de Saúde
AUE: Autorização Especial de Utilização
AVC: Acidente Vascular Cerebral
CAUL: Certificado de Autorização de Lote
CEDIME: Centro de Documentação e Informação do Medicamento
CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHNM: Código Nacional do Medicamento
CIM: Centro de Informação do Medicamento
CIMPI: Centro de informação de Medicamentos de Preparação Individualizada
CNFT: Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CNP: Código Nacional do Produto
CPA: Catálogo de Aprovisionamento Público
CT: Corticosteroides tópicos
DA: Dermatite Atópica
DCI: Denominação Comum Internacional
DM: Diabetes Mellitus
DMEM: *Dulbecco's Modified Eagle Medium*
DPPH: 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl
EDTA: Ácido etilenodiamino tetra-acético
FEFO: *"first expired, first out"*
FGP: Formulário Galénico Português
FH: Farmácia Hospitalar
FI: Folheto Informativo
FNM: Formulário Nacional do Medicamento
FSC: Farmácia São Cosme
HCG: Gonadatrofina coriónica humana
HDL: *High Density Lipoproteins*
HTA: Hipertensão Arterial
IAA: Índice de atividade antioxidante
ICT: Inibidores da calcineurina tópicos
IMC: Índice de Massa Corporal
INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IWRS: *Interactive Web Response System*

LDL*: Low Density Lipoproteins*

LEF: Laboratório de Estudos Farmacêutico

MEP: Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia

MSRM: Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

MTT: *Microculture Tetrazolium Assay*

NP: Nutrição Parentérica

OF: Ordem dos Farmacêuticos

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PEG: Gastrostomia Endoscópica Percutânea

PT: Prontuário Terapêutico

PTGO: Prova de tolerância à glicose

PTS: Programa de Troca de Seringas

PVA: Preço de Venda ao Armazenista

PVF: Preço de Venda à Farmácia

PVP: Preço de Venda ao Público

RAM: Reação Adversa Medicamentosa

RCF: Força centrífuga reativa

RCM: Resumo das Características do Medicamento

RGPD: Regulamento Geral de Proteção de Dados

SAMS: Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários

SDS: Dodecilsulfato de Sódio

SF: Serviços Farmacêuticos

SH: Serviços Hospitalares

SIGCM: Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

SLH: Serviço de Logística Hospitalar

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SPMS: Serviços Partilhados do Ministério da Saúde

TSDT: Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

TPA: Terminal de pagamento automático

UAVC: Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais

UCAD: Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados

UCI: Unidade de Cuidados Intensivos

ULSCB: Unidade Local de Saúde Cova da Beira

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

VMER: Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Capítulo I - Desenvolvimento de uma emulsão cutânea com *Ulva lactuca* para aplicação na Dermatite Atópica

1. Introdução

1.1 Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano e constitui a principal barreira física contra o meio externo, desempenhando funções vitais que garantem a homeostase do organismo [1]. No entanto, quando ocorrem alterações genéticas ou disrupções nos constituintes da pele, podem desencadear-se patologias decorrentes de uma anormalidade na barreira ou de anomalias imunológicas [2].

1.2 Dermatite Atópica

A Dermatite Atópica (DA), também denominada de eczema atópico, é uma doença inflamatória crónica da pele [3],[4],[5]. Surge geralmente na infância, sendo frequentemente a primeira etapa da chamada ‘’marcha atópica’’, que interliga a dermatite atópica, a rinite alérgica e a asma, revelando uma progressão natural da doença. Apesar de desconhecidos os fatores que levam ao surgimento da DA, sabe-se hoje que detém uma etiologia bastante complexa, incorporando mecanismos genéticos, imunológicos e fatores ambientais [6],[4].

Mais que uma doença de pele, a dermatite atópica afeta a qualidade de vida do doente e dos respetivos familiares, dificultando a qualidade do sono, a autoestima do doente, as suas próprias interações sociais, o desenvolvimento de ansiedade, hiperatividade e depressão. Além disso, apresenta um encargo financeiro para as famílias, uma vez que para que a saúde da pele se mantenha, são necessários cuidados cosméticos diários apropriados [4],[5].

A DA afeta entre 10% a 20% das crianças e entre 1% e 3% dos adultos em todo o mundo, com predominância no sexo feminino. Sabe-se hoje que cerca de 4,4% da população europeia vive com DA. Embora não seja habitual, a DA pode surgir apenas na idade adulta, estimando-se que representa cerca de 15% a 30% dos casos. Quando surge na infância, pode muitas vezes desaparecer na puberdade, contudo, em cerca de 30% dos casos, permanece na vida adulta [4],[7],[5].

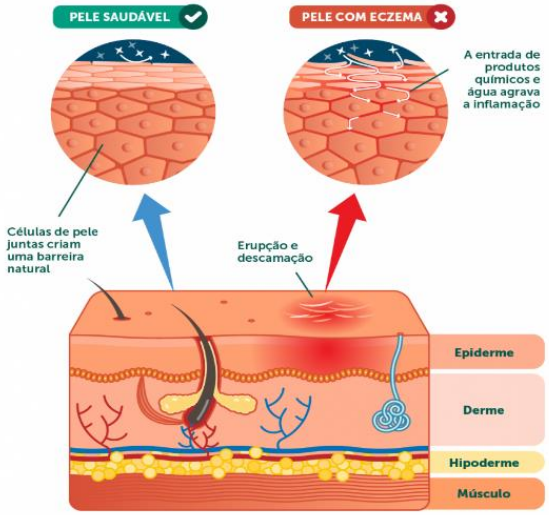


Figura 1 - Comparação entre pele saudável e pele com DA. A figura ilustra um modelo de pele dividido em duas partes: à esquerda, a pele saudável, e à direita, a pele afetada por DA. A secção da pele com DA destaca as principais alterações, como erupção e descamação, comparadas à pele saudável. (Imagem adaptada de AFYA).

1.2.1 Fisiopatologia da Dermatite Atópica

A fisiopatologia da DA, ainda que não totalmente conhecida, é bastante complexa e multifatorial. Está ligada à exposição ambiental, como poluição, produtos de limpeza e dieta alimentar, que podem desencadear crises em indivíduos predispostos. É também influenciada pela genética, observando-se uma disrupção da barreira e uma manifestação exacerbada por parte do sistema imunológico [3],[6],[4].

O principal fator de risco é o historial familiar de doença atópica. Outros fatores incluem viver num ambiente urbano, em regiões com elevada radiação ultravioleta ou climas secos, exposição repetida a antibióticos antes dos cinco anos, famílias de tamanho reduzido, elevado poder socioeconómico e elevado nível familiar de educação [3].

Como determinantes bem definidos no que concerne ao componente genético encontramos mutações na expressão do gene que codifica a filagrina e a loricrina, proteínas estruturais essenciais que permitem a diferenciação terminal da epiderme e a formação da barreira cutânea, responsáveis pela queratinização, hidratação e atividade antimicrobiana, assim como defeitos na permeabilidade associados ao comprometimento do filme lipídico que mantém a integridade da barreira epidérmica e um aumento da perda transepidérmica de água (TEWL). Consequentemente, a pele fica mais suscetível a agentes exógenos, promovendo um microbioma desequilibrado, levando a danos e inflamação da pele [8],[5],[9].

Conjuntamente, há um decréscimo nas ceramidas da pele, tanto lesionada como não lesionada, especialmente nos que apresentam anormalidades na filagrina. Nas lesões dos doentes com dermatite atópica, o comprimento das cadeias de ceramidas e ácidos gordos encontra-se reduzido,

causando anomalias na organização lipídica da epiderme, resultando então nos defeitos de permeabilidade da barreira epidérmica [8].

Estudos revelam que, na desregulação imunitária, as citocinas tipo 2 IL-4 e IL-13 desempenham um papel fundamental [10]. A inflamação mediada por Th2 representa um papel determinante na patologia da DA. O aumento da exposição a antigénios e a sinalização ativa as células Th2 para libertar IL-4, IL-5 e IL-13, induzindo a produção de IgE em células do tipo B. Estas citocinas do tipo 2 também causam danos na barreira e um aumento da colonização por *Staphylococcus aureus* [8],[9],[11].

Na pele de indivíduos saudáveis, *Propionibacterium acnes* e *Staphylococcus epidermidis* são abundantes no microbioma e o *Staphylococcus spp*. inibe geralmente o crescimento de *Staphylococcus aureus*. Contudo, em doentes com DA, a colonização por parte do *Staphylococcus aureus* aumenta, promovendo a desregulação da barreira cutânea e da imunidade, agravando a doença, a sensibilização a alergénios e o aumento da IgE sérica e dos biomarcadores tipo 2 [11],[10]. Este agravamento poderá ser justificado pela produção e secreção de fatores virulentos que exacerbam a inflamação, assim como a produção das citotoxinas por parte do *Staphylococcus aureus* [10].

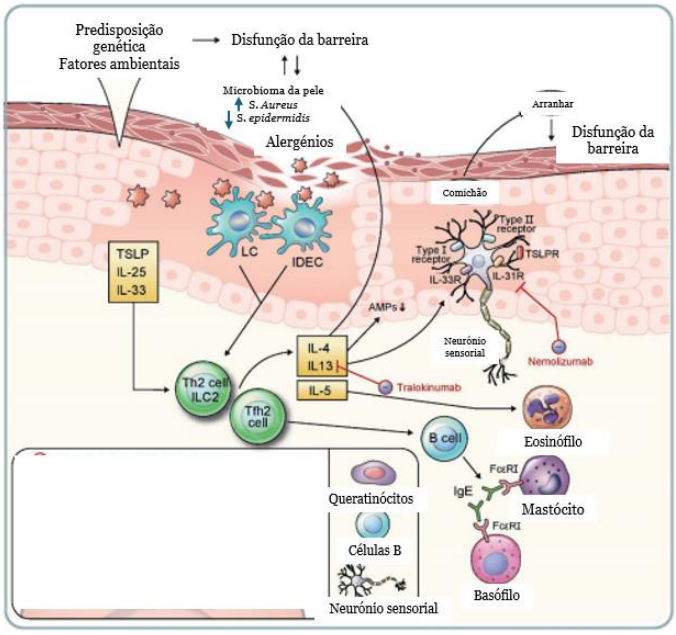


Figura 2 - Esquema resumo da patofisiologia e agentes imunoterapêuticos na DA. A predisposição genética e fatores ambientais induzem a disfunção da barreira, conjuntamente com uma mudança no microbioma com aumento de *S. aureus*, que consequentemente aumenta a disfunção e a vulnerabilidade da pele aos alergénios externos. É induzida uma resposta imunitária do tipo 2. A cascata de reação leva à intensificação do prurido, resultando num ciclo vicioso. Adaptada de [11].

Desta forma, a prevenção, diagnóstico clínico precoce e um tratamento eficaz dos sintomas, poderão ser a única forma de mitigar esta patologia [4].

1.2.2 Sinais e Sintomas da Dermatite Atópica

O prurido é o principal sintoma da dermatite atópica, geralmente acompanhado por xerose na zona lesada e não lesada e eritema na zona lesada. O doente pode ainda apresentar fissuras, lesões descamativas, crostas e exsudação. As consequências desta doença vão muito além dos sinais visíveis, podendo levar ao desenvolvimento de doenças mentais, tais como, ansiedade e depressão [12].

Os sinais e sintomas variam ao longo da vida, apresentando-se de forma diferente consoante a faixa etária em que o doente se encontra. Estão divididas pela fase infantil (menores de dois anos), infância e fase adulta, com diferenças consideráveis nos adolescentes e nos idosos [13].

Na fase infantil, o doente apresenta predominantemente lesões agudas de eczema, caracterizadas por pápulas e vesículas que causam muito prurido e apresentam exsudado ou crostas. As áreas mais afetadas são a cabeça e o pescoço, assim como as superfícies extensoras das extremidades, contrastando com as outras fases de vida [14],[15].

Na fase da infância, que se prolonga desde os dois anos até à puberdade, as lesões apresentadas são mais semelhantes morfologicamente às da fase adulta. As crianças apresentam secura, pápulas liquenificadas e placas, geralmente nos tornozelos, pulsos, mãos, pés e fossas antecubital e poplítea. Nesta fase o prurido é muito grave, levando consequentemente ao aparecimento de liquenificações e escoriações, uma vez que a criança não consegue evitar coçar-se [3],[14].

Na fase adulta a distribuição predomina nas zonas de flexão, com a adição do aparecimento de lesões na cara, pescoço e extremidades distais. As lesões apresentam-se simétricas, secas com placas escamosas [3],[14],[15].

Por fim, nos idosos as manifestações cutâneas de DA coincidem com as observadas nos adolescentes e adultos, com eczema no rosto e pescoço, bem como nas dobras das extremidades superiores e inferiores, podendo ainda manifestar-se em diferentes áreas como as mãos, mamilos, ou contorno dos olhos [13][14]. As lesões são vesiculares e exsudativas na fase aguda e hiperqueranóticas na fase crónica. A percentagem de doentes com doença moderada a severa é maior nos idosos comparativamente aos mais jovens [13].

Figura 3 - Dermatite Atópica em diferentes faixas etárias. A figura apresenta imagens representativas das manifestações da Dermatite Atópica (DA) em três fases da vida: A, Bebés – lesões típicas em áreas como a cabeça, barriga e pernas; B, Crianças e Adolescente – lesões típicas na zona do pescoço e áreas flexurais; C, Adultos – distribuição em áreas flexurais, como pescoço e extremidades distais, com lesões secas e escamosas . Adaptada de [57].

1.3 Tratamentos clássicos para a Dermatite Atópica

Atualmente não é conhecida cura para a DA, e o tratamento foca-se principalmente no tratamento e controlo dos sintomas [16].

A escolha do tratamento depende da idade do doente, historial e severidade da doença [17]. Assim, o tratamento poderá assentar numa base farmacológica em casos mais severos que assim o justifiquem, ou numa abordagem não farmacológica para situações menos graves e na prevenção de crises.

1.3.1 Tratamento farmacológico

Em situações de crise de DA, em que o eczema se apresenta muito exacerbado e há um prurido muito intenso, eritema, placas e edema, a intervenção necessária deve incluir tratamento farmacológico.

A primeira linha de tratamento geralmente são os corticosteroides tópicos (CT), prescritos devido às sua propriedades anti-inflamatórias, eficácia e segurança. Estes medicamentos são utilizados tanto nos adultos como nas crianças [8],[11]. Um tratamento tópico eficaz depende de três princípios fundamentais, sendo estes: potência suficiente, dose suficiente e aplicação correta [19]. Desta forma, os CT são divididos por categorias de potência e a seleção terapêutica feita com base na gravidade da doença, com ajustes baseados na idade dos pacientes, presença de comorbilidades, resposta ao tratamento, adesão terapêutica e custo [3],[20].

As categorias vão da VII (potência baixa/ muito baixa) até à I (potência alta/ muito alta) [14]. Os CT devem ser aplicados duas vezes ao dia quando a inflamação se encontra ativa, e a frequência deve ser reduzida para uma vez dia quando a inflamação diminui. Efeitos secundários como atrofia da pele e estrias podem ocorrer com o uso prolongado dos CT, pelo que é necessário ter em atenção as áreas de aplicação, assim como a duração do tratamento [21]. Após remissão das lesões, deve continuar-se com aplicação regular de produtos cosméticos emolientes.

Para além do tratamento mencionado anteriormente, como terapêutica tópica de segunda linha existem ainda os imunomodeladores sem cortisona, tacrolímus e pimecrolímus (inibidores de calcineurina tópicos (ICT))[16]. Estes ICT podem ser utilizados a partir dos três meses e apresentam-se também como terapêutica anti-inflamatória, apresentando eficácia a curto (3 a 12 semanas) e a longo prazo (até 12 meses) [18]. A sua aplicação deve ser efetuada também duas vezes ao dia, evitando a aplicação de outros produtos nas duas horas anteriores e posteriores à aplicação. Os efeitos secundários relatados para os CT não se verificam nos ICT, tornando-os numa boa alternativa para locais mais sensíveis como a cara, zona perianal, pregas cutâneas e pescoço [21].

Quando a doença se manifesta de forma grave e os tratamentos clássicos tópicos mencionados anteriormente não demonstram eficácia ou é necessário reduzir a quantidade de corticosteróides utilizados em doentes que necessitam de tratamento prolongado, poderá haver a necessidade de introdução de um tratamento sistémico. Estes incluem, anti-histamínicos orais, imunossupressores como ciclosporinas, corticosteroides orais, metotrexato e azatioprina. Como opção existe ainda o tratamento com fototerapia [20]. Mais recentemente, surgiu também como tratamento sistémico direcionado, a utilização de anticorpos como dupilumab e tralokinumab, que atuam diretamente contra as células Th2 [22].

1.3.2 Tratamento não farmacológico da DA

O controlo dos sinais e sintomas da DA tem como pilar a terapêutica não farmacológica mediante a aplicação de produtos cosméticos, fundamentais para a manutenção de um bom estado da pele e minimização das crises.

Os produtos cosméticos aliam-se assim ao tratamento farmacológico da DA desempenhando funções como reparadores da barreira cutânea, emolientes e humectantes que vão contribuir para o reforço da barreira cutânea minimizando a entrada de alérgenos e outros agentes inflamatórios, para o aumento de lípidos cutâneos e ainda para o aumento do conteúdo em água da pele permitindo assim a minimização das crises. Estes produtos emolientes e hidratantes, devem ser aplicados pelo menos duas vezes ao dia. Além disso, a utilização de óleos e géis de banho com agentes tensioativos suaves é de extrema importância em peles atópicas, uma vez que permitirá a limpeza suave da pele sem agredir a mesma [19], [21].

Os produtos de limpeza e cuidados da pele referidos devem ser escolhidos/ aconselhados consoante a sua fórmula galénica tendo em conta as preferências do doente, idade, superfície corporal, exacerbações, época do ano e o estado da pele.

Os hidratantes amaciam a pele através do aporte de água e reduzem a sua perda por formação de uma camada oclusiva, sendo ainda capazes de reduzir o prurido, a secura e a inflamação cutânea, permitindo a diminuição do uso de corticosteróides [23].

Em momentos de crise, a pele torna-se mais sensível e a utilização de cosméticos não é recomendada, pelo que, nesses casos, pode ser necessário recorrer a tratamentos com medicamentos de forma a controlar os sintomas e restaurar a saúde da pele.

1.4 Algas e a sua utilização em cosmética

O ambiente marinho tem atraído a atenção dos investigadores devido à vasta biodiversidade de organismos que produzem metabolitos secundários com potenciais efeitos farmacológicos e cosméticos [24], [25].

As algas tratam-se de seres eucariontes e autotróficos sintetizantes, que podem ser unicelulares ou multicelulares. Ao contrário das plantas, as macroalgas não possuem órgão e tecidos especializados e não são vascularizadas, nem possuem capacidade de formar estruturas como flor, folhas, raiz ou caule. Desempenham um papel muito importante nos ecossistemas aquáticos, apresentando-se como produtores primários importantes. Podem ser encontradas em diversos habitats e existem diferentes tipos de algas, cada uma com características específicas e usos diversos, tanto a nível alimentar como na indústria [26].

As algas são fontes naturais ricas em novos compostos bioativos. Os extratos de algas são considerados seguros devido à baixa citotoxicidade em humanos, o que lhes confere uma elevada potencialidade de utilização [24],[27],[28]. De entre os efeitos possíveis dos metabolitos secundários mencionados anteriormente, destacam-se efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, anticancerígenos, antibacterianos e antienvelhecimento [27].

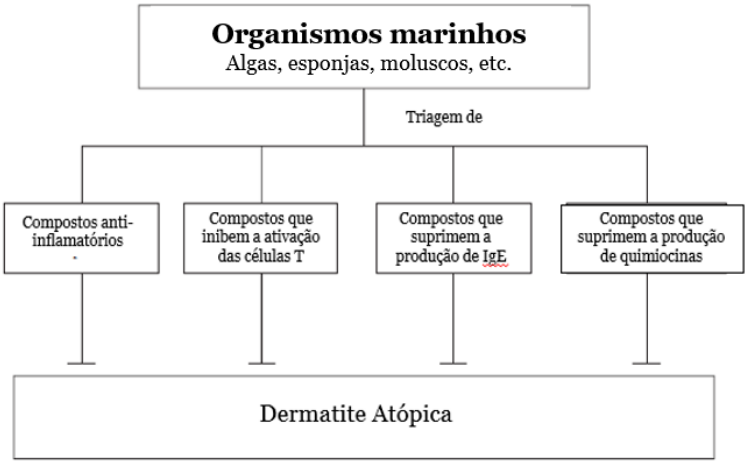


Figura 4 - Esquema representativo das possíveis atividades dos compostos bioativos dos organismos marinhos na DA. Adaptado de [27].

Desta forma, os extratos obtidos de algas podem ser utilizados duas formas distintas: como ingrediente funcional, ou como ingrediente cosmético ativo, fazendo uso das propriedades bioativas [29]. Devido às propriedades demonstradas, as algas apresentam-se promissoras no controlo da DA, como visível no esquema da figura 4.

A *Ulva lactuca*, também conhecida como alga verde ou "alface do mar", é classificada como macroalga do filo Chlorophyta, e possui compostos bioativos benéficos para a saúde. A extração destes compostos pode ser feita utilizando diferentes métodos como por exemplo maceração e extração com solvente. Os polissacáridos, que se apresentam como uma classe significativa na *Ulva lactuca*, apresentam atividade antioxidante, anti-inflamatória e imunomodeladora. Além disso, os compostos fenólicos que o constituem, como os flavonóides, apresentam também propriedades antioxidantes, assim como os pigmentos de clorofila e carotenóides [30]. Estes pigmentos de clorofilas, mais concretamente a e b e de beta-caroteno, conjuntamente com os ácidos gordos e metabolitos como o ácido oleico, linoleico e linolénico presentes na *Ulva lactuca*, conferem-lhe propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, de conferência de elasticidade da pele, síntese de colagénio, antirrugas, emolientes e hidratantes [31].

A clorofila é um pigmento importante encontrado nas plantas verdes e nas algas, está envolvido na fotossíntese e desempenha um papel importante na captura e transferência de energia na fotossíntese. A sua estrutura e conformação afetam a sua atividade antioxidante, estabelecendo-se diferenças entre a clorofila a e a clorofila b [32].

Estudos anteriores mostraram que a clorofila atua como antioxidante lipídico em óleos alimentares armazenados e podem reduzir radicais livres em ensaios padrão [33].

1.5 Emulsões

De acordo com a Farmacopeia Portuguesa, uma emulsão consiste numa dispersão entre dois líquidos, geralmente designados como óleo e água (normalmente imiscíveis ou parcialmente miscíveis). Esta emulsão apresenta, pelo menos, duas fases, das quais a descontínua corresponde ao líquido que se dispersa na forma de gotículas ao longo do outro líquido, que representa a fase contínua. Desta forma existem emulsões do tipo A/O (a fase descontínua é a aquosa, que se dispersa na fase contínua, oleosa) ou O/A (a fase descontínua é a oleosa, que se dispersa na fase contínua, aquosa) [34]. As emulsões O/A são mais facilmente removíveis da pele, não deixam um aspeto gorduroso e apresentam maior poder de penetração [35]. Para além das emulsões simples escritas existem emulsões com fases múltiplas (por exemplo A/O/A ou O/A/O) e ainda variações relativamente ao tamanho de partícula que justificam outra classificações (como microemulsões e nanoemulsões).

Depois da formação da emulsão, esta deve manter a sua aparência original, odor e consistência durante o máximo tempo possível, sem contaminação microbiológica. São diversos os processos de instabilidade, tanto física quanto química, que podem ocorrer, tornando-se desta forma

essencial adicionar conservantes e agentes emulsivos, responsáveis por diminuir a tensão superficial, evitando a separação de fases e mantendo a estabilidade do produto. Os processos de instabilidade química vão desde a oxidação das formulações à contaminação microbiológica, preocupação esta que ganha especial relevância principalmente em formulações que são maioritariamente constituídas por água [35],[34]. Os processos de instabilidade física que podem ocorrer são o *creaming*, floculação, inversão de fases, maturação de Ostwald, coalescência ou separação de fases, que de forma reversível ou irreversível inviabilizam a emulsão preparada anteriormente, como demonstrado na Figura 5.

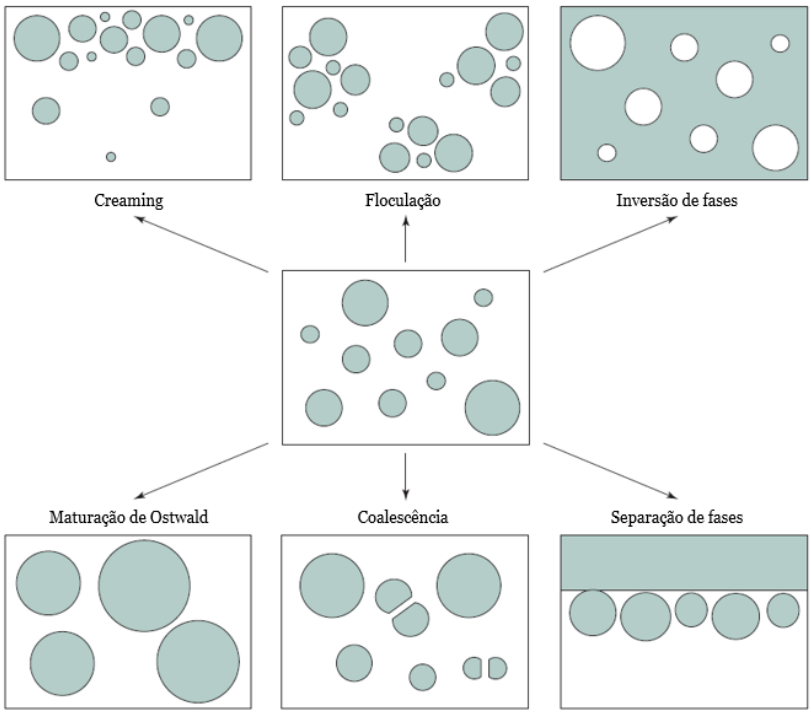


Figura 5 - Representação esquemática dos processos de instabilidade física em emulsões. A figura ilustra os principais processos de instabilidade física que podem ocorrer nas emulsões e comprometer a estabilidade e eficácia dos cremes. Retirada de [35].

As emulsões são muitas vezes utilizadas no desenvolvimento de produtos cosméticos, entre os quais, cremes e loções corporais (referindo-se estas últimas a emulsões fluidas).

Um cosmético é definido como "qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais" [36].

Os cremes são emulsões semi-sólidas, brancas, destinadas a uma aplicação externa [35]. Os cremes hidratantes são desenhados para aumentar o teor de água na pele, contendo ingredientes oclusivos que produzem uma barreira impermeável na superfície da pele, ingredientes emolientes que repõem os lípidos da pele e ingredientes humectantes que absorvem água [37].

As formulações em creme apresentam geralmente alguns ingredientes comuns, como por exemplo, humectantes, emolientes, hidratantes, agentes de textura, emulsionantes, conservantes e antioxidantes. Um ingrediente essencial é a água, geralmente utilizada como solvente de outros ingredientes e como tal deve ser livre de contaminações e micróbios [38].
Os humectantes são ingredientes higroscópicos que mimetizam a atividade do Fator de Hidratação Natural da pele e impedem a evaporação da água da pele sendo capazes de aumentar a sua hidratação e torná-la mais suave [38],[39].

Os emolientes são utilizados nas formulações devido à capacidade de suavizar e conferir elasticidade à pele, atuando como lubrificantes e melhorando a sua aparência. Muitos deles atuam também como oclusivos, retardando a evaporação da água da superfície da pele [38],[39].

Os agentes de textura são essenciais para conferir viscosidade à emulsão, contribuindo para a estabilidade e propriedades reológicas [38], [39].

Os antioxidantes são utilizados para combater os fenómenos oxidativos a que a formulação poderá estar sujeita [40].

A reologia irá estudar as propriedades dos fluidos, com base na elasticidade, viscosidade e plasticidade dos mesmos, quando sujeitos a uma força. O comportamento reológico é determinado através da curva gráfica que representa a tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento. Comportando-se com um fluido Não-Newtoniano, este poderá ser classificado como viscoelástico, tixotrópico, pseudoplástico (reofluidificante) ou dilatante (reoespessante). A alteração da viscosidade e respetiva tixotropia poderá ser determinada a partir de um viscosímetro cone-prato ou de um viscosímetro de agulhas [41]. Um material viscoelástico é capaz de exibir propriedades de sólidos elásticos e de fluidos viscosos. Num fluido reofluidificante, a viscosidade diminui com o aumento da tensão de cisalhamento, ao passo que num fluido reoespessante a viscosidade irá aumentar com esse aumento da taxa de cisalhamento. Num fluido tixotrópico ocorre diminuição da viscosidade ao longo do tempo para uma tensão de cisalhamento constante, e ao retirar a força aplicada, o fluido é capaz de retomar ao valor original de viscosidade [42].

2. Objetivos do estudo

Este estudo teve como objetivo principal o desenvolvimento de um creme emoliente, hidratante, oclusivo e com propriedades regeneradoras da pele, para aplicação em pequenas áreas sensíveis afetadas pela Dermatite Atópica, através da incorporação de um extrato de algas produzido em Portugal, como ingrediente ativo.

De forma a alcançar este objetivo, este trabalho passou pela execução das seguintes tarefas:

- Caracterização *in vitro* de extratos de *Ulva lactuca,* focado em parâmetros relevantes na Dermatite Atópica tendo em consideração os seguintes ensaios:
    - Atividade Citotóxica: através do ensaio colorimétrico do MTT na linha celular de fibroblastos de ratinho (L929);
    - Atividade antioxidante: através do método físico-químico DPPH;
    - Ensaios de migração celular: avaliada através da criação de uma ferida mecânica na linha celular em estudo.
- Desenvolvimento de uma formulação base e incorporação do extrato selecionado
- Avaliação da estabilidade dos protótipos elaborados.
- Caraterização reológica dos protótipos.

3. Materiais e Métodos

3.1 Extratos de Ulva lactuca

Para a realização deste trabalho foram incluídos quatro extratos da alga *Ulva lactuca*: extrato aquoso, extrato metanólico, extrato etanólico a 40% e extrato etanólico a 96%. Os extratos foram produzidos e caracterizados pela equipa do Marine Algae Lab, CFE—Centre for Functional Ecology, Science for People & Planet, Department of Life Sciences da Universidade de Coimbra.

3.1.2 Colheita e caracterização *in vitro* dos extratos de algas

A caracterização in vitro dos extratos de *Ulva lactuca,* foi realizada em parceria com a Universidade de Coimbra, responsável pela extração e caracterização dos componentes bioativos.

A *Ulva lactuca* foi colhida num sistema de cultivo na Figueira da Foz (Umimare). Após a colheita, as algas foram lavadas e secas no laboratório a 40 ^{o}C. Posteriormente foram moídas e preparadas para a extração com: metanol, etanol a 40%, etanol a 96% e água.

Os extratos foram obtidos da seguinte forma:

- Preparação do Material: 5g de algas moídas e secas foram cobertas com 100ml do respetivo solvente.
- Processo de Extração: A mistura foi mantida em agitação constante e submetida a três extrações sucessivas com intervalos de 1 hora entre cada uma. Após cada etapa, o extrato foi filtrado utilizando um funil de Gouch (porosidade: G3).
- Concentração do Extrato: Os extratos filtrados foram concentrados em um evaporador rotativo a vácuo (Witeg, Wertheim, Alemanha) até obter um volume final de aproximadamente 20 ml [43].

Os quatro extratos obtidos foram, então, transferidos para meio aquoso.

3.2 Determinação da viabilidade celular

A viabilidade celular foi avaliada utilizando a linha celular de fibroblastos de ratinho exposta aos diferentes extratos de *Ulva lactuca* (aquoso, metanólico, etanólico a 40% e a 96%). A atividade citotóxica foi avaliada através do ensaio 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-brometo de difeniltetrazólio, (MTT - *Microculture Tetrazolium Assay).*

No ensaio MTT, o sal de tetrazólio de cor amarela, é convertido pelas células em cristais violeta, que se acumulam no interior das células, sendo posteriormente extraídos e dissolvidos pelo isopropanol (solvente), conferindo aos poços uma cor roxa que se apresenta com diferentes tonalidades consoante a viabilidade celular. Estabelece-se assim uma relação de proporcionalidade entre o número de cristais formados e a viabilidade celular como resposta aos

estímulos aplicados. Tonalidades de roxo mais fortes irão representar maior viabilidade celular e, contrariamente, as tonalidades mais suaves, representam uma viabilidade mais reduzida.

A quantificação da intensidade da cor é realizada com recurso a um espetrofotómetro de placas, através da leitura de absorvâncias em dois comprimentos de onda previamente referenciados, 570nm e 650nm, valores estes que posteriormente se subtraem para a obtenção dos resultados.
Durante este ensaio avaliou-se a viabilidade celular dos fibroblastos perante os diferentes extratos de *Ulva lactuca*. Os ensaios foram realizados de acordo com a ISO/EN 10993-5 – *Biological evaluation of medical devices* – Part 5: *Tests for in vitro cytotoxicity* [44].

3.2.1 Linha Celular

Para a realização deste ensaio, foram utilizadas células de fibroblastos de ratinhos (L cell, L-929, derivative of Strain L) como modelo de representativo da derme. Estas células são amplamente empregadas em estudos de citotoxicidade, como modelo padrão para avaliar a biocompatibilidade e os efeitos tóxicos de várias substâncias.

3.2.2 Cultura e manutenção das linhas celulares

Tabela 1 - Constituintes do meio de cultura para a linha celular L-929

Meio DMEM	**[ ] final**
Bicarbonato de sódio	1,5g/L (17,95 mM)
Penicilina	100 U/ml
Estreptomicina	100 µg/ml
FBS inativado	10%

A linha celular L929 foi cultivada em meio completo DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) (*Life technologies*). O pH do meio foi ajustado entre 7,2-7,4, e o meio foi esterilizado numa câmara de fluxo laminar com recurso a uma unidade de filtração com membrana de 0,22 µm. A composição detalhada do meio encontra-se descrita na *Tabela 1*.
As células foram mantidas em cultura numa incubadora (NUAIRE, DHD AUTOFLOW, CO2 Air-Jacketed Incubator) a 37 ^{o}C, 95 % de humidade e 5 % de CO2.

Quando as células atingiram a confluência de aproximadamente 80%, foram tripsinizadas com recurso a uma solução de Tripsina-EDTA [solução de protéase com tripsina a 0,05 % m/v e EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético) a 0,2 g/L – HyCloneTM], para permitir a subcultura. O meio de cultura do *T-flask* foi retirado, e adicionada a tripsina de forma a cobrir as células, e ficou a atuar dentro da estufa cerca de 20 minutos. De seguida, a ação da tripsina foi neutralizada adicionando de meio DMEM, o dobro da tripsina adicionada anteriormente. A suspensão celular foi transposta para um *falcon*, centrifugado a 125 RCF (Força Centrífuga reativa), durante 5 minutos. Após a centrifugação, as células acumuladas no *pellet* foram separadas do sobrenadante,

descartando o mesmo. O pellet foi ressuspenso em meio completo DMEM e a suspensão transferida para um novo *T-flask*.

3.2.3 Metodologia do ensaio de MTT

Preparação das placas

Para avaliar a viabilidade celular dos fibroblastos L-929 expostos aos extratos de *Ulva lactuca*, foi realizada a preparação das placas conforme descrito para a manutenção das linhas celulares. Sendo que, após a centrifugação, as células foram contadas recorrendo a uma câmara de *Newbauer,* de forma a obter a densidade celular correta para o ensaio em estudo. Para proceder à contagem retiraram-se 10 µL de suspensão, colocaram-se num *eppendorf* e adicionou-se uma quantidade igual do corante azul tripano a 0,4% (Merk® - Darmstadt, Alemanha). Após contagem nos 4 quadrantes presentes na câmara, calculou-se a média celular, multiplicou-se pelo fator diluição (1:2) e por 10^4, descrito na equação (1):

$$Nº\ de \frac{células}{mL} = \frac{nº\ total\ de\ células}{nº\ de\ quadrantes} x\ fator\ de\ diluição\ x\ 10000 \quad (1)$$

Para obter uma densidade celular de $1x10^4$ células/ml em cada poço de uma placa de 96 poços, e considerando o volume final de 100 µL por poço, foi calculado o volume de suspensão necessário. As placas foram então semeadas com recurso a uma multicanal e posteriormente incubadas durante 24 h a 37 ˚C com 5 % de CO_2.

Aplicação dos diferentes estímulos nas células

Após as 24h, foram preparadas diluições sucessivas dos extratos de 50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,13%, 1,57% e 0,78%. Em cada *eppendorf* foram colocados 700 µL de meio e no primeiro *eppendorf* foram também adicionados 700 µL do extrato em estudo. As diluições foram feitas pela transferência de 700 µL do primeiro tubo para o segundo, e assim sucessivamente. Para além das diferentes diluições, prepararam-se também três controlos:

• Controlo negativo (meio DMEM);

• Controlo positivo [(2 % SDS em meio DMEM (v/v)) (Dodecilsulfato de Sódio) (*PanReac AppliChem*)];

• Controlo de solvente (50 % água).

As preparações das diluições foram efetuadas na ausência luz, tendo em conta o fator de fotossensibilidade por parte dos extratos utilizados.

Durante a fase de aplicação dos estímulos e respetivos controlos, o meio de cultura foi removido dos poços e posteriormente foram adicionados 100 µL das diluições e dos controlos. As placas foram incubadas durante 24 horas a 37 ºC, com 95 % de humidade do ar e 5 % de CO_2.

Preparação e colocação do MTT nas células

No terceiro dia de ensaio, foi preparada uma solução de MTT (Alfa Aesa®- Haverhill, Massachusetts, EUA), com uma concentração final de 1 mg/ml em meio incompleto. Após a remoção dos estímulos, foram adicionados, em cada poço, 100 µL da solução de MTT preparada anteriormente. A placa foi incubada novamente, envolta em prata para proteger da luz, durante 3-4 horas nas condições normais de incubação, 37 ^{o}C, 95 % de humidade e 5 % de CO_2.

Após o período de incubação, a solução de MTT foi removida das placas e foram adicionados 100 µL de isopropanol *(FisherChemical)*, cujo objetivo foi dissolver os cristais de formazan. Por fim, realizou-se a leitura das absorvâncias a 570_{nm} e 650_{nm} no espetrofotómetro e efetuou-se o tratamento de dados.

3.2.4 Tratamento de resultados

Foram realizados pelo menos dois ensaios independentes (n=2), que apresentassem concordância (desvio padrão inferior a 20% em todas as condições em teste). Cada ensaio incluiu 6 repetições de cada condição e cada um dos quatro extratos foi avaliado em placas diferentes.

Os dados foram tratados no Microsoft Excel (Microsoft® Excel® para Microsoft 365) e a respetiva análise estatística assim com a elaboração dos gráficos foi feita através do programa GraphPad (Prism 9.1.1 for mac OS, GraphPad Software, LLC). A análise foi feita pela seguinte ordem:

1. Os valores de absorvâncias a 650nm foram subtraídos aos valores da absorvância a 570nm.
2. O valor obtido foi normalizado ao controlo, os valores foram multiplicados por 100 e foi feita a divisão pela média do controlo. Obtivemos então os valores relativos de viabilidade celular.
3. No programa *GraphPad* foi elaborado um gráfico de barras que relaciona a percentagem de viabilidade com as diferentes concentrações de extrato estudadas. Com base no referido gráfico foi ainda feita uma análise estatística (ANOVA unidirecional).
4. Através da média de percentagem de viabilidade celular construiu-se uma curva sigmoidal e determinou-se a concentração inibitória capaz de inibir 50% da viabilidade celular (IC50) para cada preparação.

3.3 Determinação da atividade antioxidante dos extratos

Durante este trabalho estudou-se o potencial antioxidante de cada um dos extratos recorrendo a um ensaio de redução de 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, mais conhecido como ensaio de redução do DPPH. Este ensaio permite determinar o potencial antioxidante de cada extrato através da redução de radicais livres existentes no DPPH.

Na sequência da interpretação de resultados é então possível calcular o EC50 – concentração eficiente (concentração de amostra que consegue reduzir 50% da concentração inicial de DPPH) e posteriormente determinar o Índice de atividade antioxidante (IAA). No decorrer do ensaio

ocorre uma reação oxidação-redução, onde o DPPH, que apresenta coloração violeta, é reduzido, passando para uma coloração amarelada, produzindo um decréscimo da absorvância a 517nm. A quantificação é determinada através de um leitor de microplacas a 517nm e o poder antioxidante será tanto maior quanto mais significativa for a mudança de coloração de roxo para amarelo, devendo observar-se um perfil sequencial de redução do DPPH.

Através deste ensaio verificou-se o poder antioxidante de cada um dos diferentes extratos de U*lva lactuca*.

3.3.1 Metodologia do ensaio de DPPH

Preparação dos reagentes

Para o ensaio de DPPH, as respetivas soluções foram preparadas em balões volumétricos de 50ml. Primeiramente preparou-se uma solução de 50 ml com 2,5 mg de DPPH diluído em 50 ml de metanol a 100% e uma solução de 50 ml com 2,5 mg de ácido ascórbico diluído em 50 ml, posteriormente ambos os balões foram envolvidos em alumínio para proteger as soluções da degradação da luz.

Preparação das placas

Em cada um dos ensaios realizados foi preparada uma placa de controlo. Foram pipetados 100 µl de metanol em todos os poços exceto os poços da primeira coluna. Posteriormente adicionaram-se 300 µl da solução de DPPH nos poços A1, B1 e C1 e de ácido ascórbico aos poços D1, E1, F1, G1 e H1 e diluíram-se 200 µl desde a primeira linha até a 12ª. Os 200 µl do último poço foram descartados. Desta forma foram obtidas diluições 1:1,5 (Figura 6).

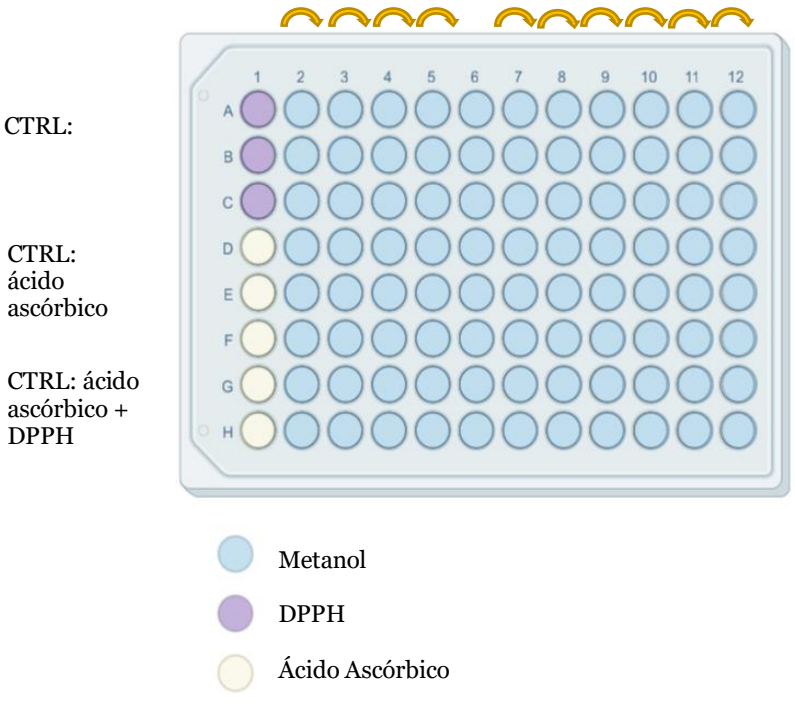


Figura 6 - Esquema de preparação da placa controlo.

Após as diluições, foram adicionados 100 µl de metanol aos poços das linhas A, B, C, D e E de maneira a obter um volume final de 200 em cada poço µl. De seguida, adicionaram-se 100 µl de DPPH aos poços das linhas F, G e H. Envolveu-se a placa em papel de alumínio e incubou-se durante 30 minutos à temperatura ambiente. Após o período de incubação, leu-se a absorvância de cada poço das placas num leitor de microplacas a 517 nm.

A placa de teste de 96 poços foi preparada da seguinte forma: colocaram-se 100 µl de metanol em todos os poços exceto os poços da coluna 1, e na linha D e E. De seguida, adicionaram-se 300 µl da solução em estudo, neste caso de um dos extratos, aos poços A1, B1, C1, F1, G1 e H1 (absorvância do teste) e diluíram-se 200 µl seriadamente desde a primeira linha até a 12ª, fazendo *up* and *down*, sendo que os 200 µl do último poço foram descartados e então obtidas novamente diluições 1:1,5. (Fig.7)

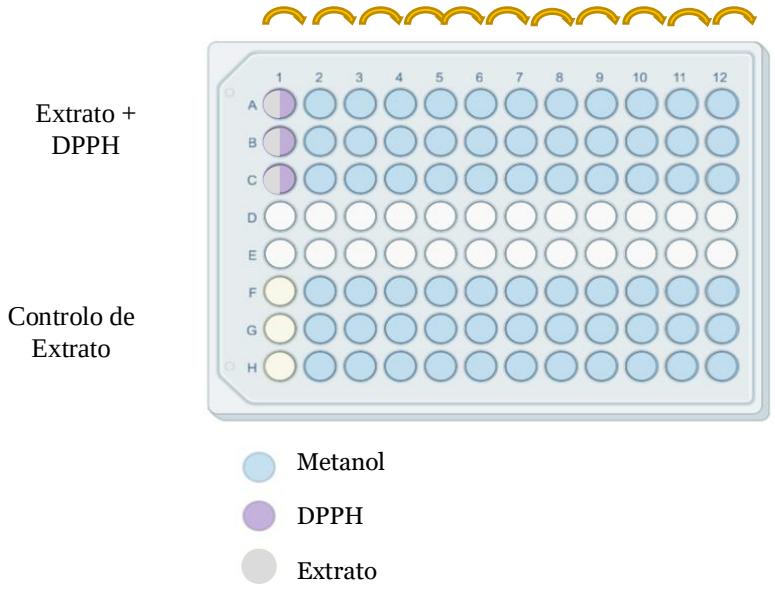


Figura 7- Esquema de preparação da placa de teste.

Por fim, adicionaram-se 100 µl de DPPH aos poços das linhas A, B e C e 100 µl de metanol aos poços F, G e H. Envolveu-se a placa em papel de alumínio e foi incubada durante 30 minutos à temperatura ambiente.
Após o período de incubação, a absorvância de cada foi medida num leitor de microplacas a 517 nm.

3.3.2 Tratamento de resultados

De forma a garantir a validade dos resultados, foram realizados pelo menos 3 ensaios independentes para cada um dos extratos, com desvio padrão inferior a 20%. Em cada ensaio foram incluídos 6 replicados de cada condição e cada placa correspondeu a cada um dos quatro extratos diferentes.
Os dados foram tratados no programa Microsoft Excel (Microsoft® Excel® para Microsoft 365). A análise foi efetuada pela seguinte ordem:

1. Subtraiu-se o valor de absorvância do metanol aos valores de absorvância obtidos, para corrigir a interferência do metanol.
2. Construiu-se uma reta de calibração do DPPH com os valores de absorvância, permitindo desta forma calcular o declive.
3. Subtraiu-se a absorvância das soluções de DPPH + ácido ascórbico dos valores obtidos para as diferentes concentrações de ácido ascórbico;
4. Calculou-se o EC50 do ácido ascórbico;
5. Determinou-se, através da reta de calibração, a concentração de DPPH que não foi reduzida;
6. Calculou-se a concentração de DPPH que foi reduzida.
7. Calculou-se a percentagem de redução do DPPH e traçou-se a reta da percentagem de redução.
8. Calculou-se o EC50 da amostra testada através da reta da percentagem de redução do DPPH.
9. Calculou-se o AAI.

Na Tabela 2 encontramos a classificação do poder antioxidante de acordo com o Índice de Atividade Antioxidante determinado.

Tabela 2 - Classificação do poder antioxidante com base no AAI. Esta tabela apresenta a categorização dos extratos testados de acordo com o AAI, que é calculado pela razão entre a concentração máxima utilizada no ensaio e o valor de EC_{50} obtido

Atividade antioxidante (AAI)			
AAI < 0,5	0,5 < AAI <1	1 < AAI < 2	AAI >2
Fraca	Moderada	Forte	Muito forte

3.4 Determinação da atividade cicatrizante dos extratos

3.4.1 Metodologia dos Ensaios de Migração

Durante este trabalho avaliou-se o potencial cicatrizante dos 4 extratos de *Ulva lactuca*. Para esta determinação, recorreu-se ao ensaio *"wound-scratch assay"*, que consiste em efetuar uma ''ferida'' na camada celular depositada no poço, e avaliar posteriormente se a migração está a ser potenciada pelo contacto com o extrato. Quanto menor for a área de "ferida", maior será o potencial reparador da pele demonstrado pelo extrato.

Preparação das placas

As células foram cultivadas em placas de 12 poços, a densidade celular foi ajustada para 4 x 10^4 células por poço, com um volume de 1 mL de meio de cultura por poço. A contagem e a o processo de semear as células foram realizadas de acordo com o método descrito anteriormente para o ensaio de MTT. As placas foram então semeadas com recurso a uma pipeta e posteriormente incubadas durante 24 h a 37 ˚C com 5% de CO2.

Realização da ferida e aplicação dos diferentes estímulos nas células

Após 24h, já concluída a adesão das células, o meio foi retirado dos poços e a monocamada celular foi "ferida" utilizando uma micropipeta P200 para criar um arranhão central. Os poços foram lavados com PBS para remover as células soltas e detritos.

Os extratos foram aplicados e a concentração escolhida foi de encontro à determinada anteriormente nos ensaios de biocompatibilidade, tendo sido utilizada uma concentração de 25% para o extrato etanólico a 40% e de 12,5% para os restantes.

Após a aplicação dos extratos, foram adquiridas imagens no microscópio Olympus IX51. Inicialmente foram adquiridas 4 imagens de cada condição, que correspondiam ao momento inicial (t0).

Em seguida, as placas foram novamente incubadas 37 ˚C com 5 % de CO_2 e novas imagens foram adquiridas após 12 horas.

3.4.2 Tratamento de resultados

A área da "ferida" foi avaliada recorrendo a uma ferramenta de análise de imagem digital (ImageJ software) que permitiu a estimativa da distância da área da lesão. Posteriormente é feita uma normalização ao controlo, permitindo comparar a imagem dos extratos com o mesmo.

A diferença entre as médias foi analisada pelo teste t de *student* (assumindo distribuição normal das variáveis contínuas). Para um p-value < 0,05, o valor foi considerado significativo.

3.5 Desenvolvimento da formulação para incorporação do extrato de *Ulva lactuca*

Neste trabalho foi formulada uma emulsão O/A para aplicação cutânea, destinada a receber um extrato de *Ulva lactuca* para aplicação em zonas sensíveis geralmente afetadas pela Dermatite Atópica.

3.5.1 Matérias-primas, materiais e equipamentos

Matérias-primas

- Água pura Milli-Q® (Milli-Q®, Alemanha)
- Glicerina (Glycerin) – Escuder
- Pentilenoglicol (Pentylene glycol) – Unigolden
- Pantenol a 75% (Panthenol) – Escuder
-Sepilife Nude (Sodium Acrylate/Sodium Acryloyldimethyl Taurate Copolymer)– SEPPIC
- Triglicéridos do ácido cáprico e caprílico (Caprylic/Capric triglyceride) – Escuder

- Óleo de amêndoas doces (Prunus Amygdalus Dulcis) – Escuder
- Tocoferol (Tocopherol) – AOM
- Microcare SBCT (Sodium Benzoate and Potassium Sorbate and Cetrimonium Chloride and Aqua) – Thor
- Ácido cítrico (Citric acid) – Acofarma
- Goma xantana (Xanthan gum) – Acofarma
- Sepimax zen (Polyacrylate Crosspolymer-6) – SEPPIC
-Manteiga de Karité (Butyrospermum Parkii Butter) – Escuder

Materiais

-Pipetas de *Pasteur;*
-Copos de plástico;
-Varetas;
-Espátulas;
-Boiões de vidro;
-Boiões de plástico (PP)

Equipamentos

-Balança de precisão (ADAM® HighlandTM HCB123, Reino Unido);
-Agitador (Heidolph® RZR 2041, Alemanha);
-Centrífuga (Hettich® MIKRO 200R, Alemanha)
-Banho-maria sem agitação (VWR®)

3.5.2 Preparação da formulação

No desenvolvimento da formulação foram utilizados dois métodos produtivos distintos, um a frio e outro a quente com recurso ao banho termostatizado.

Método produtivo a frio

A tabela 3 indica a composição qualitativa e quantitativa dos protótipos produzidos com método a frio.

Tabela 3 - Ingredientes dos protótipos produzidos com o método a frio (V01, V02, V03 e V04)

		Concentração (%)			
	Ingredientes	V01	V02	V03	V04
Fase Aquosa	Água	qbp 100%	qbp 100%	qbp 100%	qbp 100%
	Glycerin	5%	6%	6%	6%
	Pentylene glycol	1,50%	1,50%	1,50%	1,50%
	Panthenol 75%	3%	4%	4%	4%
	Xanthan gum	----------	----------	0,20%	----------
	Sodium Benzoate, Potassium Sorbate, Cetrimonium Chloride and Aqua	1,25%	1,25%	1,25%	1,25%
	Polyacrylate Crosspolymer-6	----------	----------	----------	0,40%
Fase Oleosa	Sodium Acrylate, Sodium Acryloyldimethyl Taurate Copolymer	4%	5%	5%	5%
	Caprylic/Capric triglyceride	5%	5%	5%	5%
	Prunus Amygdalus Dulcis	2%	2%	2%	2%
	Tocopherol	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
Ajuste de pH	Citric acid	2 a 3 gotas			

Para fazer estes protótipos da formulação, as fases aquosa e oleosa foram preparadas separadamente. Nestes quatro primeiros protótipos, a preparação foi efetuada a frio.

Inicialmente foram pesados e adicionados num copo todos os ingredientes correspondentes à fase aquosa e noutro copo todos os correspondentes à fase oleosa.

Posteriormente, a fase aquosa foi colocada no agitador de pás e após homogeneização adicionou-se a fase oleosa, agitando-se até criar uma emulsão cremosa.

Por fim, realizou-se a medição do pH que foi acertado a 4,5 pela adição de ácido cítrico.
Aos diferentes protótipos foram sequencialmente efetuadas alterações nos ingredientes, sublinhados a laranja nas tabelas de formulação, para alteração da viscosidade e características sensoriais do produto.

Método produtivo a quente

Pela adição de um novo ingrediente, a manteiga de Karité, com o objetivo de conferir à formulação propriedades emolientes e características texturais e sensoriais mais adequadas, o método produtivo deste protótipo passou a ser efetuado a quente (Tabela 4).

Tabela 4 - Ingredientes dos protótipos produzidos com o método quente (V05 e V05+extrato)

		Concentração (%)	
	Ingredientes	V05	V05 + extrato
Fase Aquosa	Água	qbp 100%	qbp 100%
	Extrato aquoso	----------	0,125%
	Glycerin	6%	6%
	Pentylene glycol	1,50%	1,50%
	Panthenol 75%	4%	4%
	Xanthan gum	0.20%	0,20%
	Sodium Benzoate, Potassium Sorbate, Cetrimonium Chloride and Aqua	1,25%	1,25%
Fase Oleosa	Sodium Acrylate/Sodium Acryloyldimethyl Taurate Copolymer	5%	5%
	Caprylic/Capric triglyceride	5%	5%
	Prunus Amygdalus Dulcis	2%	2%
	Butyrospermum Parkii Butter	3%	3%
	Tocopherol	0,05%	0,05%
Ajuste de pH	Citric acid	2 a 3 gotas	

As fases aquosa e oleosa foram novamente preparadas separadamente.

Inicialmente foram pesados e adicionados num copo todos os ingredientes correspondentes à fase oleosa, que foi posteriormente aquecida até fundir a manteiga de Karité num banho termostatizado a 65 ^{o}C.
Noutro copo pesaram-se e adicionaram-se as matérias-primas da fase aquosa, que foi posteriormente aquecida no banho para homogeneização da temperatura.

Após aquecimento, colocou-se a fase aquosa no agitador de pás e após homogeneização, adicionou-se a fase oleosa, previamente fundida, até formação de uma emulsão cremosa.
Por fim realizou-se a medição do pH que foi acertado a 4,5 pela adição de algumas gotas de ácido cítrico.

3.5.3 Medições de viscosidade dos protótipos

Para avaliação das viscosidades e respetiva reologia, recorreu-se à utilização de um viscosímetro cone-prato (Brookfield rheometer DV3T), com temperatura controlada (T=25 ^{o}C ± 2 ^{o}C) durante 1 minuto (>5 rotações do cone), utilizando o cone cp-52.

3.5.4 Tratamento de resultados

A verificação de estabilidade preliminar decorreu pela observação visual após centrifugação durante 30 minutos a 3000 rpm para cada um dos diferentes protótipos. Foi ainda efetuada através ciclos de temperatura, alternando entre 4 ^{o}C e 40 ^{o}C durante um mês e decorreu para o protótipo V03, V05 e V05+extrato. No final do mês verificou-se, através da observação, se os protótipos mantinham as suas características organoléticas.

A verificação de estabilidade em condições de degradação acelerada, foi realizada com duração de seis meses a 4 ºC e a 40 º C, e decorreu para o protótipo V05 e V05+extrato. No final dos 6 meses verificou-se, através de observação visual, se o protótipo mantinha as suas características organoléticas.

Os dados necessários para a elaboração de tabelas e gráficos relativos ao estudo reológico foram tratados em Excel (Microsoft Excel® Microsoft 365).

4. Resultados

4.1 Extratos

A caracterização quantitativa dos extratos foi efetuada pela equipa da Universidade de Coimbra e encontra-se descrita na Tabela 5 e na Figura 8. As análises quantitativas e qualitativas dos pigmentos dos extratos de Ulva sp. Foram realizados via espectrofotometria. Após a análise por TLC, realizada a diluição necessária dos extratos (1:50 v:v), a análise foi realizada por espectrofotometria UV/VIS (Ultra-violeta/Visível).

Tabela 5 - Caracterização quantitativa de componentes bioativos nos extratos em estudo

Extrato	Clorofila A (mg/100g)	Clorofila B (mg/100g)	Carotenóides (mg/100g)
Extrato aquoso	4,145	9,960	0,372
Extrato metanólico	16,063	19,277	2,246
Extrato etanólico 96%	8,919	8,333	2,019
Extrato etanólico 40%	12,475	17,145	1,822

Os componentes bioativos encontrados incluem clorofilas a e b e carotenóides, que são de interesse para a aplicação cosmética dos extratos na DA. O extrato aquoso destaca-se pela presença de polissacarídeos, nomeadamente ulvana, e uma quantidade considerável de proteínas. Em contraste, os extratos metanólico, etanólico 96% e etanólico 40% contêm predominantemente carotenóides.

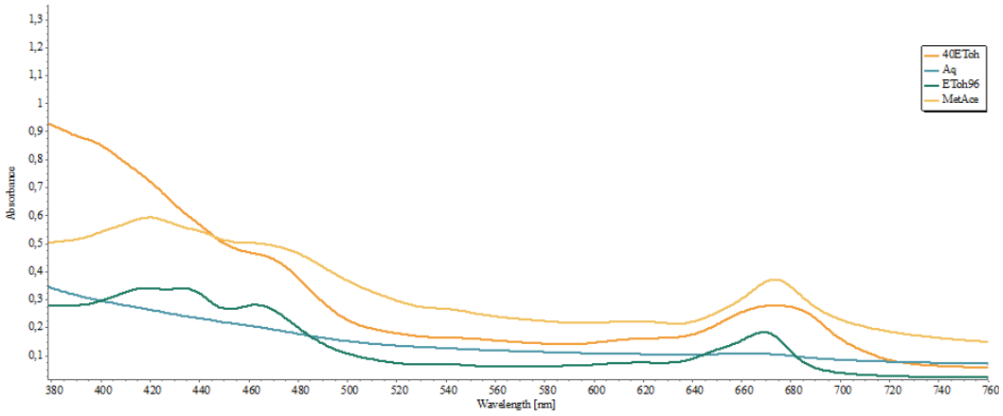


Figura 8 - Espectros das amostras de cada extrato

Na Figura 8 observamos os espetros relativos a cada extrato. A amostra de extrato etanólico a 40% apresenta clorofilas mais puras. O extrato aquoso bruto tem maior concentração de outros compostos, além das clorofilas. Os restantes extratos contêm concentrações significativas de clorofilas e carotenóides.

Estas características podem influenciar a eficácia dos extratos em aplicações cosméticas, como o tratamento da DA, proporcionando diferentes perfis de atividade e benefícios potenciais.

4.1.1 Citotoxicidade

Os resultados de citotoxicidade obtidos para os fibroblastos de ratinho, demostram que o extrato etanólico a 40% apresenta uma biocompatibilidade superior aos restantes extratos (Figura 9). Pela análise da figura, podemos verificar que o extrato etanólico a 40% demostrou-se biocompatível nas últimas 6 menores concentrações estudadas (0,78% a 25%) apresentando apenas citotoxicidade na maior concentração estudada (50%). Os restantes extratos estudados apresentam biocompatibilidade somente nas 5 concentrações mais baixas estudadas (0,78% a 12,5%), apresentam citotoxicidade nas concentrações de 25% e 50%.

Para avaliar se a redução da viabilidade observada nas concentrações mais elevadas, se devia a uma ação direta dos extratos, ou apenas ao efeito gerado pela privação de metade do meio de cultura, incluiu-se um controlo adicional (controlo de solvente), composto por água ultrapura, na mesma proporção à presente na maior concentração testada. Através da observação do gráfico comparativo do controlo de solvente com o controlo negativo (Figura 10) conseguimos observar que a privação de metade do meio DMEM através da adição do solvente, neste caso água, afeta a viabilidade dos fibroblastos, pois a sua viabilidade é cerca de 56% em comparação com o controlo negativo. Para todos os extratos (exceto o aquoso) a viabilidade celular é inferior à obtida com o controlo de solvente. A diferença entre estes valores revela o contributo do extrato para a perda de viabilidade celular.

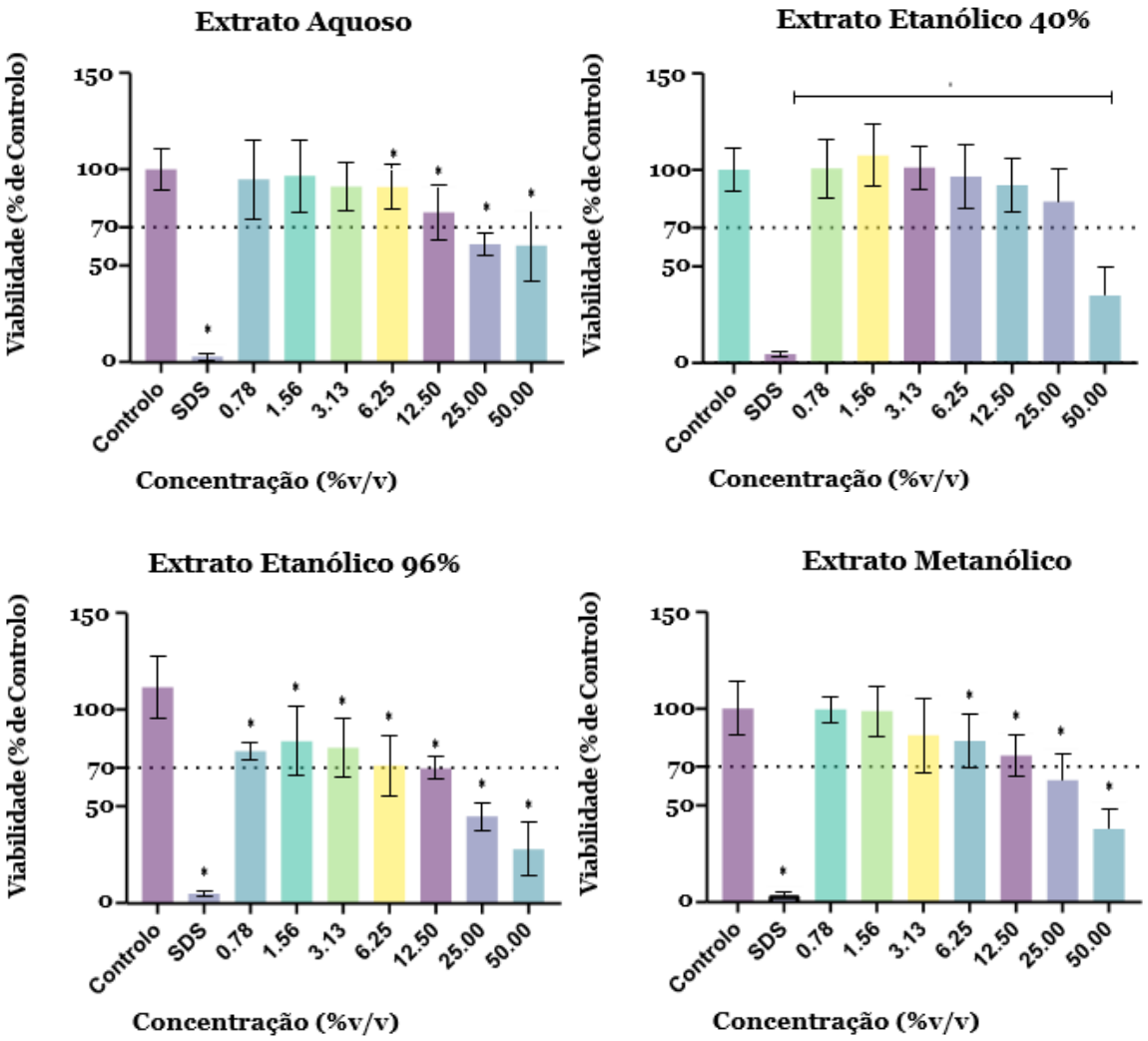


Figura 10 - Efeito dos extratos de *Ulva lactuca* na viabilidade celular de fibroblasto (L929) (ensaio MTT). Os fibroblastos (L929) foram expostos a diferentes concentrações dos extratos, com meio DMEM como controlo negativo e com SDS (2%) como controlo. *representam significância estatística quando comparados com o controlo, conforme determinado pelo valor de $p<0,05$ usando ANOVA unidirecional. (n=6, com 3 ensaios independentes).

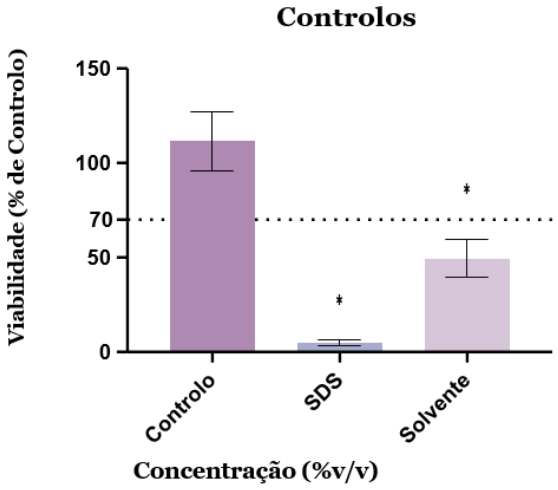


Figura 9 - Gráfico representativo dos valores de viabilidade nos controlos de solvente e no controlo de viabilidade utilizado nos ensaios de citotoxicidade das células L929 (MTT). * representam significância estatística quando comparados com o controlo, calculadas através de análise estatística t-Test. (n=6, três ensaios independentes).

Foram ainda determinados, para cada extrato, os valores de IC_{50}, que encontramos discriminados na Tabela 6.

Tabela 6 - Tabela representativa dos valores de IC_{50} obtidos para cada extrato

Extrato	IC_{50} %(v/v)
Extrato aquoso	60,45
Extrato etanólico 40%	41,01
Extrato etanólico 96%	28,52
Extrato metanólico	35,77

No que diz respeito à viabilidade celular, quanto menor for a concentração necessária para inibir 50% da viabilidade celular (IC_{50}) maior é a atividade citotóxica de um extrato. A análise dos gráficos de curva dose-resposta (Anexo 1 – Concentração necessária de extrato para inibir 50% da viabilidade celular) revela que o extrato etanólico a 40% apresenta uma baixa atividade citotóxica, evidenciada pelo elevado valor de IC_{50} (41,01%).

4.1.2 Poder antioxidante

Os resultados obtidos para o poder antioxidante dos quatro extratos de *Ulva lactuca* estão descritos na Tabela 7. O poder antioxidante foi avaliado através do ensaio de redução de DPPH, e os resultados mostram a concentração de extrato necessária para reduzir 50% da concentração inicial de DPPH (EC50) e o Índice de Atividade Antioxidante (AAI) para cada extrato.

Tabela 7 - Tabela representativa dos resultados do poder antioxidante dos 4 extratos de Ulva lactuca (n=3, três ensaios independentes)

Extratos de *Ulva lactuca*	EC50% (Média ± Desvio padrão)	AAI (Média ± Desvio padrão)	Capacidade antioxidante
Extrato metanólico	47.8575 ± 79.7301	0.0005 ± 0.0002	Fraca
Extrato etanólico 96%	37.6068 ± 26.1657	0.0006 ± 0.0002	Fraca
Extrato etanólico 40%	22.1744 ± 12.9125	0.0011 ± 0.0001	Fraca
Extrato aquoso	32.1929 ± 18.6598	0.0008 ± 0.0001	Fraca

Os resultados do ensaio DPPH mostram que todos os extratos de *Ulva lactuca* possuem uma capacidade antioxidante fraca, conforme evidenciado pelos valores de EC50 elevados e pelos baixos índices de atividade antioxidante (AAI). Esses resultados indicam que os extratos estudados não são particularmente eficazes na neutralização de radicais livres, pelo menos nas condições do ensaio realizado.

4.1.3 Poder cicatrizante

O poder cicatrizante foi avaliado através do ensaio de migração celular (*wound-scratch assay*). Com base na análise dos resultados, comparando os nossos resultados com o controlo de meio, o único extrato que demonstrou uma migração celular superior e consequentemente maior poder cicatrizante foi o metanólico como é visível através dos resultados obtidos na Figura 11.

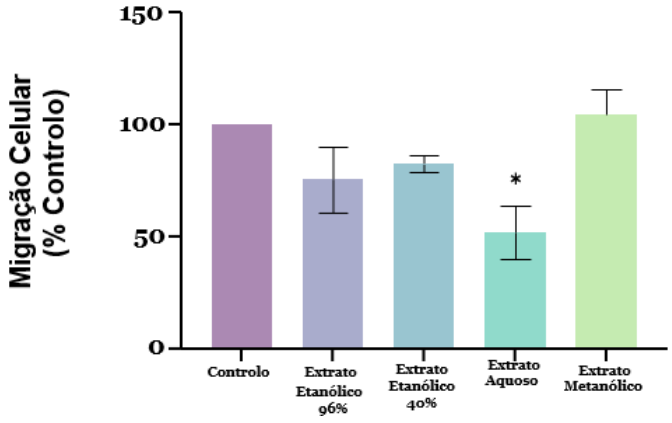


Figura 11 - Gráfico representativo do efeito dos diferentes extratos de *Ulva lactuca* na migração celular, nas concentrações anteriormente definidas como não citotóxicas no ensaio MTT. *representam significância estatística quando comparados com o controlo, conforme determinado pelo valor de $p<0,05$ usando ANOVA unidirecional (n=2, dois ensaios independentes).

A respetiva análise dos gráficos indica que o extrato metanólico de *Ulva lactuca* possui um efeito cicatrizante mais pronunciado, promovendo uma maior migração celular.

4.2 Formulação

O extrato escolhido para incorporação na formulação foi o extrato aquoso. Apesar de não se ter demonstrado o mais biocompatível nem ter apresentado as melhores propriedades cicatrizantes, este extrato demonstrava-se o mais seguro, tendo em conta a reatividade da pele na DA. Visto que não foram efetuados estudos que demonstrassem a concentração de resíduos de etanol e metanol presentes nos outros extratos, avançar com o extrato aquoso preveniu que a presença desses resíduos pudesse vir a irritar esta pele sensível. A concentração de extrato adicionada teve como ponto de partida a concentração mais elevada biocompatível determinada anteriormente nos ensaios de MTT, que foi de 12,5%.

Neste trabalho foi formulado um produto cosmético na forma de creme. O ingrediente *core* desta formulação é o extrato aquoso de *Ulva lactuca,* atribuindo-lhe características apelativas para a aplicação em peles atópicas, como a promoção da reparação da pele e a sua baixa citotoxicidade.

O creme desenvolvido trata-se de uma emulsão óleo em água (O/A). A fase aquosa é constituída por água, glicerina, pentilenoglicol, pantenol a 75%, goma xantana, Sodium Benzoate, Potassium Sorbate, Cetrimonium Chloride and Aqua e extrato aquoso de *Ulva lactuca*.

A água irá atuar como principal solvente da emulsão. A glicerina, constituinte da pele, tem a função de humectante, fazendo com que a pele retenha água. O pentilenoglicol pode atuar na emulsão de várias formas, tendo sido utilizado como *booster* de conservante nesta formulação. O pantenol a 75% apresenta uma capacidade regeneradora e anti-inflamatória. A goma xantana tem a capacidade de estabilizar e texturar a emulsão. O microcare SB CT irá atuar como conservante [45].

A fase oleosa é rica em ingredientes emolientes e oclusivos como sepilife nude, triglicéridos do ácido caprílico e cáprico, óleo de amêndoas doces, manteiga de Karité e tocoferol.

O Sodium Acrylate/Sodium Acryloyldimethyl Taurate Copolymer atua como emulsionante, contribuindo para a estabilização da fase oleosa, e ainda como agente de textura, favorecendo um aumento da viscosidade. Os triglicéridos do ácido caprílico e cáprico apresentam capacidade emoliente e oclusiva, contribuindo para uma pele suave e hidratada. O óleo de amêndoas doces atua como emoliente, contribuindo para a suavidade e flexibilidade da pele. A manteiga de Karité (Butyrospermum Parkii (Shea) Butter), atua como emoliente, hidratante e antioxidante. O tocoferol (vitamina E), é um antioxidante, contribuindo para a estabilidade química da formulação [45].

4.2.1 Características Organoléticas e Avaliação da Estabilidade Preliminar e Estabilidade Acelerada

Características organoléticas

Tabela 8 - Características organoléticas

Características organoléticas	
Odor	Sem odor
Textura	Cremosa
Cor	Branca
Apeto	Semissólido opaco
pH	4,5

Todos os protótipos apresentaram as mesmas características organoléticas, descritas na Tabela 8. Apresentaram uma textura cremosa e suave característica de um creme e uma aparência branca, comum a grande parte dos cosméticos. Não apresentam odor, pois a ausência de perfume é geralmente característica dos produtos adequados para a DA e o pH foi acertado para 4,5 através da adição de ácido cítrico, para este valor recomendado para formulações cosméticas tópicas.

Avaliação da Estabilidade Preliminar

Após a centrifugação, representada nas figuras 12 a 17, não foi observada separação de fase representativas de instabilidade em nenhum seis protótipos desenvolvidos.

Figura 14 - V01 após centrifugação

Figura 13 - V02 após centrifugação

Figura 12 - V03 após centrifugação

Figura 15 - V04 após centrifugação

Figura 17 - V05 após centrifugação

Figura 16 - V05 + extrato após centrifugação

Após um resultado positivo na estabilidade preliminar de centrifugação e por demonstrarem as características sensoriais pretendidas e mais apelativas, o protótipo V03, protótipo V05 e o protótipo V05 já com incorporação do extrato avançaram para teste de ciclos de temperatura durante 4 semanas. Os protótipos mantiveram todas as suas características organoléticas ao final das 4 semanas de ciclos de temperatura.

Avaliação da estabilidade acelerada

O protótipo V05 foi escolhido para base recetora do extrato, devido a características sensoriais mais apelativas, como a textura e viscosidade da formulação. Desta forma, avançou para testes de estabilidade acelerada, tendo já completado 6 meses, sem alteração das suas características organoléticas como visível na comparação entre as imagens A e B da Figura 18. Na mesma Figura podemos ainda observar, na imagem C, o protótipo V05 após 12 meses à temperatura ambiente, tendo mantido as suas características organoléticas.

O protótipo V05+extrato realizou 3 meses de estabilidade acelerada, tendo sofrido alterações visíveis de cor e manutenção das restantes característica organoléticas quando sujeito aos 40 ^{o}C, como visível na comparação entre as imagens D e E da Figura 18, enquanto no frio todas as características organoléticas foram mantidas. Na imagem F da Figura 18, podemos ainda observar o protótipo V05+extrato após 6 meses à temperatura ambiente, tendo mantido as suas características organoléticas com exceção da textura, que se apresenta ligeiramente mais espessa.

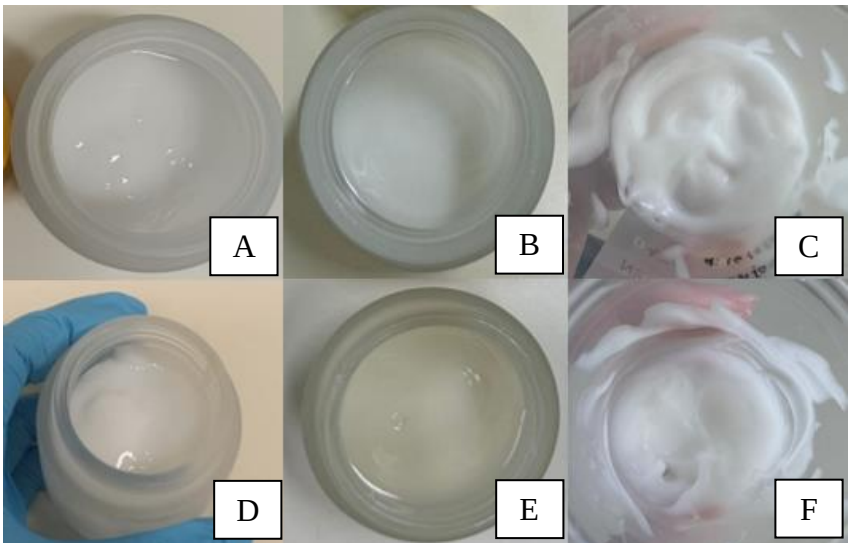


Figura 18 – Comparação entre os protótipos antes e após ciclos de temperatura e à temperatura ambiente para V05 e V05+extrato. A – V05 antes de iniciar estabilidade acelerada; B – V05 após 6 meses a 40 ºC; C – V05 após 1 ano à temperatura ambiente; D – V05+extrato antes de iniciar estabilidade acelerada; E – V05+ extrato após 3 meses a 40 ºC; F – V05+extrato após 6 meses à temperatura ambiente

4.2.2 Características Reológicas

Para a caracterização reológica dos protótipos optou-se por estabelecer uma comparação com um produto comercial. O Bepanthene eczema trata-se de um cosmético já comercializado no mercado e bastante conhecido, pelo que, com vista a fazer determinações de viscosidade e ir ao encontro de características sensoriais mais apelativas, estabeleceu-se, ao longo dos diversos protótipos, uma comparação de viscosidade com este creme já comercializado.

Todos os protótipos foram classificados como fluidos não-newtonianos, reofluidificantes ou pseudoplásticos. Os protótipos V02, V03 e V04 apresentaram comportamento tixotrópico, que não foi observado para os protótipos V05 e V05+extrato.

Ao observar os gráficos presentes na Figura 22, podemos comparar a viscosidade dos protótipos V02, V03 e V04 com o Bepanthene eczema, onde todos os protótipos apresentaram uma viscosidade inferior ao produto já comercializado.

Ao observar a Figura 23, podemos comparar as viscosidades dos protótipos V05 após ciclos, V05+extrato antes e após ciclos e Bepanthene. O protótipo V05 após ciclos apresenta viscosidade inferior à do Bepanthene, no entanto, após adição do extrato observa-se um aumento drástico da viscosidade, tornando-se esta superior à do produto comercializado. Ao comparar o protótipo V05 com extrato antes e depois de ciclos, observamos também que após ser sujeito às variações de temperatura, a viscosidade aumentou consideravelmente.

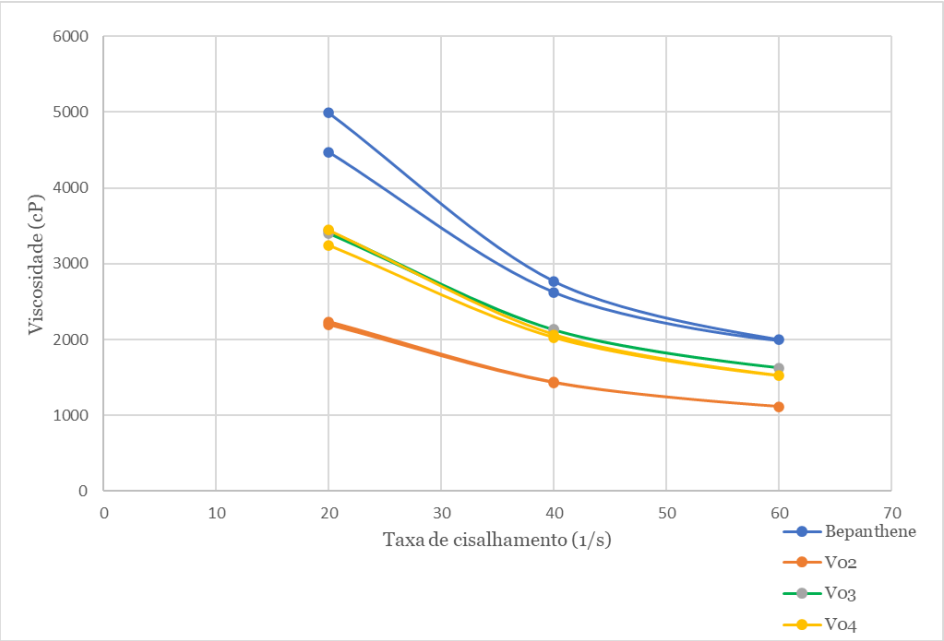


Figura 19 - Gráficos de viscosidade para os protótipos V02, V03, V04 e o produto já comercializado Bepanthene

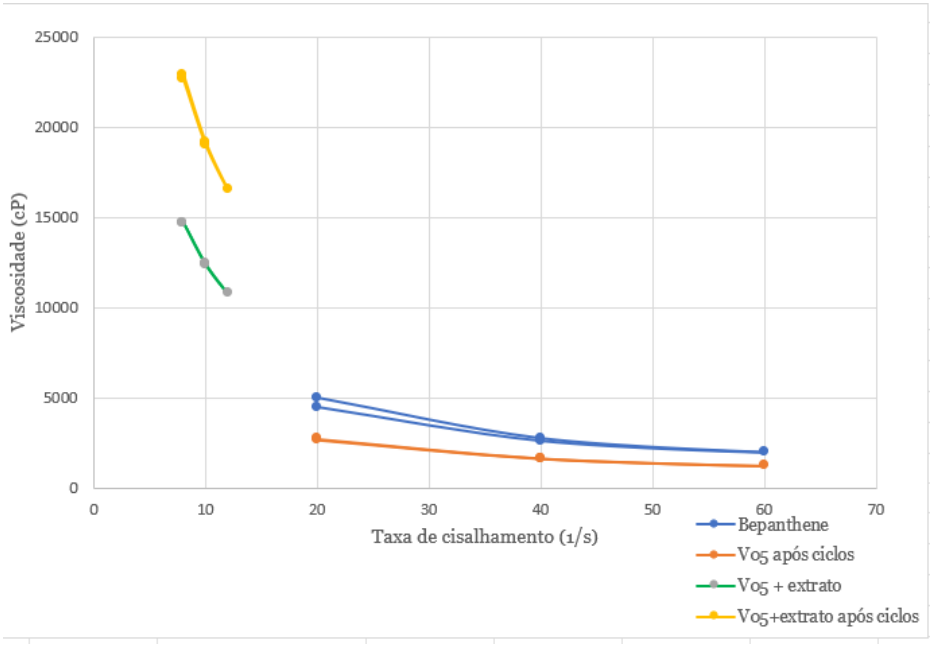


Figura 20 - Gráficos de viscosidade para os protótipos V05, V05+extrato, V05+extrato após ciclos e o produto comercializado Bepanthene

5. Discussão

Os produtos naturais têm vindo a desempenhar um papel emergente na indústria cosmética não só pela procura dos consumidores, por produtos naturais e/ou sustentáveis, mas também por conterem na sua composição diversos compostos bioativos de interesse [46]. A limpeza e hidratação da pele são dois aspetos fundamentais da higiene humana, tendo um forte impacto na saúde e nas doenças da pele, como é o caso da DA. A aplicação de cremes hidratantes é indispensável para o fortalecimento da barreira cutânea, melhoria da elasticidade da pele, aumento da quantidade de água na pele e assim prevenir a desidratação, promover a regeneração celular e acima de tudo para a manutenção de um aspecto saudável da pele [47]. Em patologias como a DA, a integridade da barreira está comprometida, resultando em perda de água e de lípidos, aumentando a vulnerabilidade a alérgenos e desidratação, tendo como consequência a xerose. A secura da pele, como constante desta patologia, pode levar ao aparecimento de fissuras ou desenvolvimento de eczemas, resultando na crescente necessidade de produtos hidratantes SOS, para aplicação nessas zonas, permitindo prevenir a progressão para lesões inflamatórias mais graves.

Efetivamente, o conceito "Verde, natural e amigo do ambiente" tornou-se um apelo dominante para as indústrias, nomeadamente para a indústria cosmética, com o objetivo de tornar todas as etapas do processo cada vez mais ecológicas e sustentáveis. Produtos naturais de fontes como plantas, fungos e organismos marinhos já são utilizados como ingredientes ativos e perspetiva-se crescimento nesta área [47],[28]. Neste contexto, escolheu-se como ingrediente *core* o extrato da alga *Ulva lactuca*, um produto natural, com grande abundância na costa portuguesa, o que favorece o seu acesso e minimiza os recursos de obtenção.

Durante esta dissertação, demos foco à bioatividade dos extratos da alga *Ulva lactuca* e tentámos demonstrar o seu interesse no combate à DA, aliando a sua biocompatibilidade ao seu potencial para modelar a reparação celular, necessários para combater a lesão tecidular geralmente associada a esta patologia. Paralelamente, desenvolvemos uma formulação, mais concretamente uma emulsão em creme, com ingredientes com características benéficas no controlo da DA, com vista à incorporação do extrato de *Ulva lactuca* após as determinações de biocompatibilidade.

A avaliação da citotoxicidade dos extratos foi realizada em células de fibroblastos de ratinho (L929), que serviram de modelo aos estudos de biocompatibilidade celular e potencial reparador da pele. O estudo da viabilidade celular *in vitro* é essencial para determinar a segurança dos extratos enquanto ingredientes assim como a concentração biocompatível a utilizar em ensaios posteriores, relacionando assim a eficiência do extrato com a sua segurança.

A utilização da linha celular L-929, amplamente utilizada em ensaios de citotoxicidade, foi escolhida devido à elevada capacidade proliferativa e por ser representativa na avaliação da toxicidade para a viabilidade e proliferação celular. Os fibroblastos são cruciais na síntese da

matriz extracelular e na regulação de processos como migração e proliferação, fundamentais na reparação tecidular. Assim, o uso desta linha celular oferece uma avaliação confiável da citotoxicidade basal dos extratos, essenciais para aplicações tópicas no tratamento da dermatite atópica [48].

Durante os ensaios de citotoxicidade, verificou-se que entre os extratos testados, o extrato que promoveu uma maior viabilidade celular foi o etanólico a 40%, apresentando biocompatibilidade para todas as concentrações iguais ou inferiores a 25%. Por outro lado, os extratos aquoso, metanólico e etanólico a 96% apresentaram perfis semelhantes, com viabilidade celular superior a 70% para concentrações iguais ou inferiores a 12,5%. No entanto, todos os extratos testados demonstraram biocompatibilidade na maioria das concentrações avaliadas, o que reforça o seu potencial de aplicação tópica.

De forma a testar se a citotoxicidade avaliada foi devida ao verdadeiro efeito citotóxico do extrato e não apenas ao efeito da privação do meio de cultura, sobretudo nas concentrações mais elevadas, foi feita uma análise do solvente utilizado na maior concentração, substituindo os extratos por 50% de água ultrapura.
No estudo com as células L-929, verificámos que a privação de 50% de meio de cultura DMEM afetou as células, tendo uma viabilidade inferior a 56% quando expostas a este controlo. Contudo, o de facto de em todos os extratos, exeto no aquoso, o potencial citotóxico se mostrar superior ao do solvente, na maior concentração, parece corroborar que o efeito dos extratos se deve à sua própria citotoxicidade e não à do solvente utilizado.

Verificámos que, de forma geral, o aumento das concentrações dos extratos provoca uma diminuição da viabilidade na linha celular. Foi ainda efetuada uma análise tendo em conta os respetivos IC_{50} dos extratos. Um extrato é tanto mais biocompatível quanto maior dor a concentração necessária para inibir 50% da viabilidade celular da linha celular em estudo (IC_{50}). Através da análise dos respetivos IC_{50}, percebemos que que o extrato etanólico 40% se apresentou mais biocompatível com um valor de IC_{50} de 41,01% (v/v), valor notoriamente mais elevado que o determinado para o extrato aquoso que foi de 13,50% (v/v), sendo este o extrato que se demonstrou menos biocompatível. Após o estudo da citotoxicidade percebemos que os extratos demonstravam interesse para uma futura aplicação na pele, devido à sua biocompatibilidade, como tal, prosseguimos com mais estudos.

A atividade antioxidante foi avaliada através de um ensaio de DPPH, um ensaio físico-químico sem recurso a linhas celulares. Embora estudos recentes apontem para o potencial antioxidante de compostos presentes na *Ulva lactuca*, como as clorofilas e carotenóides, os resultados obtidos no nosso estudo, utilizando o ensaio de DPPH, não demonstraram uma atividade antioxidante significativa para os extratos testados. Tendo em conta a caracterização dos extratos e a presença de clorofilas a e b e carotenóides, seria de esperar que a atividade antioxidante demonstrada por parte dos extratos fosse superior, no entanto, os efeitos antioxidantes e pró-oxidantes dos

carotenoides dependem de vários fatores como a sua concentração, estrutura molecular, locais de ação e a interação com outro antioxidantes [49].

Os carotenóides e, em menor grau, as clorofilas, têm vindo a ser investigadas quanto à sua capacidade de diminuir a oxidação de outras moléculas. O ensaio de DPPH é frequentemente utilizado para este tipo de estudos graças à sua aplicabilidade a compostos cromofóricos como carotenóides. No entanto, apresenta algumas desvantagens como o facto de a absorvância máxima ser muito próxima da dos carotenóides e pelo facto de não ser apropriado para aplicações em clorofilas e carotenóides de elevada polaridade [50]. Uma hipótese seria testar os mesmos extratos num ensaio ABTS (utiliza o 2, 20-azino-bis(ácido 3-etilbenz-tiazolina-6-sulfónico como o radical) e verificar se determinação para a atividade antioxidante se manteria baixa.

Apesar de os carotenóides apresentarem geralmente esta capacidade antioxidante, deve ser considerado que estes pigmentos são transportados nas lipoproteínas e acumulados nas membranas e organelos, pelo que o tipo de extração poderá influenciar estas determinações [50].

Um estudo mostrou ainda a utilidade das clorofilas nas dermatoses. Mais concretamente, uma pomada de clorofila solúvel em água foi aplicada em 40 casos de dermatite de causa variável e resistentes a outros tratamentos. De forma gratificante, verificou-se que esta pomada reduziu drasticamente o prurido e o ardor, contribuindo para um conforto do doente. Ocorreu uma redução do edema e do eritema, assim como o desaparecimentos e crostas e escoriações [51]. Este estudo contribui para o despertar de interesse na aplicabilidade das clorofilas na dermatite.

As clorofilas apresentam um forte poder antioxidante, no entanto as clorofilas e os seus derivados diferem na sua capacidade antioxidante *in vitro*. A capacidade antioxidante da família a é significativamente superior à da família b [52]. Como os nossos extratos apresentam concentrações superiores de clorofila b em relação à a, este facto poderá contribuir para a fraca atividade demonstrada nos ensaios.

O potencial reparador da pele foi também avaliado na linha celular L929, utilizando as concentrações máximas não citotóxicas determinadas no ensaio de viabilidade celular. Verificou-se que o extrato metanólico apresentou uma migração celular superior à do controlo, demonstrando o seu potencial cicatrizante da pele. Nos outros extratos, a migração celular foi inferior à obtida para o controlo.

Uma pomada composta por derivados de clorofila demonstrou-se bastante útil a superar problemas de feridas locais. Apresentou-se ainda como mais eficaz do que outros agentes terapêuticos, com uma ação mais rápida, qualidade de cicatrização superior e epitelização mais satisfatória, contribuindo desta forma para a cicatrização das lesões [53].

O extrato escolhido para avançar para a incorporação na formulação foi o aquoso. A escolha do extrato foi baseada na sua biocompatibilidade e no perfil global dos testes realizados. Apesar de não ter mostrado um destaque específico em atividade antioxidante ou cicatrizante, o extrato aquoso foi selecionado devido à sua segurança e adequação para aplicação tópica, alinhando-se com a abordagem de uma visão ecológica e sustentável como desejado. A concentração de extrato a incorporar foi escolhida de acordo com a concentração máxima não citototóxica determinada nos ensaios de MTT.

Relativamente à formulação, com vista a um desenvolvimento sustentável, procurou-se utilizar ingredientes maioritariamente naturais e tentou-se, primeiramente, desenvolver o protótipo através da utilização de um método produtivo a frio, que não necessitasse de recorrer a fontes de calor. No entanto, como o mesmo ainda não demonstrava as características sensoriais pretendidas, adicionou-se um novo ingrediente, a manteiga de Karité, que exige a sua fusão, para a sua incorporação, recorrer a um banho-maria no método produtivo.

Na formulação dos hidratantes, são geralmente utilizados emolientes e oclusivos, como lípidos e óleos, que têm a capacidade de aumentar a hidratação da pele através da formação de um filme na superfície da pele, que diminui a perda de água [47]. Para esta aplicação, foram escolhidos ingredientes como triglicéridos do ácido cáprico e caprílico, óleo de amêndoas doces e manteiga de Karité, por apresentarem estas características tão fundamentais na DA. A utilização de humectantes higroscópicos, capazes de fixar e reter a água vão também contribuir para a humidade e consequente hidratação da pele [47]. Como tal, foram selecionados ingredientes como glicerina e pantenol, que para além desta capacidade humectante, demonstrou ainda capacidade cicatrizante graças à ativação da proliferação de células epidérmicas. Ingredientes fundamentais para a estabilidade, emulsificação e conservação da emulsão, como goma xantana, sepilife nude, Microcare SB CT e booster pentilenoglicol, respetivamente, foram também adicionados. A conjugação destes ingredientes teve como objetivo não só a obtenção de uma emulsão eficaz na DA, como ainda uma textura agradável para a sua aplicação.

Após desenho e obtenção da formulação, avança-se para testes de qualidade e estabilidade. Pretende-se que o cosmético formulado seja capaz de resistir fisicamente, quimicamente e microbiologicamente perante os agentes de detioração. Como tal, é necessário sujeitá-lo a testes de estabilidade que permitem observar o seu comportamento perante condições de stress. Existe então o teste de estabilidade preliminar, que inclui stress por centrifugação e ciclos de temperatura, e o teste de estabilidade acelerada por armazenamento do produto a diferentes temperaturas por períodos de 3-6 meses. Todos os protótipos desenvolvidos foram sujeitos a um teste de estabilidade preliminar, tendo sido sujeitos a centrifugação, no qual não ocorreram fenómenos de instabilidade. Para o teste de ciclos de temperatura seguiram os protótipos V03, V05 e V05+extrato, por apresentarem características sensoriais mais apelativas, no qual todos os protótipos demonstraram manter as suas características organoléticas durante um mês de ciclos. Por fim, o protótipo V05 completou 6 meses de estabilidade acelerada mantendo também as suas

características organoléticas, ao passo que o protótipo V05+extrato completou 3 meses de estabilidade acelerada, observando-se uma notável modificação da cor e manutenção das restantes características organoléticas. É importante que o produto, após sujeito aos ensaios, mantenha a sua estabilidade química, física e microbiológica para que dessa forma esteja assegurada a sua segurança e ausência de risco para o consumidor. Estas informações de segurança devem constar da ficha do produto quando se pretende que o mesmo seja lançado para o mercado, como mencionado no Regulamento n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu, relativo aos produtos cosméticos [54]. Esta alteração de cor e consequentemente de estabilidade poderia ser mitigada por um ajuste do sistema conservante e antioxidante da formulação, ou percebendo a interação entre algum dos ingredientes da emulsão e o extrato adicionado, tendo em conta a sua complexidade.

A avaliação das propriedade reológicas assume um papel importante, visto ser necessária consistência para que o produto se mantenha no local de aplicação durante o tempo pretendido para atuar, e ser também necessário que a textura satisfaça a aceitação por parte do utilizador. O viscosímetro de cone-prato é largamente utilizado para fazer a determinação da viscosidade de emulsões, tendo sido o escolhido para as medições deste trabalho. A tixotropia é um comportamento de viscosidade dependente do tempo, onde um cisalhamento constante provoca a diminuição de viscosidade nesse material. Quando termina o cisalhamento, o material recupera a sua viscosidade [55]. Pseudoplasticidade é uma propriedade exibida por alguns fluidos, nos quais, com o aumento da tensão de cisalhamento, ocorre diminuição da viscosidade.

A tixotropia assim como a pseudoplasticidade, apresentam-se como características adequadas a produtos tópicos, tendo em conta que após aplicada a tensão, a formulação flui facilmente, promovendo um bom espalhamento, retornando depois à sua viscosidade inicial [56].
Os protótipos formulados neste trabalho apresentaram-se como pseudoplásticos (reofluidificantes) e tixotrópicos, com exceção do protótipo V05 e V05+extrato, que não demonstraram esta característica. Do protótipo V02 para o protótipo V03, verificámos um aumento significativo de viscosidade, que se aproximou do produto já comercializado Bepanthene. Este aumento de viscosidade deveu-se à adição da goma xantana, um ingrediente que além de conferir estabilidade à formulação, atua também como viscosificante. Os gráficos obtidos para os diferentes protótipos assim como a respetiva comparação com o produto comercializado Bepanthene eczema encontram-se representados na Figura 20. Do protótipo V03 para o V04, procurou-se substituir a goma xantana por Sepimax zen, um polímero também estabilizante e texturante, sendo que a viscosidade se manteve idêntica e o comportamento tixotrópico aproximou-se mais do produto já comercializado. No entanto, as características sensoriais do protótipo V04 não se aproximaram tanto do pretendido. Desta forma, ao protótipo V03 adicionou-se manteiga de Karité, com o intuito de tornar a emulsão mais suave e com uma textura mais agradável. Desta forma, apesar de ter sido obtida uma viscosidade mais baixa para este protótipo V05, como apresentou as características sensoriais mais apelativas, foi o que avançou para posterior incorporação do extrato. Após incorporação do extrato, podemos observar

um drástico aumento da viscosidade, que inclusivamente levou a que tivessem de ser utilizadas diferentes taxas de cisalhamento.

As alterações de viscosidade são, muitas vezes, indicativo de alterações de estabilidade no produto. Como tal, efetuaram-se medições para o protótipo V05+extrato antes e após ciclos para observar possíveis diferenças. Nesta determinação observou-se que após sofrer ciclos, o protótipo V05+extrato aumentou bastante a sua viscosidade, o que se deve possivelmente à complexidade do extrato em questão visto que este aumento drástico não se verificou no protótipo V05 sem extrato após ciclos.

6. Limitações e perspetivas futuras

Em termos de perspetivas futuras, do ponto de vista da atividade da alga *Ulva lactuca*, poderiam fazer-se ensaios adicionais de forma a procurar outras características benéficas que atuam na DA, como é o caso da atividade anti-inflamatória e atividade antimicrobiana, ou ainda procurar determinar a atividade antioxidante através de outros ensaios com utilização da mesma, ou de diferentes linhas celulares.Uma das limitações deste estudo foi o protótipo V05+extrato que passou no teste de ciclos não ter passado na estabilidade prolongada ao fim de 3 meses. Como tal, como perspetivas futuras para este protótipo, seria necessário rever o sistema conservante e antioxidante da fórmula, tendo em conta as alterações de cor visíveis na estabilidade prolongada. Posteriormente ao ajuste, o protótipo deveria seguir para ciclos de temperatura e estabilidade prolongada para verificar se a estabilidade já se mantinha. Seria importante efetuar também um *Challenge test* (Norma ISO 11930), ou seja, um teste de eficácia antimicrobiana ou teste de eficácia do sistema conservante, assegurando assim que os conservantes adicionados à formulação se encontravam ajustados à mesma. Um teste de irritação cutânea (Skin Irritation Test, OECD 439) seria também essencial, pois é através deste que é possível avaliar o potencial irritante do produto quando se pretende que o mesmo avance dos testes *in vitro*. A utilização de modelos 3D da pele sujeita a irritação para simular a DA poderia trazer também uma melhor visão do comportamento do produto na patologia para o qual foi desenhado.

Passados os testes *in vitro*, o produto poderia avançar para ensaios *in vivo*, procurando responder às necessidades dos painéis de voluntários, abordagem que implicaria o auxílio de empresas especializadas.

Desta forma, poderia ser benéfico procurar avançar com este trabalho, perceber o que os extratos desta alga têm a oferecer e os benefícios futuros de uma aplicação deste cosmético numa pele afetada pela DA.

7. Conclusão

A utilização de extratos de alga tem vindo a demonstrar-se interessante, com crescimento na indústria, graças à sua naturalidade, sustentabilidade e características apelativas. Podem ser atribuídas diversas aplicações a estes produtos, sendo que o potencial bioativo associado à elevada segurança, constituem características particularmente chamativas para a sua aplicação como ingredientes em formulações tópicas, como produtos cosméticos.

Dos extratos de *Ulva lactuca* que foram estudados ao longo do trabalho, todos apresentaram capacidade de reduzir a viabilidade celular. No entanto, todos possuem concentrações em que são biocompatíveis, sendo o extrato etanólico a 40% o mais biocompatível. Em relação ao potencial reparador da pele, destacou-se o extrato metanólico onde a migração observada foi maior e todos os extratos apresentaram uma fraca atividade antioxidante. Contudo, o extrato aquoso poderá ser o mais adequado para a pele muito reativa que é característica da DA.

Um dos objetivos principais deste trabalho foi o desenvolvimento de uma emulsão, com o máximo de ingredientes naturais para incorporação de um extrato de *Ulva lactuca*, para a DA. A formulação base desenvolvida para incorporar o extrato apresentou boas características organoléticas e demonstrou manter-se estável após todos os testes a que foi submetida e tendo em conta os seus ingredientes benéficos no que concerne à DA, o mesmo poderia até servir de base à incorporação de outros produtos já existentes no mercado. Em relação à formulação com extrato, apesar de passar na estabilidade preliminar, a mesma não passou nos testes de estabilidade acelerada, tendo sofrido alterações de cor, com manutenção das restantes características organoléticas.

Em suma, os extrato etanólico a 40% foi o que demonstrou uma maior biocompatibilidade ao passo que o extrato metanólico demonstrou melhores resultados no seu potencial reparador da pele. Os resultados obtidos contribuem para a valorização dos extratos de alga, mais concretamente de *Ulva lactuca*, alga esta que é vastamente encontrada na costa marítima portuguesa e indicam o potencial cosmético destes extratos noutras aplicações para além da DA. O creme formulado pretende atuar como adjuvante em casos de pequenas zonas de pele que se encontrem ressequidas por causa da DA, contribuindo para a prevenção do aparecimento de crises.

8. Referências bibliográficas

[1] A. Flávia Cunha Bernardo, K. Dos Santos, and D. DA Parreiras Silva, "PELE: ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS DO NASCIMENTO À MATURIDADE." [Online]. Disponível: http://angelicabeauty.blogspot.com/2008/11/e

[2] E. Proksch, J. M. Brandner, and J. M. Jensen, "The skin: An indispensable barrier," *Exp Dermatol*, vol. 17, no. 12, pp. 1063–1072, 2008, doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x.

[3] T. Torres, E. O. Ferreira, M. Gonçalo, P. Mendes-Bastos, M. Selores, and P. Filipe, "Update on atopic dermatitis," *Acta Med Port*, vol. 32, no. 9, pp. 606–613, 2019, doi: 10.20344/amp.11963.

[4] M. Afshari, M. Kolackova, M. Rosecka, J. Čelakovská, and J. Krejsek, "Unraveling the skin; a comprehensive review of atopic dermatitis, current understanding, and approaches," 2024, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fimmu.2024.1361005.

[5] M. Savva *et al.*, "Recent Advancements in the Atopic Dermatitis Mechanism," 2024, *IMR Press Limited*. doi: 10.31083/j.fbl2902084.

[6] S. Nutten, "Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors," *Ann Nutr Metab*, vol. 66, pp. 8–16, May 2015, doi: 10.1159/000370220.

[7] ADERMAP, "Dermatite atópica." Consultado: Jul. 23, 2024. [Online]. Disponível: https://www.adermap.pt/dermatite-atopica

[8] G. Yang, J. K. Seok, H. C. Kang, Y. Y. Cho, H. S. Lee, and J. Y. Lee, "Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis," Apr. 02, 2020, *MDPI AG*. doi: 10.3390/ijms21082867.

[9] J. Kim, B. E. Kim, and D. Y. M. Leung, "Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications," in *Allergy and Asthma Proceedings*, OceanSide Publications Inc., 2019, pp. 84–92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202.

[10] E. L. Simpson *et al.*, "Rapid reduction in Staphylococcus aureus in atopic dermatitis subjects following dupilumab treatment," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 152, no. 5, pp. 1179–1195, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.jaci.2023.05.026.

[11] A. Song, S. E. Lee, and J. H. Kim, "Immunopathology and Immunotherapy of Inflammatory Skin Diseases," Feb. 01, 2022, *Korean Association of Immunologists*. doi: 10.4110/in.2022.22.e7.

[12] ADERMAP, "Sintomas dermatite atópica." Consultado: Jul. 23, 2024. [Online]. Disponível: https://www.adermap.pt/dermatite-atopica/sintomas

[13] M. Maurelli, A. Chiricozzi, K. Peris, P. Gisondi, and G. Girolomoni, "Atopic Dermatitis in the Elderly Population," 2023, *Medical Journals/Acta D-V*. doi: 10.2340/actadv.v103.13363.

[14] E. A. Fortson, S. R. Feldman, and L. C. Strowd, "Management of Atopic Dermatitis." [Online]. Available: http://www.springer.com/series/5584

[15] A. B. Fishbein, J. I. Silverberg, E. J. Wilson, and P. Y. Ong, "Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection," Jan. 01, 2020, *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.044.

[16] ADERMAP, "Tratamento dermatite atópica." Consultado: Jul. 23, 2024. [Online]. Disponível: https://www.adermap.pt/dermatite-atopica/tratamento

[17] C. Hülpüsch, A. B. Weins, C. Traidl-Hoffmann, and M. Reiger, "A new era of atopic eczema research: Advances and highlights," Nov. 01, 2021, *John Wiley and Sons Inc*. doi: 10.1111/all.15058.

[18] L. F. Eichenfield *et al.*, "Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis Work Group," *J Am Acad Dermatol*, vol. 70, no. 2, pp. 338–351, Feb. 2014, doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.

[19] J. Ring *et al.*, "Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part i," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 26, no. 8, pp. 1045–1060, Aug. 2012, doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x.

[20] D. Simon and T. Bieber, "Systemic therapy for atopic dermatitis," Jan. 2014. doi: 10.1111/all.12339.

[21] A. Wollenberg *et al.*, "European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 36, no. 11, pp. 1904–1926, Nov. 2022, doi: 10.1111/jdv.18429.

[22] T. Werfel *et al.*, "S3 guideline Atopic dermatitis: Part 2 - Systemic treatment," *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, vol. 22, no. 2, pp. 307–320, Feb. 2024, doi: 10.1111/ddg.15229.
[23] A. P. Mendes, "Dermatite atópica I - cuidados não farmacológicos ." Accessed: Jul. 24, 2024. [Online]. Disponível: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_dermatite_atopica_i_1206023335c23b4ff2023d.pdf
[24] H. M. D. Wang, C. C. Chen, P. Huynh, and J. S. Chang, "Exploring the potential of using algae in cosmetics," May 01, 2015, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.biortech.2014.12.001.
[25] L. Alparslan, N. Sekeroglu, and A. Kijjoa, "The Potential of Marine Resources in Cosmetics," 2018. [Online]. Available: http://vineveragiveaway.com/benefits-of-laminaria-japonica-extract-for-skin-vine-
[26] F. Yaşar, "Importance of Algae and Evaluation in Industry," *ANADOLU UNIVERSITY JOURNAL OF SCIENCE AND TECHNOLOGY –C Life Sciences and Biotechnology*, Jan. 2019, doi: 10.18036/aubtdc.426379.
[27] K. Thiyagarasaiyar, B. H. Goh, Y. J. Jeon, and Y. Y. Yow, "Algae metabolites in cosmeceutical: An overview of current applications and challenges," Jun. 01, 2020, *MDPI AG*. doi: 10.3390/md18060323.
[28] T. Morais, J. Cotas, D. Pacheco, and L. Pereira, "Seaweeds compounds: An ecosustainable source of cosmetic ingredients?," *Cosmetics*, vol. 8, no. 1, pp. 1–28, Mar. 2021, doi: 10.3390/COSMETICS8010008.
[29] A.-K. S. Morton DW, "Cosmeceuticals Derived from Bioactive Substances Found in Marine Algae," *Oceanography: Open Access*, vol. 01, no. 02, 2013, doi: 10.4172/2332-2632.1000106.
[30] N. R. Putra *et al.*, "Exploring the potential of Ulva Lactuca: Emerging extraction methods, bioactive compounds, and health applications – A perspective review," Jan. 01, 2024, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.sajce.2023.11.017.
[31] S. Joshi, R. Kumari, V. N. Upasani, and B. S. Student, "Engineering and Technology (A High Impact Factor," *International Journal of Innovative Research in Science*, vol. 7, no. 2, 2018, doi: 10.15680/IJIRSET.2018.0702038.
[32] D. Sun *et al.*, "The Structure, Functions and Potential Medicinal Effects of Chlorophylls Derived from Microalgae," Feb. 01, 2024, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/md22020065.
[33] C.-Y. Hsu, P.-Y. Chao, S.-P. Hu, and C.-M. Yang, "The Antioxidant and Free Radical Scavenging Activities of Chlorophylls and Pheophytins," *Food Nutr Sci*, vol. 04, no. 08, pp. 1–8, 2013, doi: 10.4236/fns.2013.48a001.
[34] *Farmacopeia Portuguesa*, IX.
[35] "Aultons Pharmaceutics. Sixth Edition (Kevin M. G. Taylor (ed.) etc.) (z-lib.org)".
[36] INFARMED, "Cosmético." Consultado: Jul. 27, 2024. [Online]. Disponível: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos
[37] D. J. . Goldberg, *Fillers in cosmetic dermatology*. Informa Healthcare ; Distributed in North and South America by Taylor & Francis, 2006.
[38] S. M. Mawazi *et al.*, "A Review of Moisturizers; History, Preparation, Characterization and Applications," Jun. 01, 2022, *MDPI*. doi: 10.3390/cosmetics9030061.
[39] G. S. A. K. Baki, *Introduction to cosmetic formulation and technology*. 2015.
[40] A. O. Barel, M. Paye, and H. I. Maibach, *Handbook of cosmetic science and technology*. Informa Healthcare, 2009.
[41] C. Mendes da Silva, T. Lins Silva Jr, I. Macário Pinto Jr, and R. Fluidos Fluidos Não-Newtonianos, "CARACTERIZAÇÃO REOLÓGICA DE FLUIDOS NÃO NEWTONIANOS E SUA APLICABILIDADE NA INDÚSTRIA Engenharia Civil ciências exatas e tecnológicas PALAVRAS-CHAVE".
[42] C. Moreira Costa, "CARACTERIZAÇÃO REOLÓGICA DE FLUIDOS COMPLEXOS."
[43] L. Gomes, J. Cotas, C. Fernandes, T. Gonçalves, and L. Pereira, "Seaweed Calliblepharis jubata and Fucus vesiculosus Pigments: Anti-Dermatophytic Activity," *Applied Sciences (Switzerland)*, vol. 14, no. 4, Feb. 2024, doi: 10.3390/app14041456.
[44] "Biological evaluation of medical devices-16:45:28 MDT No reproduction or networking permitted without license from IHS COPYRIGHT PROTECTED DOCUMENT 16:45:28 MDT No reproduction or networking permitted without license from IHS," 2009.
[45] SpecialChem, "Cosmetic Ingredients." Consultado: Jul. 27, 2024. [Online]. Disponível: https://cosmetics.specialchem.com/selectors

[46] P. B. Drasar and V. A. Khripach, “Growing importance of natural products research,” 2020, *MDPI AG*. doi: 10.3390/molecules25010006.
[47] J. K. Liu, “Natural products in cosmetics,” Dec. 01, 2022, *Springer*. doi: 10.1007/s13659-022-00363-y.
[48] “CULTURE OF ANIMAL CELLS.”
[49] R. Srivastava, “Physicochemical, antioxidant properties of carotenoids and its optoelectronic and interaction studies with chlorophyll pigments,” *Sci Rep*, vol. 11, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-97747-w.
[50] A. Pérez-gálvez, I. Viera, and M. Roca, “Carotenoids and chlorophylls as antioxidants,” Jun. 01, 2020, *MDPI*. doi: 10.3390/antiox9060505.
[51] E. Hess, L. Novf, C. D. Janeway, W. D. Langley, W. S. Morgan, and J. McK Mitchell, “IN THIS ISSUE .. THE USE OF BLOOD DERIVATIVES IN THE TREATMENT OF CHILDHOOD DISEASES CHOROPHYLL IN THE TREATMENT OF DERMATOSES THE PENNSYLVANIA STUDY OF. CHILD HEALTH SERVICES OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS.”
[52] M. Roca, K. Chen, and A. Pérez-Gálvez, “Chlorophylls,” in *Handbook on Natural Pigments in Food and Beverages: Industrial Applications for Improving Food Color*, Elsevier Inc., 2016, pp. 125–158. doi: 10.1016/B978-0-08-100371-8.00006-3.
[53] A. J. Gosline and G. A. Jervis, “PSYCHIATRIC QUARTERLY SUPPLEMENT,” 1955.
[54] “04-Regulamento-Europeu-1223-2009-de-30-de-novembro”.
[55] “Investigação reológica de cosméticos farmacêuticos.” Consultado: Sep. 18, 2024. [Online]. Disponível: https://wiki.anton-paar.com/br-pt/fundamentos-da-reologia/investigacao-reologica-de-cosmeticos-e-farmaceuticos/
[56] M. S. do Rosário *et al.*, “ESTUDO DE ESTABILIDADE DE EMULSÃO COSMÉTICA COM POTENCIAL DE CREME HIDRATANTE PARA O TRATAMENTO DA XEROSE CUTÂNEA UTILIZANDO O ÓLEO DE BABAÇU (ORBIGNYA PHALERATA MARTIUS) / STUDY OF STABILITY OF COSMETIC EMULSION WITH POTENTIAL OF HYDRATING CREAM FOR THE TREATMENT OF CUTANEOUS XEROSIS USING BABASSU OIL (ORBIGNYA PHALERATA MARTIUS),” *Brazilian Journal of Development*, vol. 7, no. 3, pp. 29552–29570, 2021, doi: 10.34117/bjdv7n3-596.
[57] S. Weidinger and N. Novak, “Atopic dermatitis,” in *The Lancet*, Lancet Publishing Group, Mar. 2016, pp. 1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.

9. Anexo 1 – Concentração necessária de extrato para inibir 50% da viabilidade celular

IC_{50} – Concentração Inibitória Média na linha celular L-929

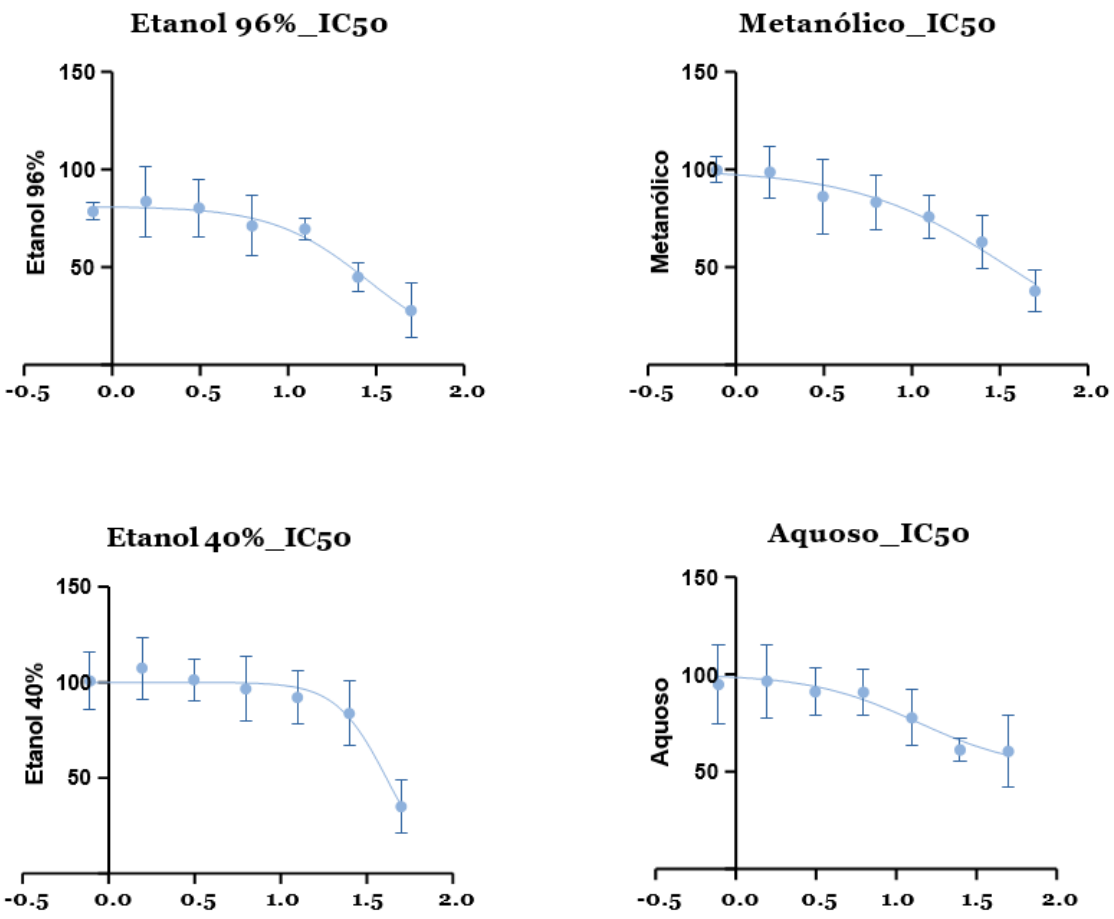
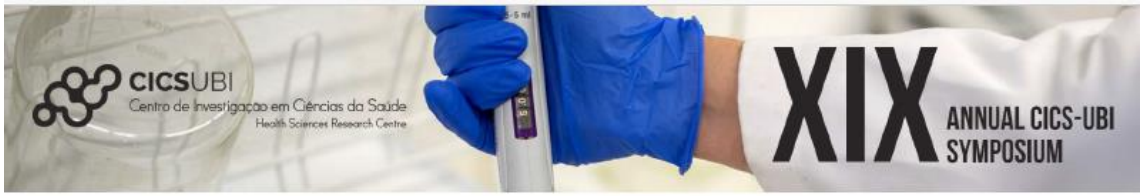


Figura A₁ - Curvas de dose-resposta IC50 (Concentração Inibitória Média) dos extratos estudados

10. Anexo 2 – Certificado de divulgação de resultados no XIX Annual CICS-UBI Symposium



CERTIFICATE

I herewith certify that Sofia Louro presented a poster entitled

STUDY OF ULVA LACTUCA EXTRACT PROPERTIES FOR ITS APPLICATION IN ATOPIC DERMATITIS: SAFETY AND EFFICACY

Sofia Louro, Carolina Gomes, Ana Rita Gama, João Cotas, Leonel Pereira, José Martinez de Oliveira, Ana Palmeira de-Oliveira, Rita Palmeira-de-Oliveira

in the XIX Annual CICS-UBI Symposium, which was held the 16th and 17th July 2024.

The Organizing Committee

UNIVERSIDADE BEIRA INTERIOR · FACULDADE CIÊNCIAS DA SAÚDE · CICSUBI · FCT · COMPETE 2020 · PORTUGAL 2020

11. Anexo 3 – Poster de resultados divulgado na 3ª Edição do Cosmetinnov

CICS-UBI
Centro de Investigação em Ciências da Saúde
Health Sciences Research Centre

FACULDADE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Development of an Algae-based O/W cosmetic emulsion for Atopic Dermatitis

Louro, Sofia[1,2]; Gama, Ana Rita[1,2]; Gomes, Carolina[1,2]; Cotas, João[3]; Pereira, Leonel[3]; Martinez de Oliveira, José[1,2]; Palmeira de Oliveira, Ana[1,2,4]; Palmeira de Oliveira, Rita[1,2,4*]

[1]Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, Covilhã, Portugal. [2]CICS-UBI Health Sciences Research Center, Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior Av. Infante D. Henrique, Covilhã, Portugal. [3] Marine Resources, Conservation and Technology, Marine Algae Lab, CFE–Centre for Functional Ecology, Science for People & Planet, Department of Life Sciences, University of Coimbra, Calçada Martim de Freitas, 3000-456 Coimbra, Portugal [4]Labfit-HPRD Health Products Research and Development, Lda, Edifício UBIMEDICAL Estrada Municipal 506, 6200-284 Covilhã, Portugal.

*rpo@fcsaude.ubi.pt

Introduction

Atopic Dermatitis (AD) is a chronic and **relapsing inflammatory skin disorder.** Emollient formulations are crucial for maintaining **skin hydration** and providing a **protective barrier**, which helps alleviate symptoms such as pruritus and xerosis. The **antioxidant and anti-inflammatory properties** found in **algae** can be beneficial in managing various skin conditions, particularly AD.

Aim: To develop an O/W emulsion containing an extract from the alga *Ulva lactuca* (Chlorophyta), which has been previously studied for its beneficial bioactivity, for application on skin areas sensitized by AD.

Materials & Methods

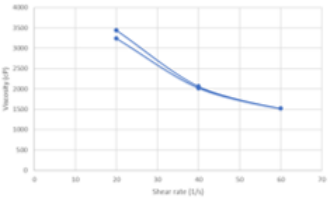
- A rational design was followed based on the **needs of AD**, looking to obtain **pleasant sensory characteristics** using mostly natural ingredients. Ingredients such as humectants (glycerin), emollients (*Prunus Amygdalus Dulcis Oil*), and skin repairers (panthenol) were included in the emulsion.
- Two types of emulsions were developed with different manufacturing methods: either a **cold emulsification process** or a **hot emulsification process**. Subsequently, an aqueous extract, previously studied, 0,125% of ***Ulva lactuca*** was incorporated into the hot emulsified formula, followed by **screening and stability testing**.
- Emulsions **preliminary stability** was evaluated through the **centrifugation test** (3000 RPM, 30 min), **temperature cycle test** (alternating 4 ºC and 40 ºC, daily, for 4 weeks), by monitoring the **organoleptic characteristics and pH over time.**
- **Rheological characterization** was conducted using a cone-plate viscometer, with measurements performed under controlled temperature conditions (T=25 °C ± 2 °C) for 1 min (>5 cone revolutions).

Results

We obtained two different base emulsions, one by cold emulsification and the other by hot emulsification, both **stable to centrifugation test and temperature cycle test.**

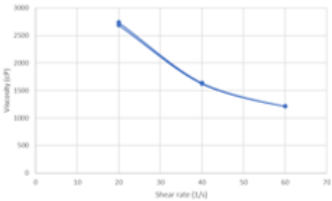
Through rheological characterization, both emulsions were classified as **non-newtonian, pseudoplastic fluids.**

Shear rate (1/s)	Viscosity (cP)
20	3244
40	2024
60	1521



Graphic 1. Emulsion V04 – Cold emulsion

Shear rate (1/s)	Viscosity (cP)
20	2689
40	1622
60	1214



Graphic 2. Emulsion V05 – Hot emulsion

However, despite the hot emulsified formula having lower viscosity, it presented more appealing sensorial characteristics, such as greater spreadability and emollience, which supported its selection to continue the work.

The extract was then incorporated into this formula, and the resulting product was maintained in stability in both the centrifugation and temperature cycle tests.

Figure 1. Emulsion V05 with *Ulva lactuca*

Organoleptic characteristics and pH	Stability
• Odor: None • Color: White • Aspect: Creamy • pH: 4,5-5,5	• Positive performance in the cycle testing (4º and 40ºC, 4 weeks) and maintained their organoleptic characteristics throughout • The hot formulation has advanced to prolonged stability studies, having already completed 5 months and maintained their organoleptic characteristics

Table 1: Organoleptic characteristics, pH and Stability of hot emulsion after addiction of the extract

Conclusion

The rational design of this O/W emulsion for sensitized skin areas was successfully achieved. Textural properties and stability assessment support further *in vitro* and *in vivo* testing of this product.

Aknowledgements: This work was supported by funds from the CICS-UBI base grant with DOI 10.54499/UIDB/00709/2020 and the CICS-UBI programmatic grant with DOI 10.54499/UIDP/00709/2020 with national funds registered in the budget of the Foundation for Science and Technology.

FCT COMPETE 2020 PORTUGAL 2020

Capítulo II – Relatório de Estágio em Farmácia hospitalar: ULSCB

1. Introdução

A Farmácia Hospitalar (FH) é uma das saídas profissionais do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), permitindo um contacto abrangente e direcionado para o contexto hospitalar.

Os Serviços Farmacêuticos (SF) são responsáveis pela seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, assim como o aconselhamento aos doentes e aos outros profissionais de saúde sobre o seu uso seguro, eficaz e eficiente [1].

A Unidade Local de Saúde Cova da Beira (ULSCB) engloba os Hospitais da Covilhã e do Fundão, o Centro de Psiquiatria e Saúde Mental da Covilhã e os centros de saúde da Covilhã, Fundão e Belmonte.

Desta forma, os SF da ULSCB encontram-se divididos em 4 principais setores:

- Aquisição e Logística;
- Distribuição a doentes em regime de Ambulatório;
- Distribuição Individual Diária em Dose Unitária;
- Farmacotecnia.

Estes setores trabalham em simbiose para proporcionar aos doentes os melhores cuidados possíveis.

Serve o presente relatório para descrever os conhecimentos adquiridos no âmbito das atividades desenvolvida nos SF da ULSCB, com passagem pelos 4 setores, durante o período de estágio compreendido entre 02 de fevereiro e 29 de março de 2024, permitindo desta forma um aprofundar e cimentar do aprendido ao longo dos 5 anos do mestrado.

2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos da ULSCB

O setor de aquisição e logística é o principal responsável por efetuar a gestão entre as necessidades terapêuticas e a forma mais económica de utilizar os recursos. A gestão de medicamentos é o conjunto de procedimentos que garantem o bom uso e dispensa dos medicamentos aos doentes do hospital [2]. Este setor é assim responsável pela seleção de fármacos, aquisição, receção, armazenamento e distribuição, visando dessa forma reduzir os preços de aquisição, o custo de manutenção, os desperdícios e as ruturas de *stock,* assim como aumentar a eficiência da

distribuição e da racionalização dos custos, permitindo fazer chegar aos outros setores o medicamento certo, no tempo certo.

A gestão de *stocks* encontra-se totalmente informatizada pelo Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SIGCM), onde os medicamentos se encontram reunidos de acordo com o Código Hospitalar Nacional do Medicamento (CHNM). Como recursos humanos, este setor é, no mínimo, composto por um Farmacêutico Hospitalar responsável, um Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), um Assistente Operacional e pelos Administrativos do Serviço de Logística Hospitalar (SLH) alocados aos SF.

Durantes as semanas passadas neste setor, para além das atividades já referidas anteriormente, tive ainda oportunidade de atualizar as listagens de stocks ideais para cada serviço e as validades após abertura de diversos medicamentos.

2.1. Seleção de medicamentos

O farmacêutico responsável pelo setor de aquisição e logística faz parte da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e como tal é responsável por participar na seleção de especialidades farmacêuticas a adquirir, assim como por uniformizar informações de medicamentos com vista à recolha de dados, sinalizar oportunidades de concentração da prescrição para obter melhores condições e elaborar estudos de impacto económico de fármacos cuja inclusão é proposta no Guia Terapêutico da Instituição. O Guia Terapêutico da ULCB é uma lista de medicamentos/outros produtos de saúde que se encontram disponíveis para prescrição e uso dentro da instituição, previamente aprovado pela CFT. Sempre que o médico tenha a necessidade de introduzir um medicamento não constante do Guia Terapêutico, o mesmo deverá sugerir a sua inserção, através de uma solicitação à CFT através de um impresso próprio. Como tal, os farmacêuticos deverão garantir que não são utilizados medicamentos que não constem no Guia Terapêutico, salvo autorizações prévias por parte da CFT.

As CFT do país são coordenadas e tuteladas pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) que é por sua vez responsável pelo Formulário Nacional do Medicamento (FNM), documento que auxilia a decisão da CFT do Hospital. Não obstante, a CFT pode incorporar medicamentos que não se encontrem neste formulário, desde que cumpridos os critérios de necessidade terapêutica do doente, melhoria da qualidade de vida e critérios fármaco-económicos [3].

Após avaliação do pedido de introdução por parte da CFT, é emitida uma deliberação e no caso de a mesma ser aceite, o Guia Terapêutico é então atualizado. Ao fim de seis meses de utilização, o clínico solicitante deve enviar à CFT um relatório que evidencie o benefício da introdução, para que haja uma aprovação definitiva.

Existem ainda casos em que a aprovação do medicamento se cinge a uma utilização pontual para uma situação urgente, sendo que neste caso o medicamento não se destina a ser incluído no Guia Terapêutico.

Neste âmbito, foram diversas as funções que desempenhei para contribuição do trabalho desempenhado pela CFT, entre as quais atualização de documentos com as respetivas deliberações, análise de pedidos caso a caso com resumo de informação para posterior discussão e aprovação em reunião da CFT e ainda a recolha e análise de doentes que se encontram a fazer adalimumab, etanercept e infliximab, com respetivo *switch* entre marca e biossimilar, para posterior análise em reunião.

2.2 Critérios de aquisição

A aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos é da responsabilidade dos SF em articulação com o SLH.

É da responsabilidade do farmacêutico hospitalar alocado ao setor da logística elaborar estimativas de consumo, de acordo com as tendências, com base na média de consumo mensal do ano em curso e no consumo do mês anterior, podendo definir um ponto de encomenda, sendo que quando o *stock* se encontra abaixo deste ponto, é efetuado um pedido de compra para o aprovisionamento, que o valida e emite nota de encomenda. De referir que caso se trate de benzoadiazepinas ou estupefacientes, estas deverão fazer-se acompanhar do Anexo VII.

Para efetuar a aquisição, poderá recorrer-se a diferentes procedimentos, de entre os quais aquisição centralizada ou por consulta ao abrigo do Catálogo de Aprovisionamento Público (CPA), concurso limitado, consulta direta a fornecedores ou compra urgente a fornecedores locais.

Geralmente, quando é efetuado um pedido de compra normal, com prazo de entrega de 7 dias, o procedimento utilizado é a aquisição centralizada ou por consulta do CPA, sendo que neste caso, os SF não escolhem o fornecedor, tendo este já sido previamente atribuído pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). Quando os SPMS disponibilizam mais fornecedores no catálogo, o Hospital poderá conceder a cedência a um desses fornecedores. Caso estes tipos de aquisição não possam ser utilizados, o farmacêutico poderá recorrer a uma compra direta contactando com o titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). A aquisição poderá ainda ser realizada através de concursos públicos limitados, mas neste caso é a ULSCB a responsável por realizar a escolha dos fornecedores. Em situações urgentes que assim o justifiquem, as requisições podem ser efetuadas aos distribuidores locais ou a farmácias comunitárias que se encontrem próximas, para que o medicamento possa chegar o mais rapidamente possível. Neste âmbito poderá ainda ser feito um pedido de empréstimo a outro Hospital.

Durante o estágio assisti à elaboração dos pedidos de compra normais efetuados ao SLH, quer por aquisição centralizada, quer por compra direta ou concurso limitado, mencionados anteriormente. Pude ainda acompanhar os procedimentos no caso de empréstimos entre Hospitais.

A aquisição de gases medicinais é também efetuada pelos SF, no entanto, seguem procedimentos específicos, correspondentes ao tipo de aquisição, quer de cisternas, quer de garrafas. No caso das garrafas, é efetuado um pedido de compra normal, enquanto para as cisternas a compra só é efetuada depois do abastecimento [1],[4].

O FH alocado a este setor tem ainda ao seu encargo fazer a instrução de processos para obtenção de Autorização de Utilização Especial (AUE) em casos em que é necessário proceder à importação de medicamentos que não possuem AIM em Portugal, quando se pretende que os fármacos sejam utilizados para uma indicação terapêutica para a qual não existe financiamento do estado (s/ avaliação fármaco-económica) ou quando há uma rutura em todos os titulares de AIM em Portugal. Este pedido de AUE é enviado para análise por parte do INFARMED. Cada AUE corresponde a um único medicamento e a sua validade é geralmente de 3 anos. A quantidade pretendida e pedida deve ser a adequada para este período temporal. A AUE pode ser pedida para medicamentos com benefício clínico bem reconhecido ou para um doente em específico [5], [6].

A taxa de pedidos de compra urgentes e o número de ruturas de *stock* constituem dois dos indicadores de qualidade deste setor, pois a sua diminuição contribui para uma melhoria contínua.

2.3 Receção e conferência dos produtos adquiridos

As cargas e descargas de medicamentos e outros produtos de saúde na ULSCB é efetuada num local independente e com acesso direto ao exterior.

A primeira receção é da responsabilidade do assistente técnico do SLH, que verifica se a quantidade entregue corresponde à descrita na nota de encomenda.

Após esta receção por parte do assistente técnico, ocorre, já nos SF, uma segunda conferência por parte do TSDT afeto ao armazém central. Além de uma nova conferência quantitativa, o TSDT deve também verificar a integridade e correspondência entre o produto pedido e o produto enviado. Os medicamentos deverão ser picados através de leitura ótica, enquanto outros produtos de saúde, medicamentos de AUE e medicamentos sem código QR são conferidos manual e visualmente. A dupla verificação e validação permite que o erro seja mais fácil e rapidamente resolvido e corrigido. Sempre que existam dúvidas, não conformidades, artigos adquiridos pela primeira vez ou que tenham mudado de fornecedor, deve-se alertar o farmacêutico do setor [1].

Nas duas guias de receção que acompanham a mercadoria, deve fazer-se uma verificação do lote e da validade dos produtos, sendo que uma fica armazenada nos SF e a outra retorna aos SLH.

Produtos farmacêuticos como derivados do plasma e matérias-primas devem fazer-se acompanhar de boletim de análises e, eventualmente, ficha de dados de segurança. No caso dos hemoderivados, estes devem também fazer-se acompanhar por um certificado de aprovação do INFARMED.
Os medicamentos citotóxicos devem ser rececionados de forma separada dos restantes e deve ser feita uma inspeção rigorosa das caixas, por forma a proteger todos operadores. Os artigos de frio por sua vez devem ser imediatamente encaminhados para uma câmara frigorífica para que não haja perdas de estabilidade [1].

Todas as não-conformidades detetadas na receção (erros no lote, quantidade, validade, estado de conservação, etc.) constituem um dos indicadores de qualidade deste setor.

Durante dois dias tive oportunidade de acompanhar a TSDT afeta a este setor, que me permitiu observar a receção e respetiva conferência das encomendas.

2.4 Armazenamento

Após a receção, os produtos deverão ser armazenados sob condições ideais de temperatura (<25 ^{o}C), humidade (<60%) e luminosidade (proteção da luz solar direta) [1].

O armazenamento é geralmente efetuado no armazém principal (na ULSCB corresponde ao armazém 10) e posteriormente redistribuído para os restantes setores. Os produtos são armazenados pelo Assistente Operacional (AO) sob orientação do TSDT seguindo o princípio ‘’first expire-first out” (FEFO) (prazo de validade), que consiste em dispor os produtos de forma que o primeiro a sair seja o que apresenta um prazo de validade mais curto.

O armazenamento de benzodiazepinas e estupefacientes está ao encargo do TSDT.

Quando os medicamentos são destinados a uma distribuição por dose unitária e não contém todas as informações necessárias (Denominação Comum Internacional (DCI), dose, forma farmacêutica, lote e prazo de validade), deverão ser rotulados antes do seu armazenamento. Esta rotulagem é efetuada pelos AO, enquanto a emissão e impressão dos rótulos está a cargo dos TSDT.

No armazém central, os medicamentos repartem-se por diversos setores ou prateleiras, que por sua vez estão organizados por ordem alfabética de DCI.

Os medicamentos fotossensíveis, sempre que retirados da embalagem de origem, devem ser revestidos com papel de alumínio para que não haja perda de estabilidade ao contactar com a luz.

Nos locais de armazenamento da farmácia, dos serviços e dos carros de reposição por níveis, foi implementado um sistema de sinalética com o objetivo de minimizar erros na distribuição e potenciar uma utilização mais segura dos medicamentos. Para dosagens diferentes do mesmo medicamento desenvolveu-se um sistema de cores, em que o verde representa a dose mais baixa, o amarelo a intermédia e o vermelho a dosagem mais alta. Para medicamentos potencialmente perigosos ou de risco, está presente um pictograma com sinal de ''perigo'' em fundo amarelo e para medicamentos que têm embalagens idênticas (*look-alike*), está presente um pictograma com o sinal de ''STOP''. Por fim, medicamentos com nomes idênticos (*sound-alike*), têm destacado, em letras maiúsculas e sublinhado no nome a porção que difere do outro medicamento.

Durante dois dias do período de estágio, pude colaborar com os técnicos no armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde após a respetiva receção e conferência.

2.4.1 Controlo de stocks e prazos de validade

Nos SF da ULSCB encontramos vários armazéns onde o stock deve ser conferido regularmente de acordo com a informação fornecida informaticamente. Desta forma, a conferência encontra-se diariamente distribuída por cada armazém e para cada setor constituinte do mesmo. As contagens resultantes são conferidas com o stock informático e caso existam divergências, estas são confrontadas entre os diferentes armazéns e corrigidas. O número de correções necessárias é um indicador de qualidade deste setor.

Tive oportunidade de auxiliar na conferência de *stocks* correspondentes às áreas e setores definidos para aqueles dias em concreto de acordo com o procedimento interno estipulado.

O controlo dos prazos de validade é também importante, estando ao encargo do TSDT afeto à logística. Mensalmente é impressa uma listagem que contém todos os produtos cuja validade expira dentro de 4 meses e dessa forma verifica-se a sua existência em todos os armazéns da farmácia.

Quando a validade expirou, os medicamentos são transferidos para o armazém 18 (quarentena), onde aguardam pela devolução ou abate quando o mesmo não é aceite. Medicamentos de alto impacto económico cujo prazo se encontra a expirar devem ser notificados ao farmacêutico responsável, para que seja possível enviá-lo para Hospitais que o possam utilizar em tempo útil.

No que toca ao controlo nos Serviços hospitalares (SH), o TSDT retira mensalmente uma listagem dos medicamentos existentes nos SH e dirige-se a cada um para poder verificar os stocks existentes assim como a validade e conservação. Este controlo é efetuado pelo TSDT acompanhado pelo AO e deve ser efetuado na presença do Enfermeiro Chefe ou de um enfermeiro designado por este. Sempre que haja medicamentos fora da validade, é gerado um consumo por perda de validade que é imputado ao serviço em questão.

Para os indicadores de qualidade deste setor contribuem o número de produtos cuja validade expira dentro de 4 meses ou já expirou, assim como as intervenções necessárias para evitar perdas.

3. Distribuição

Posteriormente à receção e armazenamento, é a distribuição que vai permitir repor *stocks* em todos os setores e serviços que assim o necessitem. Desta forma, o armazém central dos SF distribui não só para os armazéns periféricos, como também para os serviços clínicos do Hospital. Esta distribuição pode ser feita de forma não personalizada como é o caso da requisição eletrónica a partir de um perfil de *stock* pré-definido (sistema clássico), carregamento e troca de carros com *stock* pré-definido (reposição de stocks nivelados) ou por distribuição semiautomática com sistema Pyxis™, ou ainda de forma personalizada, como a distribuição individual diária em dose unitária e a distribuição em ambulatório.

3.1 Distribuição personalizada

A distribuição personalizada consiste em dar o medicamento certo ao doente certo no momento certo, permitindo minimizar os erros.

A distribuição individual em dose unitária aplica-se a doentes que se encontram internados no Hospital, enquanto a distribuição em ambulatório se aplica a doentes que não estão no Hospital, mas cuja medicação é de dispensa exclusiva em meio hospitalar, ou que por motivos económicos efetuam lá o levantamento.

3.1.1 Distribuição individual em dose unitária

A distribuição individual em dose unitária é realizada pelos TSDT alocados a este setor, geralmente com recurso ao Kardex®, uma máquina semiautomática de armazenamento.
Paralelamente a esta preparação da medicação, há uma constante validação da prescrição médica, efetuada pelos farmacêuticos alocados ao setor da dose unitária. Para além desta validação que é efetuada para todos os doentes internados no hospital, os farmacêuticos participam em visitas médicas de determinados serviços, colaborando diretamente com os outros profissionais de saúde na procura de prestar os melhores cuidados possíveis aos doentes.

De forma a potenciar a qualidade da validação e minimizar medicamentos em falta ou duplicações, é efetuada uma reconciliação terapêutica para toda a medicação do doente.

Aquando da validação, o farmacêutico geralmente deixa notas para a equipa de enfermagem, de forma a auxiliar no momento da administração.

Os farmacêuticos alocados a este setor são ainda responsáveis pela farmacocinética, recorrendo ao programa informático para realizar os ajustes de dose necessários à administração dos antibióticos vancomicina e gentamicina.

Neste âmbito, durante as duas semanas passadas neste setor, foram diversas as atividades para as quais tive oportunidade de contribuir. Acompanhei uma visita médica à unidade de Gastroenterologia e à Unidade de Acidente Vascular Cerebral (AVC), para as quais estudei o processo clínico e efetuei reconciliação terapêutica previamente para cada um dos doentes. Procedi ainda à reconciliação terapêutica de doentes internados em diversos serviços e contribuí desta forma para que erros fossem detetados e corrigidos em diálogo com o médico. Observei e efetuei, no sistema informático, cálculos para o ajuste de doses de vancomicina e gentamicina. Como auxílio à equipa de enfermagem, coloquei diariamente indicações relativas à administração de formas orais sólidas através de sonda nasogástrica ou Gastrostomia Endoscópica Percutânea (PEG) e nesta sequência coloquei alertas aos médicos relativos a medicamentos que não podem ser triturados para este tipo de administração.

Ao colocar estes alertas, deparei-me com um suplemento alimentar de ferro sucrossómico, para o qual não existia informação quanto à sua possível administração através de sonda ou PEG, pelo que surgiu a necessidade de contactar o laboratório para esclarecimento desta dúvida. Para tal, colaborei na elaboração do email que foi enviado ao respetivo laboratório.

Excecionalmente, tive ainda oportunidade de fazer a preparação de medicação individualizada para uma senhora idosa, iletrada, que vivia sozinha e ia ter alta do hospital, para que a mesma conseguisse fazer o desmame do corticoide que estava a tomar. O método eleito foi um esquema de cores, com o desenho dos pedaços de medicamento, onde cada cor correspondia a um saquinho com os comprimidos que a senhora tinha de tomar, acompanhados por um calendário com as respetivas cores para que a senhora pudesse ir riscando cada dia que passasse. Por fim, pude ainda acompanhar os TSDT na preparação das gavetas unidose com recurso ao Kardex®, para que seguissem posteriormente para os serviços.

3.1.2 Distribuição em regime de Ambulatório

A cedência de medicamentos em regime ambulatório tem vindo a crescer e a ganhar importância nos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS), pela diminuição de custos no que concerne aos doentes internados, pela redução dos riscos inerentes a um internamento e por facilitar o acesso do mesmo ao doente, possibilitando-lhe continuar o tratamento sem ter de permanecer no meio hospitalar. Este regime resulta ainda da necessidade de um maior controlo e vigilância para determinadas terapêuticas, de uma necessidade de assegurar a adesão por parte do doente e pela comparticipação que é, na grande maioria dos medicamentos, de 100%, quando dispensados pelos SF [2],[7].

Na ULSCB, a sala onde é feita a distribuição em ambulatório segue as normas do Manual da Farmácia Hospitalar e encontra-se equipada com um Consis® (dispensador semiautomático), um armário exclusivo de medicação para psiquiatria, dois armários frigoríficos e um armário para a restante medicação.

Na ULSCB, esta dispensa em ambulatório é efetuada gratuitamente para doentes provenientes das consultas externas, do Hospital de dia, do internamento no momento da alta e ainda, muito excecionalmente, a doentes atendidos no serviço de urgência.

As patologias para as quais é cedida medicação neste regime na ULSCB são maioritariamente foro oncológico, insuficiência renal crónica, seropositivos (VIH/SIDA), esclerose múltipla, hepatite C, hemofilia, planeamento familiar e artrite reumatóide, sendo ainda cedida medicação para patologias não legisladas, como hipertensão pulmonar, tuberculose, hepatite B e osteoporose grave. Desde 2021, passaram a ser também dispensados em ambulatório antipsicóticos simples orais e intramusculares.

De acordo com a portaria nº48/2016 de 22 de março, podem ser cedidos medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições públicas ou privadas, de acordo com as patologias definidas pela mesma portaria [8].

Geralmente a medicação é cedida para um mês, mediante apresentação de prescrição médica onde constam todos os elementos exigidos pelo procedimento interno que rege a dispensa de medicamentos em regime ambulatório. Como exceções temos a terapêutica do VIH que pode ser dispensada para dois meses e a do planeamento familiar que pode ser efetuada para três meses.

Poderá ser o próprio doente ou algum familiar ou cuidador a fazer o levantamento da medicação, sendo que na primeira cedência deve, preferencialmente, ser o próprio doente. Após validação da prescrição, o farmacêutico prepara-a, cede-a e juntamente com informação verbal, entrega geralmente pictogramas e informação em folhetos, que foram previamente elaborados pelos farmacêuticos afetos ao setor de Ambulatório. Os folhetos encontram-se descritos com linguagem simples, elucidativa e focam nos elementos mais importantes a que o doente deve ter atenção. Na informação dada ao doente, deve constar a posologia, modo de administração, condições de armazenamento no domicílio, notificação de efeitos adversos e importância de aderir à terapêutica. Quando esclarecido, o doente deve assinar um Termo de Responsabilidade.

Quando a terapêutica tem um custo superior a 200 euros, é adicionalmente emitido e entregue ao doente um documento com o custo da medicação, para promover o uso responsável e a adesão à terapêutica.

Durante a dispensa, deve proceder-se ao registo do centro de custo, número de unidades dispensadas e respetivos lotes, no processo do doente. No dia seguinte, o farmacêutico faz nova conferência de toda a medicação cedida.

Para além desta conferência, é ainda efetuado o seguimento farmacoterapêutico de alguns doentes, o que permite controlar a adesão terapêutica e ainda ter em *stock* a medicação necessária quando é suposto o doente levantá-la. De forma mais restrita são monitorizados os doentes com esclerose múltipla, VIH, hepatite C, hepatite B, hipertensão pulmonar, esclerose lateral amiotrófica, e utilizadores de biológicos. Quando o farmacêutico percebe que o doente não é aderente ao tratamento, tem a responsabilidade de alertar o médico responsável pela prescrição. O controlo de *stocks* correspondente ao setor de ambulatório é realizado semanalmente.

Nas duas semanas em que estive presente neste setor desempenhei diversas atividades, entre as quais registo diário do seguimento farmacoterapêutico, em *Excel*, para informar do próximo levantamento da medicação. Assisti às atividades diárias de atendimento e aconselhamento, tanto para doentes já seguidos, como para doentes que iriam iniciar a terapêutica. Tive oportunidade de fazer um folheto informativo para um medicamento novo no hospital, mais concretamente o tepotinib, para entrega ao doente no momento da primeira dispensa e de fazer a revisão e a atualização de folhetos informativos (FI) já existentes, mais concretamente afatinib, alectinib, anacinra, bicarbonato de sódio, bosentano, calcitriol, certolizumab e ciclofosfamida. Esta atualização de FI constitui um indicador de qualidade deste setor.

Para além destas atividades, pude ainda fazer a preparação da medicação a ser dispensada em hospital de dia, em visita domiciliária de psiquiatria e de medicação a ser enviada para o hospital do Fundão. De salientar que após a preparação, esta medicação era sempre conferida pelos farmacêuticos do setor antes de ser enviada para os serviços.

3.1.3 Distribuição de circuitos especiais

Hemoderivados

Os hemoderivados são da responsabilidade do setor de aquisição e logística e do setor de ambulatório. O setor de ambulatório dispensa maioritariamente para os doentes seguidos em ambulatório e atendidos nas consultas externas. Os hemoderivados distribuídos para os serviços clínicos do Hospital estão ao encargo do setor de aquisição e logística.

A requisição, distribuição e administração de hemoderivados segue uma legislação específica, estando a mesma regulamentada pelo Despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro [9].

No que toca ao regime de ambulatório, a dispensa é feita mediante a apresentação de prescrição médica efetuada num impresso próprio, do qual existe uma ‘’Via Farmácia” e uma ‘’Via Serviço”.

O farmacêutico responsável por ceder a medicação deve fazer uma avaliação criteriosa do impresso, verificando o seu correto preenchimento (mais concretamente os quadros A e B do documento). Após validação procede à dispensa, e no quadro C efetua o registo do lote, laboratório de origem/fornecedor, assim como o número correspondente ao certificado de autorização de utilização de lote (CAUL) emitido pelo INFARMED. A ‘’Via Farmácia’’ fica arquivada nos SF e a ‘’Via Serviço’’ é enviada com a respetiva medicação, onde o quadro D deve ser preenchido pelo Enfermeiro responsável pela administração. Posteriormente esta via é arquivada no processo clínico do doente.

Cada unidade medicamentosa é etiquetada pelos SF com a identificação do doente e do serviço requisitante, sendo que após a dispensa, o farmacêutico deve proceder à imputação informática, anotando na ‘’Via Farmácia’’ o número de registo correspondente a essa imputação.

No caso de a dispensa ser efetuada a doentes em regime de ambulatório, os mesmos devem assinar o impresso e ambas as vias devem ficar arquivadas nos SF.

Estes fármacos exigem registos meticulosos e garantia de rastreabilidade, dado o seu risco de contaminação e transmissão de doenças infeciosas aos utilizadores, tendo em conta que são derivados do plasma humano.

Caso os produtos não sejam administrados deverão ser devolvidos aos SF num período de 24h, com o respetivo preenchimento necessário por parte do enfermeiro. O farmacêutico que recebe a devolução deve registá-la no sistema informático, conjuntamente com as informações necessárias.

Durante a fase de estágio em que estive no ambulatório, procedi primeiramente à validação da prescrição e posteriormente ao registo dos dados necessários referidos anteriormente para a dispensa de hemoderivados.

Psicotrópicos e Estupefacientes

O controlo, gestão e distribuição dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) e de benzodiazepinas é da responsabilidade dos farmacêuticos afetos ao setor de aquisição e logística.

Os MEP estão descritos em tabelas anexas ao Decreto-lei n.º 15/93 de 22 de janeiro [10]. De referir que estes medicamentos se encontram armazenados segundo requisitos específicos, como por exemplo, o facto de se encontrarem trancados num armário com duas fechaduras de chaves diferentes.

Todos os movimentos que ocorrem entre os SF e os serviços clínicos têm obrigatoriamente de ser efetuados num livro de registos/requisições, o ‘’Anexo X’’, aprovado pelo INFARMED. As folhas são constituídas por um original e por um duplicado.

Para que seja efetuada a cedência, o ‘’Anexo X” deve então estar preenchido pelo enfermeiro responsável pela administração e assinado pelo diretor do serviço ou substituto. No caso dos medicamentos que se encontrem nos Pyxis™, são os farmacêuticos responsáveis que vão aos serviços clínicos fazer conferências e reposição de *stock*.

Em cada requisição, apenas pode constar uma substância ativa, mas a quantidade depende do número de doentes a fazer essa mesma substância ativa. Desta forma, deve vir preenchida com identificação do doente, respetivo número de processo clínico, dose, data de administração e assinatura do administrante. No caso de desperdício, por exemplo por quebra, o ‘’Anexo X” deve vir registado e assinado por dois enfermeiros.

Após validação e dispensa, a requisição é assinada num local próprio por quem cede e por quem recebe a medicação. O original do impresso permanece nos SF, enquanto o duplicado acompanha a medicação para o serviço. O farmacêutico imputa informaticamente os medicamentos cedidos e é gerado um registo de consumo ao serviço requisitante.

No dia seguinte à dispensa, todas as requisições são conferidas por um farmacêutico afeto ao setor de aquisição e logística e, trimestralmente, são enviados ao INFARMED todos os movimentos.

A monitorização nos serviços clínicos, a monitorização de não conformidades detetadas na contagem semanal e o encerramento mensal dos registos de requisições de estupefacientes constituem indicadores de qualidade.

Durante o período de estágio tive oportunidade de auxiliar na preparação dos sacos com estupefacientes a serem distribuídos para os serviços e enviados para o Hospital do Fundão, acompanhei o carregamento dos Pyxis™ com respetivo controlo de *stocks* (mais concretamente na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Urgência Pediátrica, Bloco Operatório e Medicina II) e contribuí ainda para a verificação trimestral de *stocks* e prazos de validade nos serviços de Medicina I, Medicina II e Pneumologia.

3.2 Distribuição não personalizada

A reposição não personalizada consiste em repor os *stocks* nos serviços para que não falhe o que é necessário à equipa médica ou à equipa de enfermagem, sendo que esta não é enviada para um doente em específico.

3.2.1 Distribuição por sistema tradicional ou clássico

No sistema de distribuição tradicional ou clássico existe *um stock* pré-definido que é estipulado pelo farmacêutico alocado ao setor de logística, o Enfermeiro-chefe e o diretor do serviço. O Enfermeiro-chefe submete um pedido de reposição de stock através do SGICM e uma vez gerado informaticamente este pedido, a requisição é impressa e aviada pelo TSDT afeto ao armazém

central, ou pelo AO sob vigilância. Após a preparação e conferência da mesma, é efetuada saída no sistema e posteriormente os AO entregam a medicação no respetivo serviço.

Os pedidos de cada serviço são emitidos de acordo com uma calendarização semanal, segundo os dias atribuídos a cada um. Se o pedido for efetuado até as 14h, é atendido no próprio dia, enquanto se forem pedidos posteriormente, apenas serão atendidos no dia seguinte, ou na segunda-feira seguinte, se se tratar de um pedido efetuado à sexta-feira, a não ser que a medicação apresente caráter urgente e tenha de ser aviada nesse dia, deslocando-se o AO ao serviço para fazer a entrega da mesma.

Como indicador de qualidade temos os erros na satisfação dos pedidos efetuados pelos serviços.

Tive oportunidade de ajudar na preparação desta medicação e na validação da mesma após preparação.

3.2.2 Distribuição por sistema de reposição de níveis de *stock* por carregamento e troca de carros

Neste tipo de distribuição também existe um stock previamente definido de acordo com as necessidades e o número de doentes em cada serviço, garantindo desta forma um rápido acesso ao medicamento necessário [1],[2].

Estes carros existem apenas em serviços específicos como a UCI, Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Neonatologia, Unidade de Cirurgia de Ambulatório, Urgência Obstétrica e Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER).

Tanto a periodicidade de reposição como a composição qualitativa e quantitativa são estabelecidas previamente entre a Farmácia e os serviços clínicos [1]. Caso o *stock* pré-definido não esteja completo, é dispensada a quantidade que falta, imputando os consumos ao serviço em questão através de leitura ótica dos códigos de barra (utilizando o PDA) existentes nas gavetas do carro.

Na UCI e na UAVC existem dois carros de medicação, tendo em conta a rápida utilização por parte destas unidades. Como tal, quando um carro é reposto, é levado para o serviço pelo AO no dia previamente estabelecido e é trocado pelo outro que vai novamente para a farmácia para ser resposto o *stock*.

Nos restantes serviços só existe um carro, pelo que este é reposto o mais rapidamente possível para depois ser levado novamente para o serviço.

Durante o estágio pude auxiliar os técnicos na reposição do carro a ser trocado na UCI.

3.2.3 Distribuição semiautomática por sistema Pyxis™

Na ULSCB existe um sistema Pyxis™ em quatro serviços: Urgência Pediátrica, Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD), Urgência Geral e Bloco Operatório. Todos os Pyxis™ estão ligados a um computador central, onde é emitida a lista para reposição de *stocks*.

A quantidade existente, assim como a periodicidade de reposição, são previamente definidas para as necessidades de cada serviço pelo farmacêutico responsável pela logística, pelo Diretor Médico e pelo Enfermeiro-chefe de cada unidade. Geralmente a reposição efetua-se para níveis máximos de *stock*, ou seja, de modo que a quantidade atinja os valores máximos pré-definidos. A reposição consiste em transferir os produtos que faltam do armazém central para os respetivos Pyxis™, sendo que é gerado um consumo/débito quando os produtos são retirados pelo enfermeiro. Quando atingem um valor mínimo, é efetuada uma requisição automática dos produtos que é necessário repor. A reposição destes Pyxis™ é da responsabilidade de um TSDT, que se desloca aos serviços e efetua o carregamento dos mesmos. Como exceção temos os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos e as benzodiazepinas, cuja reposição é da responsabilidade exclusiva de um farmacêutico afeto ao setor de aquisição e logística.

Quando é efetuado um levantamento no Pyxis™, este está associado ao doente, otimizando a gestão e minimizando a ocorrência de erros de medicação.

Neste âmbito tive oportunidade de acompanhar os técnicos na preparação da medicação a ser enviada para os Pyxis™, assim como no carregamento dos mesmos nos serviços.

4. Setor de Farmacotecnia

A farmacotecnia apresenta-se como uma área essencial na preparação de medicamentos dirigidos e individualizados, que visam o melhor cuidado possível para o doente [2].
Na ULSCB, a farmacotecnia é responsável por diferentes áreas, que se encontram distribuídas por três salas distintas: a sala de preparação de formulações estéreis, onde encontramos um sistema modular de sala limpa para a preparação e manipulação de citotóxicos e outro sistema modular de sala limpa para a preparação de bolsas de nutrição parentérica (NP); o laboratório de farmacotecnia onde são preparadas as formas farmacêuticas não-estéreis; e por fim uma sala destinada à reembalagem de medicamentos orais sólidos.

A preparação de citotóxicos, de bolsas de nutrição parentérica, de manipulados não estéreis e reembalagem é geralmente efetuada por um TSDT, sempre com dupla verificação e validação por parte de um farmacêutico. A validação da prescrição e preparação dos tabuleiros é efetuada por um farmacêutico.

Semanalmente é feita uma contagem do *stock,* tanto no armazém 13 que corresponde à farmacotecnia, como a tudo o que lhe pertença no armazém 10.

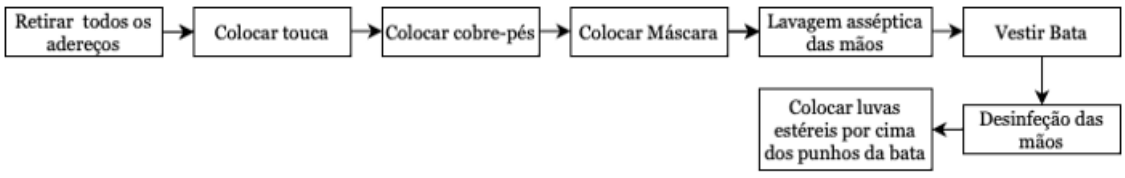
4.1 Preparação de citotóxicos

A manipulação de citotóxicos acarreta possíveis riscos para o operador, pelo que quem desempenha esta atividade têm de estar bem preparado e dominar as regras de segurança e de assepsia.

A preparação destas substâncias deve ser efetuada numa câmara de fluxo laminar vertical, classe II tipo B, capaz de assegurar a proteção do operador, do medicamento a ser preparado e do ambiente. Além da barreira de ar e do vidro localizado entre o operador e a área de trabalho, a câmara é ainda constituída por dois filtros HEPA, filtrando o ar que entra na área de trabalho e o ar que é expulso para o exterior [11].

A câmara deve permanecer ligada pelo menos 30 minutos antes da manipulação e 20 minutos após a conclusão do trabalho. Todos os dias é ainda efetuado o registo da pressão e temperatura no sistema modular das salas limpas, sendo que deve existir um diferencial de pressão negativo para evitar que os agentes perigosos se espalhem pela sala e possam ser inalados pelo operador. A pressão deverá ser superior a 1 mmH_2O na antecâmara e na sala de preparação inferior a 0 mmH_2O. A temperatura não deve ultrapassar os 25ºC [11]. A limpeza e desinfeção diária, assim como a recolha do lixo citotóxico é da responsabilidade o AO.

Para além da utilização da câmara de fluxo vertical, também o operador deve estar devidamente equipado com bata esterilizada, luvas esterilizadas, touca, cobre-pés e máscara de bico de pato FP2. Deve equipar-se na pré-sala e seguindo uma ordem do mais "sujo" para o mais "limpo" como indicado no fluxograma 1.



Fluxograma 1 - Ordem de colocação do material de proteção

Como mencionado anteriormente, a preparação do citotóxico é precedida de uma prescrição médica que é validada pelo farmacêutico. Nesta validação verifica-se se a terapêutica é a adequada, número e dia do ciclo e se as doses estão ajustadas ao doente. Neste tipo de fármacos a posologia é geralmente indicada em função da área de superfície corporal (m^2), peso (Kg) e altura do doente (cm).

Na ULSCB, a preparação dos citotóxicos inicia-se nos SF após telefonema dos enfermeiros do Hospital de Dia, que confirmam que o doente está apto a iniciar a terapêutica. É registada a hora do telefonema e pretende-se que o tempo de entrega da medicação não exceda as 2 horas, constituindo este um indicador de qualidade deste setor. As preparações que excedam as 2 horas, não deverão ultrapassar 5% das preparações mensais.

Os protocolos terapêuticos previamente definidos para cada doente são geralmente acompanhados por uma pré-medicação que visa minimizar os efeitos adversos sentidos. Os SF muitas vezes são responsáveis por preparar e enviar esta pré-medicação.

É importante que cada citotóxico esteja bem identificado com o serviço, nome do doente, designação da preparação, dosagem e volume, via de administração e tempo de administração, assim como a data e hora da preparação. De realçar que a estabilidade após preparação e condições de preparação também devem constar. O farmacêutico que validou o protocolo deve rubricar e a designação ‘’Citotóxico” deve estar destacada a vermelho.

Como mencionado anteriormente, o farmacêutico efetua a preparação dos tabuleiros, sendo que cada tabuleiro corresponde a um doente para que não haja equívocos. No tabuleiro é colocado todo o material necessário, desde as soluções de diluição aos dispositivos médicos. Para cada material é efetuado o registo do lote, validade e quantidade que será utilizada e simultaneamente uma verificação da integridade, ausência de partículas em suspensão e inexistência de precipitação e separação de fases. Antes do tabuleiro entrar na câmara deverá ser efetuada uma nova conferência do material, por parte de uma pessoa diferente da que fez a seleção. De realçar que antes de entrar na câmara, todo o material deve primeiramente ser borrifado com álcool etílico a 70%.
Todo o material necessário à manipulação dá entrada na sala através de um sistema *transfer* de dupla porta de modo a não perturbar o sistema de pressões.

Depois de estar concluída a preparação, o citotóxico é revestido por papel de alumínio e é colado o respetivo rótulo previamente preparado. Quando a preparação sai, é colocada sinalética conforme a perigosidade do fármaco (vesicante, irritante ou neutro). A reembalagem é efetuada primeiramente num saco transparente juntamente com a pré-medicação e seguidamente num saco autoadesivo anti-derrame adequado.

Qualquer material que entre em contacto com citotóxicos é perigoso, pelo que deve ser tratado de forma adequada, mais concretamente uma incineração a pelo menos 1100ºC. Tudo o que é material cortante/perfurante, seringas e frasco, são colocados num contentor amarelo, plástico e rígido que é posteriormente colocado num saco vermelho e segue também para incineração. Em caso de derrame acidental existe um *kit* de emergência de citotóxicos devendo seguir-se as indicações descritas no mesmo.

Para assegurar a qualidade das preparações deverá haver garantias de assepsia, como tal, são realizados mensalmente controlos microbiológicos com amostras sem citotóxico. São preparadas dentro da câmara de fluxo de ar vertical duas seringas contendo cada uma 2,5 mL de cloreto de sódio 0,9% + 2,5 mL de água destilada para injetáveis, que depois são enviadas para o laboratório de patologia clínica. Quinzenalmente é efetuada a monitorização da superfície de trabalho, tanto da câmara como da sala limpa (neste caso mensalmente), através da passagem de zaragatoas em locais diferentes de amostragem e é ainda feito um controlo das ‘’dedadas” das luvas utilizadas pelo manipulador que se encontra dentro da câmara, em placas com meio de gelose de sangue, sendo todas as recolhas enviadas para o laboratório. Com uma periodicidade quinzenal, são também colocadas, tanto na câmara como na sala limpa, uma placa com meio de gelose sangue aberta e outra fechada (de controlo) durante aproximadamente 4 horas, para controlo do ar passivo.

Como indicadores de qualidade do setor temos ainda o aproveitamento das alíquotas que sobram, a monitorização do ar passivo da câmara, o controlo microbiológico da câmara, das mãos do operador e do produto.

Durante o período de estágio tive oportunidade de auxiliar na preparação dos tabuleiros com o material necessário à manipulação de citotóxicos, assim como receção dos mesmos, etiquetagem de acordo com a sinalética e embalamento nos respetivos sacos. Assisti ainda à preparação de fármacos não citotóxicos, mas também manipulados nesta câmara, como foi o caso da Aglucosidase alfa, utilizada em doentes diagnosticados com a doença de Pompe. Tive ainda a oportunidade de assistir a uma consulta farmacêutica realizada na oncologia, iniciativa recente que visa fazer um acompanhamento mais próximo, permitindo detetar os efeitos adversos e complicações que afetam o doente, assim como promover o diálogo interdisciplinar com outros profissionais de saúde, em prole da melhoria do doente.

4.2 Preparação de bolsas de nutrição parentérica e outros estéreis

Quando é impossível ou insuficiente para o doente fazer uma nutrição por via oral, existe a possibilidade corresponder às necessidades através de uma via parental com NP.

Na ULSCB são utilizadas para a NP bolsas *standard* comercializadas pela indústria farmacêutica e já constituídas por compartimentos de macronutrientes e eletrólitos, separados por zonas seladas que só se rompem quando a bolsa é preparada. São preparadas mediante prescrição médica e sempre que necessário podem ser reconstituídas ou aditivadas. Antes da aditivação, deve sempre comprovar-se a compatibilidade, de acordo com a tabela de aditivações máximas permitidas. Antes da sua manipulação, as bolsas podem permanecer à temperatura ambiente por um prazo de validade de 2 anos.

Das bolsas *standard*, a ULSCB tem disponíveis três bolsas diferentes, sendo a diferença em termos de composição, aporte calórico e veia de administração.

Devido a uma necessidade de esterilidade, a reconstituição e aditivação das bolsas é realizada num sistema modular de salas limpas, onde a sala de preparação apresenta uma câmara de fluxo laminar horizontal.

Esta câmara de fluxo laminar horizontal dispõe de um filtro HEPA que filtra o ar que entra na zona de preparação e quando se encontra em funcionamento, existe uma pressão de ar positiva na zona de trabalho, assegurando a proteção microbiológica do produto, visto que neste tipo de manipulações não há risco para o operador. A câmara deve ser ligada pelo menos 30 minutos antes de se iniciar a manipulação e deve permanecer ligada cerca de 20 minutos após terminar a preparação, assim como mencionado para a câmara de citotóxicos, para que não sejam arrastadas quaisquer partículas que estejam em circulação. As pressões e temperatura da pré-sala e da sala principal devem também ser monitorizadas e registadas diariamente. A pressão da pré-sala deverá situar-te entre 1-2 mmH_2O, enquanto na sala principal deverá rondar os 3-4 mmH_2O. Os valores de temperatura deverão ser inferiores a 25ºC. Durante o estágio colaborei neste registo diário para ambos os sistemas modulares.

Todo o material necessário à manipulação da bolsa dá entrada na sala através de um sistema *transfer* de dupla porta assim como na câmara de fluxo vertical.

É efetuada então uma prescrição médica da bolsa de NP, que o farmacêutico valida e adicionalmente confirma a via de administração e velocidade de perfusão. Por defeito, considera-se que a bolsa de NP se destina a perfusão durante 24h, a não ser por indicação contrária do médico. Após esta validação preparam-se então os materiais necessários e verifica-se a integridade física das embalagens prazo de validade, ausência de partículas em suspensão e inexistência de precipitação e separação de fases.

As bolsas são tri-compartimentadas (glúcidos, aminoácidos e lípidos), permitindo minimizar os erros. As portas de aditivação são rígidas e auto-vedantes, reduzindo o risco de picadas e gotejamento. Durante a reconstituição, quebram-se os selos, seguindo a dobragem descrita na própria bolsa e a mistura é homogeneizada e fica pronta para utilização. No caso de ser necessário adicionar outros suplementos, a reconstituição e aditivação deve ser feita segundo as indicações apresentadas pelo fabricante. Os aditivos podem incluir: oligoelementos; vitaminas hidro e lipossolúveis e alanina-glutamina.

A identificação do rótulo é colocada após a preparação e deve conter o serviço e nome do doente, descrição quantitativa e qualitativa dos componentes da bolsa, data de administração, volume total da preparação, ritmo de perfusão, indicação da via de administração (destacada com cor), data e hora da preparação, prazo de utilização e condições de conservação, e rúbrica do operador.

De realçar que após a preparação, as bolsas devem ser acondicionadas dentro de sacos foto protetores, tendo em conta que a sua estabilidade fica comprometida quando há contacto com a luz e armazenadas no frio até serem transportadas para o serviço.

Após preparação, as bolsas de administração central têm uma validade de 6 dias a 2-8 ºC e de 24 horas à temperatura ambiente enquanto as bolsas de administração periférica têm uma validade de 7 dias a 2-8 ºC e de 48 horas à temperatura ambiente. De notar que poderá haver uma indicação diferente por parte do fornecedor e que a mesma deverá ser tida em conta.

Tal como no caso dos citotóxicos, o material cortante deve ser colocado num contentor rígido, sendo que este e todo o material que contenha resíduos químicos deve seguir para incineração num contentor vermelho, enquanto o material de papel e de proteção do operador é colocado num contentor preto normal de lixo doméstico.

O desenvolvimento de microrganismos é propício nas bolsas de NP tendo em conta a sua riqueza nutricional. Como tal, torna-se essencial que toda a manipulação seja efetuada em condições de assepsia, que é assegurada com controlos microbiológicos regulares. A periodicidade e métodos de controlo microbiológico são semelhantes aos efetuados para a câmara de fluxo vertical, com exceção das amostras que são enviadas para controlo da técnica asséptica. Semanalmente é enviada uma amostra, em duplicado, da preparação final (duas seringas contendo 5 ml retirados de uma bolsa de NP) ao laboratório de patologia clínica, ficando essa bolsa em quarentena até saída dos resultados.

A monitorização do ar passivo da câmara de fluxo horizontal, o controlo microbiológico da superfície da câmara e o controlo microbiológico do produto estéril são indicadores de qualidade da preparação de bolsas de NP, pertencente ao setor de Farmacotecnia.

Durante o estágio tive oportunidade de reconstituir e aditivar (com oligoelementos e vitaminas) bolsas de NP, tanto de administração central como de administração periférica.

4.3 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

Na ULSCB, é um TSDT que está encarregue de efetuar a preparação de manipulados não-estéreis de acordo com as Boas Práticas descritas na Portaria nº 594/2004, de 2 de junho [12].

A preparação e dispensa destes manipulados é precedida de uma prescrição médica, pedido de um serviço clínico, ou de requisição de outro setor dos SF, como o caso do setor de ambulatório quando necessita, por exemplo, de suspensão de nistatina oral para os doentes oncológicos seguidos.

O farmacêutico é responsável por validar a prescrição e assegurar-se ‘’da segurança do medicamento no que respeita às dosagens das substâncias ativas e à inexistência de incompatibilidades e interações que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente” [12].

No laboratório encontramos o material necessário à manipulação. Mais concretamente, apresenta um armário dividido em material de ‘’uso interno” e material de ‘’uso externo”, consoante a via de administração do medicamento a ser preparado e, ainda, gavetas de arrumação com o material também dividido consoante o tipo de uso. No final da preparação, o material para lavar e secar é igualmente separado conforme o seu uso interno ou externo, diminuindo a ocorrência de contaminações cruzadas.

Para cada manipulado é primeiramente elaborada uma ficha de preparação onde consta: data da preparação; designação atribuída à preparação e respetiva concentração; quantidade a preparar; lote; fórmula; descrição das matérias-primas a utilizar e respetivas quantidades; material e equipamento; técnica de preparação; ensaios de verificação; material de embalagem (com lote e origem); modelo de rótulo; prazo de utilização e condições de conservação.

No final da preparação, cada manipulado é identificado com um rótulo que deve conter; identificação da Instituição e dos SF, incluindo nome do diretor técnico; forma farmacêutica; nome genérico; dosagem; composição; quantidade; via de administração; posologia; data de preparação; prazo de validade atribuído; condições de conservação; número de lote; precauções e cuidados; identificação do doente, se aplicável; indicação de ‘’Uso externo” em fundo vermelho, se aplicável; e etiqueta ‘’Guardar no frigorífico”, se necessário. Podem ainda conter pictogramas de acordo com a possível toxicidade do manipulado.

Antes de selar o manipulado deve proceder-se aos ensaios de verificação recomendados, como por exemplo medição de pH e observação das características organoléticas da formulação, como cor e odor, que são de realização obrigatória.

A aferição das balanças é realizada uma vez por mês pelo TSDT e a calibração é efetuada anualmente por uma entidade externa. O farmacêutico é responsável por validar as pesagens.

Para controlo microbiológico, mensalmente, são enviadas de forma aleatória, três amostras de manipulados para a empresa externa Labfit, sendo que este controlo de qualidade/microbiológico e o registo das não conformidades assumem indicadores de qualidade.

Durante o estágio, sob orientação, tive oportunidade de preparar: uma suspensão oral de nistatina (em que primeiro se prepara uma solução de bicarbonato de sódio); uma solução oral de ácido fólico; uma solução oral de prednisolona; e seringas com xarope de amoxicilina + ácido clavulânico com diferentes dosagens, para testes de provocação em imunoalergologia.

4.4 Reembalagem

Destinados ao sistema de distribuição individual em dose unitária e ao regime de ambulatório, são reembalados medicamentos orais sólidos, como comprimidos e cápsulas. Esta reembalagem deve assegurar estanquicidade, proteção mecânica e proteção da luz e do ar, para que se mantenha preservada a integridade, higiene e atividade farmacológica.

Quando se trata de medicamentos fotossensíveis, a reembalagem destes deve garantir a proteção da luz, pelo que é feita na máquina semiautomática de reembalagem (MSAR), cuja manga apresenta uma coloração amarelada. Nesta máquina são reembalados medicamentos, inteiros ou fracionados, fotossensíveis ou citotóxicos. A máquina automática de reembalagem (Litrea®) aplica-se aos comprimidos inteiros e cápsulas que contém substâncias ativas não citotóxicas e não fotossensíveis. A reembalagem de formas farmacêuticas orais sólidas fracionadas também pode ser realizada na Litrea®, mas neste caso de forma semiautomática. Desta forma, é possível obter uma preparação mais rápida de medicação individual em dose unitária. Nenhuma das máquinas efetua reembalagem de medicamentos termolábeis.

O fracionamento está dependente das características do medicamento, sendo que só pode ser efetuado para medicamentos que mantenham as suas características farmacocinéticas e de libertação da substância ativa. Ao rótulo é acrescentado um pictograma ilustrativo do tipo de fração (meio, terço ou quarto), colorido de acordo com a fração, associado às cores do semáforo.

É importante que durante a reembalagem não ocorra mistura de lotes, sempre que um único princípio ativo e um único lote é reembalado de cada vez.

Para ambas as máquinas, a libertação de um lote de reembalagem exige a validação por parte do farmacêutico. Este deve fazer uma verificação integral da manga, assim como os elementos do rótulo (substância ativa, forma farmacêutica, laboratório, dosagem, lote, validade e número de unidades reembaladas). As não conformidades devem ser registadas e representam um indicador de qualidade.

O processo de enchimento da Litrea® é também validado pelo farmacêutico, que verifica o medicamento introduzido, número de unidades colocadas na cassete e validade atribuída após desbelisterar (geralmente 6 meses). Qualquer não conformidade na inserção, na manga ou na reembalagem constituem indicadores de qualidade.
Neste âmbito, durante o estágio tive oportunidade de ajudar no fracionamento e reembalagem de alguns comprimidos com recurso à Litrea®, e ainda de auxiliar na validação de mangas de reembalagem, observando todos os pontos necessários.

5. Farmacovigilância

Existe em Portugal o Sistema Nacional de Farmacovigilância, onde o INFARMED é o responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação [13].

De forma a implementar uma farmacovigilância ativa, a ULSCB monitoriza alguns fármacos específicos, tendo em conta a sua nova entrada no Guia Farmacoterapêutico do Hospital ou a sua necessidade de monitorização adicional (identificados com um triângulo preto).

Quando há uma suspeita de RAM, o farmacêutico pode proceder diretamente ao preenchimento e notificação ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, ou no caso da ULSCB, preencher um ficheiro próprio em *Excel*, para recolha da informação principal da RAM, doente e notificador, que depois é enviado ao Núcleo de Farmacovigilância da Beira Interior, face a um protocolo entre ambas as entidades.

Na ULSCB a farmacovigilância faz parte das funções dos farmacêuticos alocados ao setor da dose unitária e neste âmbito, durante o estágio, auxiliei no preenchimento de impressos de farmacovigilância a serem utilizados em novos fármacos recentemente adicionados ao Guia Farmacoterapêutico. Tive ainda oportunidade de notificar uma falência terapêutica numa doente a fazer cladribina. A doente apresentava esclerose múltipla surto-remissão numa forma muito ativa, tendo cumprido dois ciclos de tratamento completo com cladibrina. Na ressonância de controlo do terceiro ano, verificou-se evidência de doença ativa com uma nova lesão, quando a cladibrina deveria apresentar controlo da doença pelo menos durante quatro anos.

Tendo em conta o elevado custo deste tipo de terapêuticas, assim como a necessidade de limitar a progressão da doença, torna-se essencial efetuar este tipo de notificações.

6. Ensaios Clínicos

Na ULSCB decorrem alguns processos de ensaios clínicos, mais propriamente de fase III com doentes randomizados. Estes medicamentos encontram-se armazenados numa sala específica, onde podemos encontrar 3 armários, um destinado a armazenar a medicação destinada aos ensaios, outro para os frascos que são devolvidos pelos utentes mas contém medicação, e por fim um que contém toda a documentação necessária à realização destes ensaios.

A medicação faz-se acompanhar por um *logger* de temperatura e após armazenamento na sala, esta é continuamente monitorizada e é efetuada uma calibração anual, assim como um controlo mensal de *stocks*.

Para efetuar uma boa randomização e gestão dos stocks necessários, os dados são preenchidos no site IWRS.

Os arquivos correspondentes a estes fármacos devem permanecer armazenados nos SF durante pelo menos 15 anos.

Durante o estágio, encontravam-se a decorrer 4 ensaios clínicos de 2 medicamentos diferentes:

- Fineheart – onde é usada a finerenona com indicação terapêutica para ICC maior ou igual a 40%;
- Librexia vs apixabano ou vs placebo – onde é utilizado o milvexiam para uma das 3 indicação de doença cardiovascular: fibrilação auricular, síndrome coronária aguda e AVC isquémico ou alto risco de Acidente Isquémico Transitório (AIT).

7. Cuidados farmacêuticos e cedência de informação

O farmacêutico é ainda responsável por ceder informação e aconselhamento personalizado, não só ao doente, mas também às equipas médicas e de enfermagem, promovendo uma boa colaboração interdisciplinar.

Desta forma, na ULSCB, esta intervenção farmacêutica é transversal a todos os setores. Uma vez identificadas as situações que necessitam de resolução, o farmacêutico da área mais indicada deve solucionar o problema e posteriormente registar a intervenção numa aplicação (''Registo de Intervenções Farmacêuticas''), anotando qual o problema identificado, a resolução do mesmo, o tempo que demorou a ser resolvido e se possível o impacto económico associado.

8. Formações

A formação contínua é de extrema importância e essencial na vida de um profissional de saúde, que se deve encontrar em constante aprendizagem, aquisição e atualização de novos conhecimentos. Como tal, a ULSCB aposta na formação dos seus profissionais e realiza semanalmente sessões clínicas que visam promover o conhecimento.

Neste âmbito, tive oportunidade de participar em diversas sessões bastante enriquecedores, sendo estas:

- ''Os fármacos da moda para emagrecer, para diabetes e para ambas as indicações'';
- Mapa microbiológico;
- Indicações terapêuticas para distribuição de IgHN;
- Preparação da Auditoria para Acreditação pela JCI – Gestão de qualidade;
- Infeção pneumocócica.

9. Conclusão

O estágio em FH constitui um período enriquecedor, de consolidação de conhecimentos, de aprendizagem e de ligação ao mercado de trabalho.

Ao longo destes dois meses pude contar com uma equipa multidisciplinar e bastante capacitada para desempenhar as suas funções. Uma equipa profissional e sempre disponível para ensinar e esclarecer todas as dúvidas, proporcionando momentos de reflexão e autonomia, mas também de partilha de conhecimento.

Desta forma, foi-me possível acompanhar todos os setores dos SF, assim como contactar com diversas tarefas desempenhadas pelo Farmacêutico Hospitalar, alargando a minha visão nesta saída profissional tão abrangente e gratificante.

Em suma, termino este estágio com satisfação e sensação de dever cumprido, de um percurso curto, mas muito preenchido e acompanhado pelo cimentar e alargar de todo o conhecimento que foi obtido ao longo do Mestrado, acerca do papel crucial do farmacêutico no circuito do medicamento.

10. Referências bibliográficas

1. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. 2018.
2. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. 2005.
3. INFARMED. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. 8ªed. 2002.
4. Diário da República. Decreto-Lei n.º 76/2006, de 30 de agosto. 2006.
5. INFARMED. Circular Informativa N.º 094/CD/100.20.200. Regulamento sobre Autorização de Utilização Excecional (AUE) nova versão. 2023.
6. INFARMED - AUE, I.P. Consult. 2024-08-08. Disponível: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial
7. Circular Normativa Nº 01/CD/2012. Procedimentos de cedência de medicamentos no Ambulatório Hospitalar. 2012.
8. Diário da República. Portaria n.º 48/2016 de 22 de março. 2016.
9. Diário da República. Despacho Conjunto n.º 1051/2000 de 30 de outubro. 2000.
10. Diário da República. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. 1993.
11. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Preparação de Citotóxicos. 2013.
12. Diário da República. Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho. 2004.
13. INFARMED. Farmacovigilância. Consult. 2024-08-17. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia

Capítulo III – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária: Farmácia São Cosme

1. Introdução

A Farmácia comunitária apresenta-se como uma das primeiras linhas de contacto entre os utentes e o profissional de saúde. Dada a sua proximidade à população, é fulcral que seja estabelecida uma relação de confiança entre o utente e o farmacêutico.

Tratando-se de um local de prestação de cuidados de saúde, o farmacêutico assume um papel de gestão e otimização, tanto das terapêuticas instituídas como na promoção de um bom uso do medicamento, trazendo à população os conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado.

O farmacêutico, para além de especialista do medicamento, é capaz de desempenhar ainda outros serviços, nomeadamente a medição de parâmetros bioquímicos, administração de vacinas, medição de parâmetros antropométricos e de pressão arterial, preparação de manipulados, além de toda a administração jurídico-legal inerente à gestão de uma farmácia comunitária. Na sequência destes serviços, pode intervir de forma ativa na promoção de hábitos de vida saudáveis tanto a nível físico como alimentar, promovendo desta forma o controlo, prevenção e atuação em diversas patologias.

Sendo uma das principais saídas do Metrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é de extrema relevância o contacto com a farmácia comunitária, por forma a estabelecer-se desde logo uma relação farmacêutico-utente, uma relação farmacêutico-serviço e uma relação farmacêutico-entidade, capazes de trazer as ferramentas necessárias para a entrada no mercado de trabalho.

Desta forma, serve o presente relatório para descrever os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos, desenvolvidos e cimentados ao longo do estágio curricular que decorreu na Farmácia São Cosme (FSC), no período compreendido entre 1 de abril de 2024 e 21 de junho de 2024, sob orientação do Dr. Carlos Gama Tavares, diretor técnico da farmácia, assim como da restante equipa.

2. Caracterização geral da Farmácia

2.1 Horário de funcionamento, localização e caracterização dos utentes que frequentam a farmácia

A FSC trata-se de uma sociedade por quotas, cujos proprietários são o Dr. Carlos (Diretor Técnico) e a Dr.ª Alexandrina Tavares. Localiza-se na Alameda Europa no concelho da Covilhã, cidade pertencente ao distrito de Castelo Branco.

O horário de funcionamento é das 9h às 13h e das 14h às 19h30, de Segunda a Sexta-feira e das 9h às 13h aos Sábados, cumprindo desta forma o limite mínimo de 44 horas de funcionamento semanal, como disposto no ponto 1 do artigo 2º da Portaria nº277/2012, de setembro de 2012 [1]. Uma vez por semana, a farmácia efetua ainda o turno de serviço permanente, de acordo com as escalas definidas pela Administração Regional de Saúde (ARS).

A farmácia situa-se numa avenida bastante central e movimentada da cidade, tendo em conta a sua proximidade com o maior centro comercial, assim como de duas escolas. Encontra-se também perto da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, pelo que alguns moradores próximos são estudantes universitários.

Desta forma, a farmácia é frequentada por diversas faixas etárias, apresentando utentes regulares e outros de passagem. No entanto, os idosos ocupam a grande maioria de visitas à farmácia, tratando-se geralmente de utentes de longa data, que depositam na equipa enorme confiança, permitindo desta forma um acompanhamento próximo e personalizado assente na relação farmacêutico-utente, que leva a uma maior adesão à terapêutica, menos falhas, e a uma perceção mais rápida de alterações significativas no estado de saúde de determinado utente. Dada esta regularidade por parte dos utentes, é possível, graças à criação informática de fichas de cliente na farmácia, aceder ao histórico medicamentoso, permitindo ao farmacêutico fazer um acompanhamento farmacoterapêutico mais adequado, assim como chegar às necessidade e preferências do utente mais facilmente. De referir que para a criação destas fichas de cliente, o utente deverá assinar primeiramente uma declaração de consentimento informado, tal como prevê o Regulamento Geral de Proteção de Dados (RGPD).

2.2 Espaço exterior, interior e equipamentos

No seu exterior, a FSC apresenta como símbolo identificativo uma cruz verde luminosa com informação rotativa e ainda três letreiros com o nome na fachada frontal, lateral e traseira. É constituída por três montras envidraçadas, que conferem boa luminosidade à farmácia e permitem a divulgação de campanhas. Na porta de entrada estão presentes alguns documentos informativos, nomeadamente o horário, o nome do diretor técnico, a lista de serviços de serviços prestados, assim como as escalas de turnos mensais das farmácias aprovada pela ARS, assim como decretado pelo ponto 1 do artigo 28º do Decreto-lei nº 307/2007, de 31 de agosto alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto [2,3].

Na entrada existe ainda uma porta exterior e uma interior, entre as quais se encontra o postigo de atendimento noturno, utilizado nas noites em que a farmácia se encontra de serviço permanente [4].

De salientar que a farmácia é de fácil acesso a todos os utentes, desde portadores de deficiência a crianças e idosos.

Relativamente ao interior, a FSC apresenta dois pisos e todas as divisões legalmente impostas pelo artigo 2º da Deliberação n.º 1502/2014 de 3 de julho que nos indica que as farmácias devem dispor de forma separada de: sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado, com as áreas mínimas legalmente impostas. Para além do legalmente imposto, a FSC apresenta ainda gabinete de direção técnica, área de informática, instalação sanitária para os profissionais e um gabinete de apoio a quem realiza o serviço permanente [5].

No piso superior, é onde encontramos a área de informática e o armazém, composto por armários onde estão os medicamentos e outros produtos de saúde cujo stock excede o número de embalagens passíveis de serem armazenadas junto das restantes no piso inferior.

No piso do rés-do-chão é onde se encontra a área de atendimento ao público. Trata-se de uma área bastante espaçosa, apresentando quatro balcões de atendimento funcionais com todo o equipamento necessário (computador, impressora e terminal de pagamento de automático (TPA) incorporado) e um não operacional de momento, com um intervalo bastante considerável entre si, o que permite aos utentes ter a sua privacidade quando comunicam com o farmacêutico. Ao longo da sala existem 8 armários dispersos com produtos de saúde e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Atrás de cada balcão de atendimento, existem ainda blocos de arrumação para produtos que têm elevada rotatividade na farmácia, entre os quais pílulas, analgésicos e antipiréticos, materiais de primeiros socorros, entre outros. Nesta divisão encontramos uma balança de bioimpedância com medição de pressão arterial e ainda alguns sofás, para que os utentes possam aguardar de forma mais confortável.

É ainda através desta sala que os utentes podem aceder às suas instalações sanitárias, ao quarto de apoio e ao gabinete de atendimento personalizado onde são realizados os testes de glicémia, triglicéridos, colesterol total, HDL (*High Density Lipoproteins)* e LDL (*Low Density Lipoproteins)* ou sempre que é necessária maior privacidade para o utente para prestar algum esclarecimento ou aconselhamento, ou para uma situação mais específica, por exemplo, para efetuar as medidas corporais necessárias à escolha das meias de compressão adequadas.

Existe ainda, no mesmo piso, uma divisão dedicada à receção de encomendas, interdita ao público, onde existe o material necessário à receção (uma bancada, um computador, um leitor ótico, uma impressora de códigos de barra, uma impressora comum e uma fotocopiadora). Ainda

nesta zona, podemos encontrar um módulo de gavetas deslizantes onde se encontra a grande maioria dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), cuja organização se encontra por forma farmacêutica e posteriormente por ordem alfabética. Existe ainda um armário com prateleiras basculantes onde são colocados os xaropes, produtos do protocolo da diabetes, produtos para ostomias, pós, soros, loções, ampolas, pomadas de grandes dimensões e ainda uma pequena secção para produtos com reserva prévia. Os produtos de frio encontram-se armazenados num frigorífico presente na mesma divisão.

Através da mesma podemos ainda aceder ao laboratório, gabinete do diretor técnico, instalações sanitárias dos profissionais e a uma zona de cacifos.

O laboratório cumpre todas as obrigatoriedades de equipamento mínimo mencionadas na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro e ainda um armário onde encontramos a documentação necessária à produção de manipulados, assim como as matérias-primas comumente utilizadas [6].

2.3 Sistema informático

Atualmente, o sistema informático trata-se de uma ferramenta crucial e extremamente necessária para o bom funcionamento da farmácia, tanto a nível do atendimento ao público, como a nível da gestão e da receção de encomendas. Falhas informáticas podem, por exemplo, impossibilitar a leitura de receitas eletrónicas e desta forma condicionar todo o trabalho do farmacêutico. Para além da sua necessidade, estes sistemas apresentam-se ainda como uma ferramenta de auxílio contínuo ao farmacêutico e à sua prestação no atendimento.

Na FSC utilizam-se dois sistemas informáticos, o Sifarma 2000 e o Sifarma Módulo Atendimento (mais atual), ambos desenvolvidos pela Glintt® e respetivamente instalados em todos os postos de trabalho. Através destes programas podemos aceder a diversas funcionalidades, sendo que ambos permitem executar atendimento, controlo dos prazos de validade e gestão de stocks e de produtos, sendo que é apenas no Sifarma 2000 que a FSC executa a gestão e receção de encomendas, devoluções e respetivas regularizações e faturações. De forma a impedir as falhas técnicas mencionadas anteriormente, a Glintt® apresenta técnicos que podem ser contactados remotamente para a resolução de problemas.

São várias as informações que os programas nos podem ceder durante o atendimento, tais como indicações terapêuticas, composição qualitativa e quantitativa, posologia, precauções, interações, contraindicações e reações adversas. Desta forma, é possível mais facilmente responder a todas as dúvidas do utente, assim como proporcionar uma intervenção mais ativa e fidedigna.

Como mencionado anteriormente, na FSC existe um vasto número de utentes com ficha cliente, que se encontra interligada em ambos os programas, permitindo desta forma um acesso ao histórico de consumos do doente e a uma maior proximidade com o mesmo.

Os acessos são definidos pelo Dr. Carlos, em que cada operador tem um código através do qual consegue aceder aos programas, ficando assim registadas todas as ações assim como o responsável pelas mesmas.

2.4 Recursos humanos

De acordo com o disposto no artigo 24.º do Decreto-lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pela Lei n.º 16/2013, de 28 de janeiro, as farmácias podem apresentar no seu quadro técnico pessoal farmacêutico e não farmacêutico (desde que devidamente habilitado para tal). No entanto, a equipa da FSC é composta exclusivamente por farmacêuticos, como de encontro ao ponto n.º 3 do artigo 23º do Decreto-lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-lei n.º 171/2012, de 1 de agosto [2,3]. A equipa da FSC é atualmente constituída por 4 farmacêuticas e 1 farmacêutico. O diretor técnico Dr. Carlos Tavares, a farmacêutica substituta Dr.ª Ana Dulce Raposo e as farmacêuticas Dr.ª Alexandrina Tavares, Dr.ª Ana Rita Santos e Dr.ª Irina Freire.

O Dr. Carlos, ou a Dr.ª Dulce no caso da sua ausência, assumem assim a responsabilidade por todos os atos praticados na farmácia assim como o cumprimento de todos os princípios e deveres estabelecidos na legislação, assim como referido no artigo 21º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-lei nº 171/2012, de 1 de agosto [2,3].

O Dr. Carlos é ainda responsável pelo controlo dos sistemas de gestão de qualidade da farmácia, assim como pela realização e envio de encomendas e maioritariamente pela receção das mesmas. No entanto, os restantes elementos executam também, por vezes, esta tarefa. A Dr.ª Ana Dulce Raposo, a Dr.ª Ana Rita Santos e a Dr.ª Irina Freire são as principais responsáveis pela arrumação e reposição de stocks, verificação e correção dos prazos de validade e execução da faturação e controlo de receituário, preparação de manipulados e medição dos parâmetros bioquímicos dos utentes. A Dr.ª Ana Rita Santos é responsável pela gestão das redes sociais, fazendo publicações relativas a campanhas realizadas na farmácia e publicidade ao aparecimento de novos produtos. A Dr.ª Ana Dulce Raposo controla a monitorização semanal dos termohigrómetros, para além de desempenhar as funções de diretora técnica quando o Dr. Carlos não está presente. A gestão de stocks de benzodiazepinas e psicotrópicos assim como dos restantes medicamentos, é efetuada diariamente aquando da receção da encomenda, contudo, a Dr.ª Alexandrina assume a responsabilidade pelo controlo e registos de entrada e saída dos mesmos, fazendo todos os meses o lançamento respetivo ao INFARMED. A Dr.ª Alexandrina é ainda responsável pela estética da farmácia, dirigindo assim a área dos produtos cosméticos e a elaboração de montras e campanhas. É da responsabilidade de toda a equipa farmacêutica validar as prescrições e fazer o devido aconselhamento farmacoterapêutico no atendimento.

2.5 Consulta de informação e documentação de suporte científico

Ser profissional de saúde é estar em constante aprendizagem, em constante surgimento de dúvidas e em constante plasticidade mental. Como tal, o farmacêutico não é exceção e são muitas as questões que podem surgir durante a prática. Para responder a estas questões ou simples necessidades de aquisição e fomentação de conhecimentos, são várias as ferramentas que o farmacêutico tem ao seu dispor e que a farmácia deve conter para consulta imediata que permita um esclarecimento eficaz e fidedigno.

De acordo com o artigo 37º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias devem dispor da Farmacopeia Portuguesa (FP), em papel ou formato eletrónico. Na FSC, estes documentos encontram-se no gabinete do diretor técnico [2]. A farmácia tem ainda disponíveis o Formulário Galénico Português (FGP), o Prontuário Terapêutico (PT) e os Resumo das Características do Medicamento (RCM), sendo os dois últimos as fontes obrigatórias de acordo com o Manual de Boas Práticas em Farmácia Comunitária [4].

Durante o estágio, recorri particularmente aos RCM's dos medicamentos, pois os mesmos têm fácil acesso no *site* do INFOMED.

Em caso de dúvidas que não ficaram esclarecidas recorrendo aos documentos disponíveis, é ainda possível entrar em contacto com o Centro de Documentação e informação do Medicamento (CEDIME) e o Centro de informação do Medicamento (CIM), que pertencem à Ordem dos Farmacêuticos (OF) e foram desenhados para poder responder e esclarecer as dúvidas apresentadas. No caso de medicamentos manipulados, deve contactar-se outro centro de informação alocado para o efeito, o Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada (CIMPI), disponibilizado pelo Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF).

3. Medicamentos: Conceitos e diferenças

Como já mencionado anteriormente, são diversos os produtos, além de medicamentos, que estão ao dispor dos utentes na farmácia. Obedecendo à lei em vigor, as farmácias podem dispensar medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, 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 e artigos de conforto [2,3].

Dada a vasta gama que podemos encontrar na FSC, pude contactar com diversos produtos, muitos dos quais não sabia o nome, para que serviam ou modo de funcionamento, mas que me levaram a adquirir muito conhecimento através de pesquisa, leitura de folhetos informativos, visita de

delegados de informação médica e maioritariamente com a ajuda da restante equipa, que fácil e rapidamente sabia o que o utente estava à procura.
Perante um leque tão grande de produtos, torna-se imprescindível para o farmacêutico saber diferenciar os diferentes conceitos, assim como dominar os conhecimentos sobre cada um deles.

De acordo com o Decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, o medicamento trata-se de ‘’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” [7].

Caso a prescrição esteja efetuada por princípio ativo, o utente tem na sua mão decidir se pretende levar um medicamento de referência (marca) ou se prefere genérico.

- Medicamento de referência: ‘’Medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, préclínicos e clínicos” [7];
- Medicamento genérico: ‘’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 estudo de biodisponibilidade apropriados” [7].

Existem ainda algumas prescrições médicas, cujas exigências são de que o fármaco seja preparado na farmácia, denominados de medicamentos manipulados, ‘’qualquer forma magistral ou preparado oficinal preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” [7]. Dentro do conceito de medicamento manipulado, estabelece-se ainda a distinção entre fórmula magistral, um ‘’medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina” e preparado oficinal, que se trata de ‘’qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço” [7].

Quando os medicamentos a ser dispensados envolvem na sua composição psicotrópicos e estupefacientes, o farmacêutico deverá ter uma atenção redobrada pois trata-se de substâncias que ‘’atuam diretamente sobre o sistema nervoso central, logo com impacto em todo o organismo humano, podendo atuar como depressores ou estimulantes”. Ao aturarem diretamente no sistema nervoso central, são fármacos que têm implicâncias potencialmente graves na sua utilização, tais como habituação ou dependência física e psíquica. Perante estas características, são fármacos facilmente envolvidos em situações de tráfico e consumo abusivo, sendo, portanto, sujeitos a uma

legislação especial [8]. Como tal, surge a necessidade do farmacêutico estar atento e saber identificar estes medicamentos, para que todas as regras sejam cumpridas.

Por fim, existem ainda os medicamentos homeopáticos, que se tratam de medicamentos obtidos ‘’a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter várias princípios” [7]. Estes medicamentos não apresentam grande procura na FSC, pelo que quando os mesmos são requeridos, geralmente entra-se em contacto com outra farmácia especialista nos mesmos.

4. Aprovisionamento, armazenamento e fornecedores

Tão importante quanto saber validar e dispensar o medicamento correto, é tê-lo em stock ou à pequena distância de um *click*, em boas condições e conforme a legislação, para que os utentes possam realmente suprir as suas necessidades. Para que tal seja possível, é essencial uma boa gestão de stocks e validades, assim como uma elaboração realista de encomendas.

Para além destes pontos importantes, algo que não se pode descuidar é a rentabilidade da farmácia, que está integralmente depende dessa boa gestão, neste caso a nível mais económico.

Desta forma, cada farmácia deve selecionar o fornecedor mais adequado às suas necessidades e lhe ofereça uma maior sustentabilidade. Condições de pagamento, preços, bonificações, descontos, proximidade, condições de entrega e alguns outros, serão, portanto, fatores a ter em conta na escolha do fornecedor.

No caso da FSC, o principal fornecedor é a Plural, visto que é o que reúne condições mais favoráveis à farmácia. A Cooprofar funciona como fornecedor secundário, para encomendas de produtos que se encontrem esgotados no fornecedor principal, ou que apresentem melhores condições de preço. Ambos os fornecedores efetuam duas entregas diárias.

Além destes distribuidores, a FSC recorre ainda à compra direta de produtos a alguns laboratórios ou por intermédio de delegados comerciais, quando a mesma se demonstra vantajosa [3].

Nas primeiras semanas de estágio, o foco principal incidiu nesta secção de aprovisionamento, armazenamento e escolha dos fornecedores, tendo por base as propostas oferecidas em relação a cada produto.

4.1 Critérios de aquisição

São vários os fatores de influenciam a aquisição dos produtos por parte da farmácia, tendo geralmente em conta a sazonalidade e as necessidades apresentadas pelos utentes.

Ambos os programas informáticos permitem definir stocks máximos e mínimos para cada produto conforme a procura, pois desta forma, o sistema é capaz de gerar uma proposta de encomenda assim que o stock do produto se encontra abaixo do stock mínimo.

4.2 Tipos de encomendas efetuadas na farmácia

Na FSC são efetuados 4 tipos de encomendas: encomendas diárias, encomendas instantâneas, encomendas via verde e encomendas por telefone ou e-mail.
Em relação às encomendas diárias, estas são realizadas automaticamente pelo Sifarma 2000, duas vezes por dia, de acordo com o pré-estabelecido pela farmácia em termos de stocks máximos e mínimos, definidos conforme mencionado anteriormente.

Posteriormente, o Dr. Carlos analisa estas propostas de encomenda e decide se elas deverão ser enviadas ou se é necessária alguma alteração a nível de quantidades, ou a nível de preferência de preços oferecidos por outro fornecedor. Após esta análise a encomenda é enviada para os fornecedores através do programa. Na parte da manhã a encomenda da Cooprofar deve ser enviada até às 12h30, enquanto a da Plural poderá ser enviada até às 13h00. Na parte da noite, as encomendas devem ser enviadas até às 21h00 e 22h00 respetivamente.

Em relação às encomendas instantâneas, como o próprio nome indica, elas são efetuadas no momento do atendimento, quando é solicitado um medicamento que não está disponível. É tarefa do farmacêutico que faz a encomenda verificar no momento qual o fornecedor que oferece melhores condições, assim como calcular o preço de venda ao público (PVP) no caso de produtos não sujeitos a receita médica.

As encomendas via verde assumem-se como uma exceção na aquisição de medicamentos pertencentes a uma listagem específica definida pelo INFARMED, através de uma receita médica válida, inseridas no projeto ‘’Via Verde do Medicamento”, disponível no site do INFARMED [9].

No que toca a encomendas efetuadas por telefone ou via-email, estas apresentam a particularidade de não serem geradas automaticamente pelo programa, pelo que para a encomenda aparecer, tem de se criar uma encomenda manual.

Durante o estágio não tive oportunidade de fazer uma encomenda via verde, mas pude contactar com as restantes, sendo que via telefone foi efetuada com a ajuda da Dr.ª Irina, que me auxiliou na procura de um produto que não existia no sistema da farmácia.

4.3 Receção de encomendas

Na FSC, os fornecedores fazem a entrega duas vezes ao dia, como mencionado anteriormente. As encomendas chegam em baques, devidamente acompanhadas pela respetiva fatura, onde consta o número da fatura, o código nacional do produto (CNP), a data, a identificação do fornecedor, a quantidade encomendada e fornecida, o PVP (quando medicamento sujeito a receita médica), preço de venda ao armazenista (PVA e preço de venda à farmácia (PVF).

Quando o armazenista efetua a entrega, a pessoa responsável pela receção procura os documentos necessários e começa por verificar se vieram produtos que necessitem de refrigeração, pois esses vêm acondicionados dentro de caixas térmicas e deverão ser os primeiros a dar entrada, para que não haja perdas de estabilidade.

O procedimento de receção é efetuado no Sifarma 2000, onde as encomendas já se encontram prontas a rececionar. Após inserção dos dados no programa, inicia-se a passagem dos produtos através de leitura ótica, verificando sempre as condições da embalagem, data de validade, PVP, PVF e quantidade fornecida. A validade é uma questão bastante importante, procedendo-se à sua alteração sempre que necessário.

Para que este processo seja finalizado, deverá haver uma correspondência entre o número de embalagens constante na fatura e lido no sistema e entre o preço de faturação e o preço que aparece no programa. Caso tudo corresponda corretamente, aparecerá uma sinalética a verde e pode prosseguir-se e finalizar a receção.

Para as matérias-primas, o processo repete-se, mas estas deverão ser acompanhadas por um boletim de análise, respetivamente identificado com número de fatura, fornecedor e data de receção. O número de lote no boletim de análise deve corresponder ao da matéria-prima adquirida e o boletim é arquivado num dossier durante 3 anos após término da validade.

No que toca aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, a receção é semelhante, com a diferença de que estes vêm acompanhados de um documento original e duplicado de requisição, onde o duplicado deverá ser assinado pelo diretor técnico, carimbado e enviado para o fornecedor no final de cada mês, ao passo que o original deve ser arquivado na farmácia por um período de três anos.

4.4 Preços e margens de comercialização

De acordo com o ponto 1 do artigo 103º do Decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, os MNSRM comparticipados e os MSRM têm regime de preço fixado [7].

Em relação aos restantes produtos de saúde, é a farmácia quem define o PVP, aplicando a sua margem de lucro sobre este. O PVP pode então ser calculado recorrendo ao Sifarma no final do processo de receção, com respetiva impressão das etiquetas e etiquetagem.

4.5 Armazenamento

Depois de rececionados, os medicamentos são então armazenados com simultânea verificação de stocks, onde todas as condições ótimas de armazenamento deverão ser asseguradas [4].

Os MSRM encontram-se todos na zona interdita aos utentes, organizados de acordo com a sua forma farmacêutica, ordem alfabética de nome comercial ou de princípio ativo e respetivo laboratório, e ordem crescente de dosagem e de quantidade em cada embalagem, para facilitar a procura durante o atendimento. Os MNSRM encontram-se na zona de atendimento de acordo com a categoria e o armário em que melhor se inserem e as matérias-primas encontram-se no laboratório.

No armazenamento é bastante importante seguir a regra *"first expired, fisrt out"* (FEFO), para que sejam primeiramente dispensados os medicamentos com um prazo mais curto de validade.

4.5.1 Controlo de prazos de validade

Como já mencionado, o controlo dos prazos de validade é efetuado assim que os produtos são rececionados. Quando o stock é zero, coloca-se a data que vem impressa na cartonagem.

De forma complementar, é retirada, todos os meses, uma lista de controlo de prazos de validade com os produtos que expiram nos três meses seguintes. Desta forma, há uma procura e atualização dos prazos para a validade real, enquanto os produtos que estão de facto a expirar são identificados e retirados.

4.5.2 Controlo de temperatura e humidade

É de extrema importância que, durante o armazenamento, se verifiquem as condições que permitem a manutenção da estabilidade e conservação dos produtos de saúde.

Como tal, é imperativo que se monitorizem estes parâmetros de temperatura e humidade. Para esta monitorização, a FSC contem três termohigrómetros distribuídos em três zonas: um no frigorífico, um no armazém e outro na zona de receção de encomendas ou na sala de atendimento. No frigorífico os valores de temperatura podem oscilar entre 2ºC e 8ºC, enquanto os restantes deverão apresentar valores abaixo dos 25ºC e humidade abaixo dos 60%.

A Dr.ª Dulce analisa os registos do frigorífico todas as semanas e os restantes quinzenalmente, arquivando posteriormente os valores durante um período de três anos. A aferição dos aparelhos já é da responsabilidade da entidade certificada, que o faz anualmente.

4.6 Devoluções

Em relação à Plural, que se trata do fornecedor principal da FSC, este recolhe devoluções por prazo de validade de dois em dois meses, sendo que aceita apenas em cada período de recolha medicamentos cujo prazo termina dentro de dois meses, com exceção de produtos do protocolo da diabetes e de uso veterinário, que devem ser devolvidos seis meses antes do término.

Para que um produto se possa devolver, é necessário criar uma nota de devolução no programa Sifarma e elaborar uma justificativa para a devolução do produto. Entre os motivos de devolução principais podemos ter:

- Produtos danificados;
- Produtos pedidos ou enviados por engano;
- Quantidade superior à pedida na encomenda;
- Preço incorreto;
- Produto em processo de retirada do mercado;
- Prazo de validade reduzido.

Após aprovada a devolução são emitidos três documentos, dos quais o original e duplicado são assinados e carimbados por um farmacêutico e enviados para o distribuidor juntamente com os produtos, e o triplicado é arquivado na farmácia até posterior regularização.

Quando as devoluções são aceites, poderá ser emitida uma nota de crédito, que credita o valor do produto à farmácia, ou através de produtos ‘’substitutos’’, que podem ou não, ser iguais ao devolvido.

Quando não são aceites, os produtos são devolvidos à farmácia acompanhados por guia de transporte. Podem ser repostos no stock caso as boas condições se mantenham, ou dados para quebra. A regularização das devoluções é também realizada no Sifarma e na FSC é uma função desempenhada por qualquer um dos farmacêuticos.

5. Farmacêutico e o seu papel no aconselhamento

5.1 Aspetos éticos e deontológicos

Enquanto especialista do medicamento, é importante que farmacêutico domine o conhecimento dos princípios e técnicas, assim como o diálogo e a capacidade de chegar ao utente. Como última linha no contacto utente-profissional de saúde antes do iniciar da terapêutica, o farmacêutico apresenta-se como uma peça chave, para que a adesão à terapêutica seja plena e os resultados atingidos os desejados.

Quando dá indicações ao utente, a linguagem deverá ser simples, clara, adequada e facilmente compreendida, para que não restem dúvidas por parte do mesmo. Uma adequação à idade e nível sociocultural e de escolaridade, podem levar à necessidade de uma adaptação na passagem da informação, como é o caso das notas escritas ou até de uma organização por cores. Desta forma, o farmacêutico tem o dever de informar o utente sobre possíveis reações adversas, interações, contraindicações, posologia, via e modo de administração, assim como de salientar condições de conservação especiais, como é o caso das insulinas, vacinas, anéis vaginais e alguns colírios que devem permanecer no frigorífico, ou alertar para produtos que apresentam uma validade após abertura curta, como alguns colírios e preparações extemporâneas.

Durante o atendimento deve sugerir medidas não farmacológicas que complementem a terapêutica instituída e ainda mostrar-se disponível para qualquer esclarecimento adicional que seja necessário [4]. Pois o farmacêutico tem o dever de ''... pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, efetividade e segurança" [10].

O Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, rege assim alguns dos deveres que os farmacêuticos devem cumprir, sendo de salientar [10]:

- Garantir a máxima qualidade dos serviços prestados;
- Assegurar que o utente recebe informação correta e adequada relativamente à utilização do medicamento;
- Dever de sigilo.

5.2 Farmacovigilância

''A farmacovigilância visa melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública, através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos (RAM)" [11]. Desta forma, mais do que essencial, torna-se um dever das farmácias comunitárias fazerem farmacovigilância, tal como mencionado no artigo 7.º do Decreto-lei n.º 307/2007, de 31 de agosto [2].

As RAM podem ser notificadas pelos utentes ou pelos profissionais de saúde eletronicamente no Portal RAM ou através do preenchimento de um formulário de notificação do INFARMED, que é posteriormente enviado para o sistema nacional de farmacovigilância [11].

Durante o período de estágio não tive oportunidade de efetuar notificações, visto que não surgiram casos que o motivassem.

5.3 Medicamentos fora de validade

Quando os medicamentos ultrapassam o seu prazo de validade, tantos estes como as suas respetivas embalagens devem ser tratados como resíduos especiais. Para o tratamento destes

resíduos, existe então a VALORMED, uma associação sem fins lucrativos, que visa fazer a gestão dos mesmos, contribuindo para a preservação do ambiente e proteção da saúde pública [12].

Os utentes da FSC gostam desta iniciativa e aderem bastante, tendo em conta que existe um contentor VALORMED visível e sempre disponível, pelo facto de a equipa sempre ter incutido a sua utilização. Deve ter-se em conta que agulhas e seringas devem ser destinados a um contentor rígido específico para cortantes e perfurantes, assim como termómetros de mercúrio, pilhas, aparelhos elétricos, material de penso e cirúrgico, produtos químicos ou radiografias, não deverão ser colocados nestes contentores. Quando cheios, é colocado um novo contentor e o outro é recolhido pela distribuidora, no caso da FSC, pela Plural, que posteriormente os reencaminha para o Centro de Triagem, que ao fazer a separação, os entrega a gestores de resíduos autorizados que irão fazer a incineração [13].

5.4 Programa de troca de seringas (PTS)

O PTS surge com o objetivo de impedir a transmissão de doenças que são transmitidas através do contacto com sangue e fluidos, como é o caso dos vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e das hepatites B e C, nos utilizadores de drogas injetáveis [14].

A FSC trata-se de uma farmácia aderente ao programa, e este consiste em trocar seringas usadas por seringas novas. O utente é responsável por colocar as usadas num recipiente próprio para o efeito, que é posteriormente recolhido pela AMBIMED [15].

Apesar da adesão da FSC, durante o estágio não surgiu a oportunidade atuar no âmbito deste programa.

6. Dispensa de medicamentos

Um dos grandes pilares da atuação do farmacêutico comunitário assenta na dispensa de medicamentos, que poderão ser MSRM ou MNSRM, havendo desta forma diferenças no atendimento. Como o próprio nome indica, para MSRM os utentes têm, obrigatoriamente, de fazer-se acompanhar por uma receita médica, enquanto em relação aos MNSRM, o farmacêutico irá atuar em regime de automedicação.

6.1 Tipos de receitas médicas e respetiva validação

Atualmente utilizam-se três tipo de receitas médicas: receitas eletrónicas materializadas, receitas eletrónicas desmaterializadas e receitas manuais.

Para que uma receita manual seja aceite, esta deverá assentar num dos casos definidos no ponto 1 do artigo 8º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, alterado pelo artigo 2.º da Portaria n.º 390/2019 de 29 de outubro de 2019: falência informática, indisponibilidade da prescrição através de dispositivos móveis ou em situações que o utente não tenha possibilidade de receber a prescrição desmaterializada [16, 17].

Para a validação de uma receita médica materializada ou manual, deverão ser avaliadas as seguintes informações [16]:

- Número da receita;
- Local da prescrição;
- Identificação do médico prescritor;
- Identificação do utente;
- Identificação da entidade financeira responsável pelo pagamento da comparticipação;
- Duração do tratamento;
- Data de prescrição e validade;
- Identificação do medicamento por Denominação Comum Internacional (DCI) ou substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, apresentação Código Nacional para a Prescrição Eletrónica do Medicamento, posologia e número de embalagens. A identificação do medicamento também pode ser realizada pela denominação comercial nos casos em que não exista medicamento genérico comparticipado ou para o qual só exista original de marcas e licenças; quando por razões de propriedade industrial, apenas pode ser prescrito para determinada situação terapêutica ou quando existe uma justificação técnica do prescritor, assente nas exceções presentes no ponto 3 do artigo 6º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho.

De acordo com o artigo 5.º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, alterado pelo artigo 2.º da Portaria n.º 263/2023 de 17 de agosto de 2023, nas receitas manuais e materializadas, podem ser prescritos quatro medicamentos diferentes, num total de quatro embalagens por receita, sendo que no máximo podem ser prescritas duas embalagens por cada medicamento, com exceção de medicamentos de embalagem unitária, nas quais podem ser prescritas até quatro embalagens da mesma substância ativa. Nas receitas desmaterializadas, poderá ser prescrito, em linhas de prescrição distintas, no máximo, duas embalagens para medicamentos destinados a tratamentos de curta a média duração e um número de embalagens igual ao necessário para garantir doze meses de tratamento, em caso de medicamentos destinados a tratamentos de doenças crónicas [16,19].

De acordo com o artigo 13.º da mesma Portaria, alterado pelo artigo 2.º da Portaria n.º 263/2023 de 17 de agosto de 2023, as prescrições têm uma validade de 12 meses, exceto no caso de receitas manuais e de receitas materializadas e desmaterializadas relativas a medicamentos destinados a tratamentos de curta/média duração aprovadas na tabela nº1 anexa à Portaria n.º 1471/2004, de

21 de dezembro, que vigoram apenas por 30 dias. A receita materializada pode ser renovável, contendo até três vias que vigoram durante 12 meses [16,19].

A Portaria refere ainda que para a validação das receitas manuais, deverão ainda constar os dados do prescritor, a aposição da vinheta e a assinatura do mesmo, assim como a data da prescrição [16].

Após toda a validação, o farmacêutico procede então à dispensa dos medicamentos presentes na receita, fazendo toda a orientação farmacoterapêutica e aconselhamento necessário ao doente.

Posteriormente, as receitas (apenas aplicável para a manual) são colocadas na impressora, para que no seu verso fique registada a faturação, que deverá ser assinada pelo utente, assim como pelo responsável pela dispensa, data e respetivo carimbo da farmácia. Na FSC as receitas são arquivadas numa gaveta por organismos de faturação, para que no fim do mês sejam todas novamente conferidas.

Apesar de ser cada vez mais incutida a necessidade e obrigatoriedade da utilização de receitas desmaterializadas, ainda são diversas as receitas manuais e materializadas que chegam à FSC, o que me proporcionou um contacto de aprendizagem com todo o tipo de receitas ao longo do estágio.

6.2 Regimes de comparticipação (geral, especial e de complementaridade)

Os MSRM apresentam, na sua grande maioria, uma comparticipação que visa facilitar o seu pagamento. Desta forma, o utente não terá de pagar a totalidade do medicamento. A comparticipação poderá ser efetuada através de um regime geral ou especial.

No regime geral, é o Estado o responsável for cobrir uma percentagem do PVP, com base em escalões definidos de acordo com a classificação farmacoterapêutica, como indicado na Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho [20].

No regime especial, o Estado efetua ainda uma percentagem de desconto acrescida aos escalões mencionados anteriormente, em função de patologias ou grupo especiais de utentes. Para que este último possa ser aplicado, a prescrição deverá ser efetuada pelo especialista da área determinada, e este deve colocar na receita a portaria ou despacho a que se refere o desconto de regime especial [21]. As patologias abrangidas nestes regimes podem ser consultadas no site do INFARMED [22]. São exemplo destas patologias e medicamentos, as primeiras linhas de tratamento da psoríase.

É necessário aplicar manualmente os planos de comparticipação nas receitas manuais e nas receitas materializadas de que não contêm códigos de acesso e de opção.

Existem ainda alguns medicamentos, que não sendo comparticipados pelo Estado, apresentam uma comparticipação efetuada pelo próprio laboratório que o comercializa.

Existem ainda utentes que têm direito a usufruir de uma complementaridade, passando a ter dupla comparticipação, por serem beneficiários de determinada entidade. Nestes casos tem sempre de ser apresentado um cartão de beneficiário, que tem de corresponder ao nome de utente apresentado na receita, e estes planos de complementaridade têm de ser inseridos manualmente no sistema para que sejam aplicados. Nas receitas manuais e materializadas é adicionalmente necessário ficar com uma fotocópia do cartão de beneficiário, com a mesma validade e assinada. Alguns exemplos de complementaridade são a Caixa Geral de Depósitos, o Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários (SAMS), Assistência na Doença aos Militares (ADM), entre outros.

Muitos dos utentes da FSC foram trabalhadores de lanifícios, o que lhes confere direito a 100% de comparticipação do PVP dos medicamentos comparticipados, ao encontro do artigo 2º da Portaria nº 287/2016, de 10 de novembro, alterada pela Portaria n.º 154/2018, de 28 de maio [23,24]. Como tal, este foi o plano com que mais tive oportunidade de lidar, no entanto, dado o leque variado dos utentes da FSC, tive a oportunidade de contactar com muitos outros.

6.3 Verificação do receituário e faturação às entidades responsáveis

Para que as receitas sejam aceites e a comparticipação paga pelas entidades à farmácia, estas terão de cumprir todos os requisitos mencionados anteriormente.

Na FSC é repetido o processo de validação no final do mês, minimizando a ocorrência de erros que colocam em risco a comparticipação recebida pela farmácia.
No final de cada mês de estágio tive oportunidade de, juntamente com a Dr.ª Dulce, proceder a essa verificação e organização dos lotes para envio para as entidades competentes.

Encontra-se no anexo I um esquema resumo do funcionamento da faturação às entidades.

6.4 Dispensa de estupefacientes e psicotrópicos

Para a sua prescrição e dispensa, os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos apresentam algumas particularidades. As substâncias ativas inseridas neste grupo de medicamentos vêm descritas no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de fevereiro, no Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro e na respetiva legislação que procedeu à sua alteração [25,26].

Nas receitas eletrónicas materializadas e nas manuais, estes medicamentos têm de ser prescritos de forma isolada, enquanto nas eletrónicas desmaterializadas podem ser prescritos com outros medicamentos e produtos de saúde [21]. É imperativo, para a dispensa destes medicamentos que seja apresentada uma receita válida. Após seleção do medicamento, o Sifarma solicita automaticamente a introdução dos dados do utente, assim como da pessoa adquirente (que tem de ter mais de 18 anos de idade).

Após terminar a dispensa, o programa imprime um talão onde constam todos estes dados que foram preenchidos e a identificação da farmácia, do dispensador, nº da prescrição, medicamento dispensado, quantidade, n.º de conferência de faturas, n.º de registo e data de dispensa. Este talão é arquivado numa gaveta e revisto no final do mês. Adicionalmente, as receitas manuais e materializadas são fotocopiadas e arquivadas com este talão de dispensa.

Como mencionado anteriormente, este tipo de medicamentos é tratado pela Dr.ª Alexandrina, que até ao dia 8 do mês seguinte, envia ao INFARMED, através do Sifarma, o registo de saídas de estupefacientes e psicotrópicos e uma cópia das respetivas receitas manuais ou desmaterializadas. Tem ainda de, anualmente, enviar um mapa de balanço de entradas e saídas de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP), onde estão incluídas as benzodiazepinas [27]. Todos os documentos referentes ao trabalho com estes medicamentos devem ser arquivados na farmácia por um período mínimo de três anos.

6.5 Dispensa de genéricos

As farmácias devem dar ao utente poder de escolha na hora da dispensa do medicamento, informando sempre sobre a existência de medicamentos similares ao prescrito, que poderão ter um preço mais baixo.

Como tal, de acordo com a Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, devem estar disponíveis, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, correspondendo aos 5 preços mais baixos de cada grupo homogéneo [16].

O utente apenas perde o seu direito à escolha quando venham, na receita, mencionadas exceções a) ou b). No caso da exceção c), pode optar apenas por similares com preço inferior [21].

6.6 Automedicação

De acordo com o Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, a automedicação é considerada " a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde" [28].

Com MNSRM encontrados não só em farmácias e uma crescente disseminação de informação, a automedicação tem-se tornado, cada vez mais, uma prática comum. Prática esta que se poderá tornar preocupante, quando não há recurso ao profissional de saúde. O farmacêutico pode então assumir o seu papel visto que é o maior dispensador de MNSRM e desta forma tornar a sua utilização mais segura e racional.

Existem ainda os medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), tornando obrigatória a intervenção de um farmacêutico antes do medicamento ser disponibilizado ao utente.

Perante a informação fornecida pelo utente, o farmacêutico deve então analisá-la e perceber se se trata de uma situação passível de automedicação, ou se deverá encaminhar o utente para o médico. Tratando-se de uma situação passível de automedicação, deve então proceder à dispensa do medicamento mais adequado, facultando todas as informações pertinentes e necessárias e conjuntamente aconselhar medidas não farmacológicas de auxílio à terapêutica.

As situações passíveis de automedicação vêm descritas no anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho [28].

Durante o estágio, tive a oportunidade de contactar com muitas destas situações de aconselhamento na automedicação e pude sempre contar com a ajuda de toda a equipa sempre que surgiram dúvidas. Algumas das situações com que lidei foram diarreia, obstipação, rinorreia e congestão nasal, tosse, herpes labial, ansiedade ligeira, cefaleias, dores musculares ligeiras a moderadas, febre, candidíase, contraceção de emergência, odontalgia ligeira. No final do estágio surgiram maioritariamente utentes com queixas de alergias, o que bateu certo com a sazonalidade da patologia.

6.6.1 Registo de intervenções farmacêuticas em situações clínicas ligeiras

Foi introduzida recentemente no Módulo Atendimento uma ferramenta que permite registar casos de automedicação em que o farmacêutico pode atuar. Esta ferramenta pretende reconhecer o papel crucial dos farmacêuticos nestas situações passíveis de automedicação e também nos MNSRM e nos MNSRM-EF, como um fator de diferenciação e valorização dos farmacêuticos.

Esta ferramenta faz-se acompanhar de fluxogramas de atuação nestas situações clínicas ligeiras, fomentando uma uniformização no modo de atuação pelas diferentes farmácias comunitárias e permitindo desta forma demonstrar o trabalho que é já desenvolvido em todas elas, permitindo que o Sistema Nacional de Saúde (SNS) não fique tão lotado.

Poderá e espero que se trate de uma chave para um farmacêutico do futuro mais valorizado, mais independente e consecutivamente mais interventivo.

Mais no final do estágio tive oportunidade de acompanhar a Dr.ª Irina a fazer alguns registos de situações ligeiras que tinham surgido e permitido a sua intervenção.

6.6.2 Casos clínicos

Um senhor de trinta e poucos anos dirigiu-se à FSC com queixas de pele muito seca, comichão e ardor nos dedos dos pés, afirmando tratar-se de pé de atleta, patologia que já tinha tido mais vezes com diagnóstico no passado. Perante a descrição, confirmei a patologia em causa e questionei o senhor se a infeção se encontrava num estado mais inicial ou mais avançado, ao qual o senhor respondeu que ainda se encontrava no início, perguntando-me se isso mudaria a ‘’potência” do produto que iria aconselhar afirmando querer o melhor e mais forte. Perante o desejo manifestado pelo utente, procurei pôr em prática os conhecimentos apreendidos numa pequena formação realizada por uma delegada e decidi aconselhar a gama Canesten Unidia®, que apresenta uma tripla ação (antifúngica, antibacteriana e anti-inflamatória), aconselhando ao utente não só o tratamento, como ainda a possibilidade de utilização do pó de prevenção, tendo em conta a recorrência da patologia. O utente decidiu optar apenas pelo tratamento, pelo que lhe apresentei a opção de solução para pulverização cutânea ou a de creme para aplicação tópica, explicando que se tratava de uma única aplicação diária, de preferência à noite, durante cerca de 3 semanas, assim como as diferenças de aplicação entre os dois produtos.

Ao afirmar que queria levar ambos, o utente suscitou-me alguma dúvida, pois tendo em conta que o tratamento apresentava uma duração limitada, um dos produtos seria suficiente para o término. Como tal, decidi inquirir o utente, de forma a perceber como ele tencionava usar os produtos, ao qual ele respondeu que iria colocar o creme à noite e posteriormente intercalava com a solução durante o dia. Ao deparar-me com a convicção do utente, pude intervir, explicando-lhe que ao tratar-se da mesma substância ativa e sendo a posologia de uma aplicação única diária, ele não poderia utilizar os produtos em simultâneo. Tendo o utente ficado esclarecido da posologia, modo de aplicação e duração do tratamento, reforcei ainda algumas medidas preventivas e de higiene, para proporcionar uma maior eficácia do medicamento, assim como prevenir o reaparecimento.

7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

O farmacêutico está também capacitado para dispensar outros produtos de saúde, como produtos à base de plantas, medicamentos de uso veterinário, suplementos alimentares, produtos dietéticos, dispositivos médicos e produtos de cosmética e higiene.

7.1 Fitoterapia e suplementos alimentares

Produtos fitoterapêuticos ou medicamentos à base de plantas são todos os medicamentos que tenham ‘’exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas,

uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas'' [7]. Durante o estágio percebi que estes produtos são muito procurados pelas pessoas que pretendem algo mais ''natural'' por não se tratarem de substâncias de origem química, e que na sua generalidade não causam dependência. Na FSC tive oportunidade de fazer aconselhamento destes produtos principalmente para ansiedade e problemas de sono e stress, com utilização do extrato de valeriana e passiflora presente por exemplo nas marcas Arkopharma®, Valdispert® e Aquilea® e ainda de algumas pastilhas para a garganta, também elas apenas com ingredientes naturais.

Suplementos alimentares são ''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'' [29]. Na FSC os produtos mais procurados assentavam na diminuição do cansaço e fadiga, no aparecimento recorrente de infeções urinárias, no aumento da concentração e memória e na diminuição das dores articulares. Esta procura tinha lugar a nível das várias faixas etárias e algumas das marcas mais vendidas eram Centrum®, Cerebrum®, Magnesium OK®, Moviartrose®, Lactoflora Uro® e Cistisil®.

7.2 Medicamentos de uso veterinário

Medicamento veterinário define-se como ''toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas (...) exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas'' [30].

Grande parte dos medicamentos de uso veterinário são sujeitos a receita médica, no entanto, existem alguns produtos como desparasitantes externos ((Advantix®, Advocate®, Frontline®, Scalibor®) ou produtos de higiene como shampoos e géis de banho para cães e gatos, que foram alguns dos produtos requisitados na FSC durante o estágio.

Embora o farmacêutico não se trate de um especialista do medicamento animal, deverá ter a preocupação de ajustar a dosagem, visto que neste caso é feita maioritariamente por peso corporal.

7.3 Produtos dietéticos

Os produtos dietéticos destinados a uma alimentação especial são ''géneros alimentícios sujeitos a processamento ou formulações especial, com vista a satisfazer necessidades nutricionais de pacientes, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidades limitada, diminuída ou alterada para digerir, absorver, metabolizar ou excretar (...), ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares...'' [31].

Como tal, os produtos dietéticos pretendem dar resposta a casos em que uma alimentação ‘’normal’’ não é possível ou é incompleta, incluindo casos como deficiências do metabolismo, condições fisiológicas especiais (exemplo: pós-AVC) e lactentes ou crianças de pouca idade.

Para responder a estas necessidades, na FSC são dispensados produtos como Fortimel®, Resource®, gama NAN da Nestlé® e Fresubin®, uma marca com um vasto leque de respostas a diversas necessidades nutricionais, desde produtos adequados a diabéticos, para a perda de força muscular ou doentes oncológicos.

7.4 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

De acordo com o Decreto-lei nº189/2008, de 24 de setembro, um produto cosmético é ‘’qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, (…), com a finalidade de exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou corrigir odores corporais” [32].

É diversificado o leque de produtos cosméticos disponibilizados pela FSC aos seus utentes, desde protetores solares, a cremes de hidratação e antienvelhecimento, a produtos de aplicação bucal, cuja variedade de marcas cobre as mais específicas necessidades da pele, do cabelo, dos dentes, entre muitas outras, do utente mais exigente.

Desta forma, torna-se importante que o farmacêutico seja conhecedor da vasta gama de produtos, assim como dominar as perguntas a fazer ao utente, para que o aconselhamento possa ser o melhor possível.

Perante esta área, durante o estágio deparei-me com algumas dificuldades, pois ao contactar com tantos produtos, marcas e finalidades para mim desconhecidas, tornou-se difícil fazer o melhor aconselhamento de forma mais objetiva. Para colmatar esta dificuldade, para além da procura de informação, pude contar sempre com a ajuda da equipa que já apresentava um vasto conhecimento das várias gamas.

Na FSC são ainda efetuados alguns rastreios de dermocosmética e saúde capilar, em que uma especialista se desloca à farmácia, e por marcação dos utentes que demonstraram interesse, ela faz uma análise específica do tipo de pele, aconselhando posteriormente os produtos mais indicados a utilizar.

Algumas marcas bastante requisitadas na FSC são Lierac®, Vichy®, Avène®, Bioderma®, Eucerin®, La Roche Posay®, Ducray®, ISDIN®, CeraVe®, A-Derma®, D’Aveia®, Klorane®, entre outras.

7.5 Dispositivos médicos

De acordo com o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, um dispositivo médico é ''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…'' [33].

Estes dispositivos médico estão divididos em classes de acordo com a vulnerabilidade do corpo humano e nos potenciais riscos decorrentes da conceção e fabrico, sendo estas a classe I (risco baixo), classe IIa e IIb (médio risco) e classe III (alto risco) [33]. No *site* do INFARMED podemos verificar os dispositivos que se inserem em cada classe.

É possível encontrar uma extensa variedade de dispositivos médicos na FSC, mas durante o estágio, aqueles com que tive oportunidade de contactar mais foram os sacos para ostomias, ou os dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* como testes de gravidez ou equipamento de medição da glicémia.

8. Cuidados de saúde prestados na FSC

Da função do farmacêutico comunitário, faz ainda parte a prestação de alguns serviços de saúde à população. Na FSC é possível efetuar a determinação de parâmetros bioquímicos como a glicémia, colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos na sala de atendimento personalizado e, também a determinação de parâmetros fisiológicos como peso, altura, índice de massa gorda e pressão arterial no equipamento de medição automática.

Durante o estágio prestei todos estes serviços e tive oportunidade de colocar em prática o aconselhamento farmacêutico a nível de medidas farmacológicas e não farmacológicas, vigilância e diálogo com o utente sobre intervenções importantes neste tipo de patologias.

8.1 Determinação da glicémia

A Diabetes Mellitus (DM) trata-se de uma doença metabólica caracterizada por um aumento da glucose no sangue. Desta forma, torna-se fundamental a determinação destes valores periodicamente, visto que um descontrolo destes níveis pode ter consequências nefastas a nível sistémico (neuropatias, nefropatias, cardiopatias, vasculopatias).

A determinação da glicémia efetua-se através de uma pequena picada no dedo com uma lanceta. Antes da picada o dedo é desinfetado e poderá ser também massajado de forma a promover a circulação. A amostra de sangue resultante é recolhida para uma tira de teste previamente inserida no aparelho de leitura, que alguns segundos depois nos indica o valor da glicémia.

No final da determinação, todo o material deverá ser devidamente descartado para os contentores de cortantes e resíduos biológicos adequados.

Perante o valor, o farmacêutico pode consultar os valores de referência presentes na tabela 1 para fazer o melhor aconselhamento, seja ele mudanças no estilo de vida ou encaminhamento ao médico em casos mais graves. Para esta determinação o farmacêutico deverá ainda saber se o utente se encontra em jejum, ou há quanto tempo ingeriu os alimentos.

Tabela 9- valores de referência da glicémia [34]

	Jejum (mg/dl)	Ocasional (mg/dl)
Normal	<110	<140
Tolerância diminuída	≥110 e <126 mg/dl	≥140 e <200 na PTGO* (às 2h)
Diabetes Mellitus	≥126 mg/dl	≥200mg/dl + sintomas clássicos

*PTGO – Prova de Tolerância à Glicose Oral

8.2 Determinação do colesterol total, HDL, LDL e triglicéridos

O colesterol e os triglicéridos são lípidos do corpo humano que desempenham diversas funções de larga importância. No entanto, não se pode descuidar que no caso de estes valores estarem acima do normal, podem ter implicância em doenças cardiovasculares, sendo a sua monitorização muito importante.

A técnica para medição do colesterol é muito semelhante à descrita anteriormente para a glicémia, sendo que o equipamento de leitura é diferente.
Na FSC existe ainda um novo aparelho de medição, que para além do colesterol total, é capaz de indicar o valor de colesterol HDL, colesterol LDL e triglicéridos, permitindo desta forma uma visão mais geral e uma melhor avaliação de cada caso.

A particularidade na execução desta técnica é que é necessária um pouco mais do que uma gotinha de sangue, enchendo-se um pequeno capilar. De ressalvar que para esta determinação, o dedo não deverá ser demasiado apertado para sair o sangue, para que não haja viés na concentração de gorduras.

Todo o procedimento de desinfeção e descarte do material é igual à técnica de determinação da glicémia.

Para fazer o melhor aconselhamento, o farmacêutico poderá recorrer a uma comparação com a tabela 2, de acordo com a Norma n.º 019/2011, de 28 setembro, atualizada a 11 de maio de 2017.

Tabela 10 - Valores de referência do colesterol e triglicéridos para um baixo risco cardiovascular [35].

	Valores de referência (mg/dl)
Colesterol Total	<190
Triglicéridos	<150
LDL	<115

8.3 Determinação de medidas antopométricas e medição da pressão arterial

A obesidade é uma comorbilidade e ainda fator de risco muito comum em doenças como DM tipo II, Hipertensão Arterial (HTA) e dislipidemias. Desta forma, torna-se importante preveni-la ou revertê-la. Através do peso e altura é possível fazer o cálculo de Índice de Massa Corporal (IMC), cujo valor irá elucidar o farmacêutico, que poderá incentivar à prática de exercício físico, a uma alimentação mais saudável, ou mesmo a recorrer a um nutricionista especialista na adoção de uma nova dieta.

A HTA caracteriza-se por elevações persistentes na Pressão Arterial Sistólica (PAS) ≥ 140MMHg e/ou da Pressão Arterial Diastólica (PAD) ≥ 90mmHg, em diferentes medições do dia-a-dia [36]. Os diferentes graus de HTA encontram-se na tabela 3 e de acordo com o valor determinado o farmacêutico deverá intervir apelando a mudanças no estilo de vida mencionadas anteriormente, com especial destaque para a cessação tabágica e diminuição do consumo de sal, visto que HTA predispõe para doenças cardiovasculares.

Tabela 11 -Valores de referência da Pressão arterial[36]

Grau de Pressão Arterial	Valores de PAS (mmHg)		Valores de PAD (mmHg)
Ótima	PAS < 120	e	PAD < 80
Normal	120 ≤ PAS ≤ 129	e/ou	80 ≤ PAD ≤ 84
Normal Alta	130 ≤ PAS ≤ 139	e/ou	85 ≤ PAD ≤ 89
HTA Grau I	140 ≤ PAS ≤ 159	e/ou	90 ≤ PAD ≤ 99
HTA Grau II	160 ≤ PAS ≤ 179	e/ou	100 ≤ PAD ≤ 109
HTA Grau III	PAS ≥ 180	e/ou	PAD ≥ 110
Hipertensão Sistólica isolada	PAS ≥ 140	e	PAD < 90

9. Preparação de medicamentos

9.1 Medicamentos manipulados

A preparação de manipulados em farmácia comunitária tem vindo a diminuir, no entanto, não devemos tirar-lhe importância tendo em conta que se trata de uma terapêutica adaptada e direcionada a cada doente, ou à obtenção de formas farmacêuticas que não se encontram comercializadas.

Na FSC são unicamente preparados manipulados de aplicação tópica. Quando solicitadas preparações orais sólidas como comprimidos ou cápsulas, geralmente efetua-se um contacto com outra farmácia.

Como mencionado anteriormente, estes manipulados são preparados no laboratório, equipado segundo os requisitos mínimos obrigatórios. A preparação pode ser efetuada pelo diretor técnico ou por alguém sob a sua supervisão [6,37]. As matérias-primas a utilizar devem também satisfazer as exigências da respetiva monografia na Farmacopeia e ser adquiridas a fornecedores autorizados pelo INFARMED [37].

Durante o estágio tive oportunidade de preparar uma pomada de Betametasona, mentol e vaselina, com recurso ao equipamento unguator. Para a preparação segui uma técnica de manipulação estipulada pela FSC, que dispõe de um manual de técnicas de manipulação adequadas a cada manipulado a preparar, de acordo com o FGP. No decorrer do procedimento efetuei o preenchimento da ficha de preparação e cálculo do PVP, tendo em conta o estabelecido na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho [38]. Após a preparação, foram efetuados os ensaios de controlo de qualidade, acondicionamento e rotulagem, com todas as informações necessárias (a ficha de preparação, cálculo de PVP e fotografia do manipulado encontram-se nos anexos II e III).

9.2 Preparações extemporâneas

As preparações extemporâneas são também realizadas no laboratório da farmácia, apenas no ato da dispensa, pois na sua grande maioria apresentam pouca estabilidade após reconstituição. Devem ser preparadas segundo o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas em farmácia comunitária.

Durante o estágio tive oportunidade de efetuar diversas preparações, todas para utilização a nível pediátrico, com especial destaque para antibióticos de amoxicilina. Após a preparação, pude informar os utentes para importância da agitação antes de utilizar, para o prazo de validade após reconstituição e para a conservação no frigorífico sempre que necessário.

10. Formações

A aprendizagem e atualização diária dos conhecimentos são uma constante na vida de um profissional de saúde. Como tal, o farmacêutico não é exceção e torna-se essencial manter-se sempre atualizado para poder prestar o melhor serviço possível aos seus utentes.

Durante o estágio, tive a oportunidade de contactar com alguns delegados que visitam a farmácia, a fim de reforçar indicações terapêuticas relativas a alguns produtos e anunciar a entrada no mercado de outros. Alguns exemplos de produtos para os quais recebi uma pequena formação foram os novos testes de gravidez NG Precision+®, capazes de detetar num teste rápido a hormona da gravidez (HCG) através de uma gota de sangue e, ainda, a gama Canesten Unidia® para o tratamento de prevenção do pé de atleta.

11. Conclusões

O estágio curricular em Farmácia Comunitária apresenta-se como uma ferramenta fundamental para a consolidação dos conhecimentos apreendidos ao longo dos cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF).

Durante estes três meses na FSC pude lidar com a população e aplicar os conhecimentos a um contexto prático, real e profissional. Desempenhei todas as funções inerentes a um farmacêutico, desde a receção de encomendas, aprovisionamento e armazenamento, faturação, atendimento, dispensa e aconselhamento ao utente, medição de parâmetros e execução de manipulados.

Pude, desde o início, contar com uma equipa profissional coesa, disponível e com enorme domínio técnico-científico, aliado a uma forte componente social de comunicação com o público. Agradeço por todo o conhecimento que adquiri, confiança transmitida e auxílio sempre que necessitei. O estágio tornou-se assim uma mais-valia e certamente um ponto fulcral na cimentação de tudo o que está associado ao desempenho de um farmacêutico comunitário.

Termino esta etapa com uma sensação de dever cumprido, satisfeita com toda a aprendizagem que me foi proporcionada ao longo deste tempo.

12. Referências bibliográficas

1. Diário da República. Portaria n.º 277/2012 de 12 de setembro. 2012.
2. Diário da República. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. 2007.
3. Diário da República. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. 2012.
4. Ordem dos Farmacêuticos, *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)*, 3ª ed. 2009.
5. Diário da República. Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho. 2014.
6. Diário da República. Deliberação 1500/2004, de 29 de setembro. 2004.
7. Diário da República. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. 2006.
8. INFARMED - INFARMED, I.P. Consult. 2024-07-18. Disponível: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf
9. INFARMED. Circular Informativa N.º 19/CD/100.20.200. Projeto Via Verde do medicamento. Fevereiro de 2015
10. Diário da República. Regulamento n.º 1015/2021, de 20 de dezembro. 2021.
11. "Farmacovigilância". Infarmed - INFARMED, I.P. Consult. 2024-07-18. Disponível: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia
12. "Quem somos - Valormed Institucional". Valormed Institucional - Reciclagem. Consult. 2024-07-18. Disponível: https://valormed.pt/quem-somos/
13. "Processo - Valormed Institucional". Valormed Institucional - Reciclagem. Consult. 2024-07-18. Disponível: https://valormed.pt/como-fazemos/processo/
14. "Programa de Troca de Seringas". SNS – Portal do SNS. Consult. 2024-07-18. Disponível: https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programa-de-troca-de-seringas/
15. SPMS – Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. Consult. 2024-07-18. Disponível: https://spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2017/12/2017.07.19_PTS_Fluxograma2017.pdf
16. Diário da República. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho. 2015
17. Diário da República. Portaria n.º 277/2012 de 12 de setembro. 2012.
18. Diário da República. Portaria n.º 390/2019 de 30 de outubro. 2019.
19. Diário da República. Portaria n.º 263/2023 de 17 de agosto. 2023.
20. Diário da República. Portaria n.º 195-D/2015 de 30 de junho. 2015.

21. Infarmed - INFARMED, I.P. Consult. 2024-07-18. Disponível: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfe790

22. "Regimes excecionais de comparticipação". Infarmed - INFARMED, I.P. Consult. 2024-07-18. Disponível: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao

23. Diário da República. Portaria n.º 287/2016 de 10 de novembro. 2016

24. Diário da República. Portaria n.º 154/2018 de 28 de maio. 2018.

25. Diário da República. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. 1993.

26. Diário da República. Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. 1994.

27. INFARMED. Registos de Psicotrópicos e Estupefacientes. Circular Informativa n.º 166/CD/100.20.200. setembro de 2015.

28. Diário da República. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. 2007.

29. Diário da República. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. 2003.

30. Diário da República. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro. 2009.

31. Diário da República. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro. 2008.

32. Diário da República. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. 2008.

33. Diário da República. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. 2009.

34. Direção Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma n.º 002/2011, de 14 de janeiro. 2011.

35. Direção Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. Norma 019/2011, de 28 de setembro atualizada a 11 de maio de 2017. 2011.

36. Direção Geral da Saúde. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Norma n.º 020/2011, de 28 de setembro atualizada a 19 de março de 2013. 2011.

37. Diário da República. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. 2004.

38. Diário da República. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. 2004.

Anexos

Anexo I. Esquema-resumo de funcionamento dos documentos de faturação às entidades responsáveis

Receitas manuais de cada entidade comparticipadora → Organizadas em lotes de 30 →Impressos e carimbados verbetes de identificação de cada lote →Emitida uma relação-resumo de lotes e respetiva fatura.

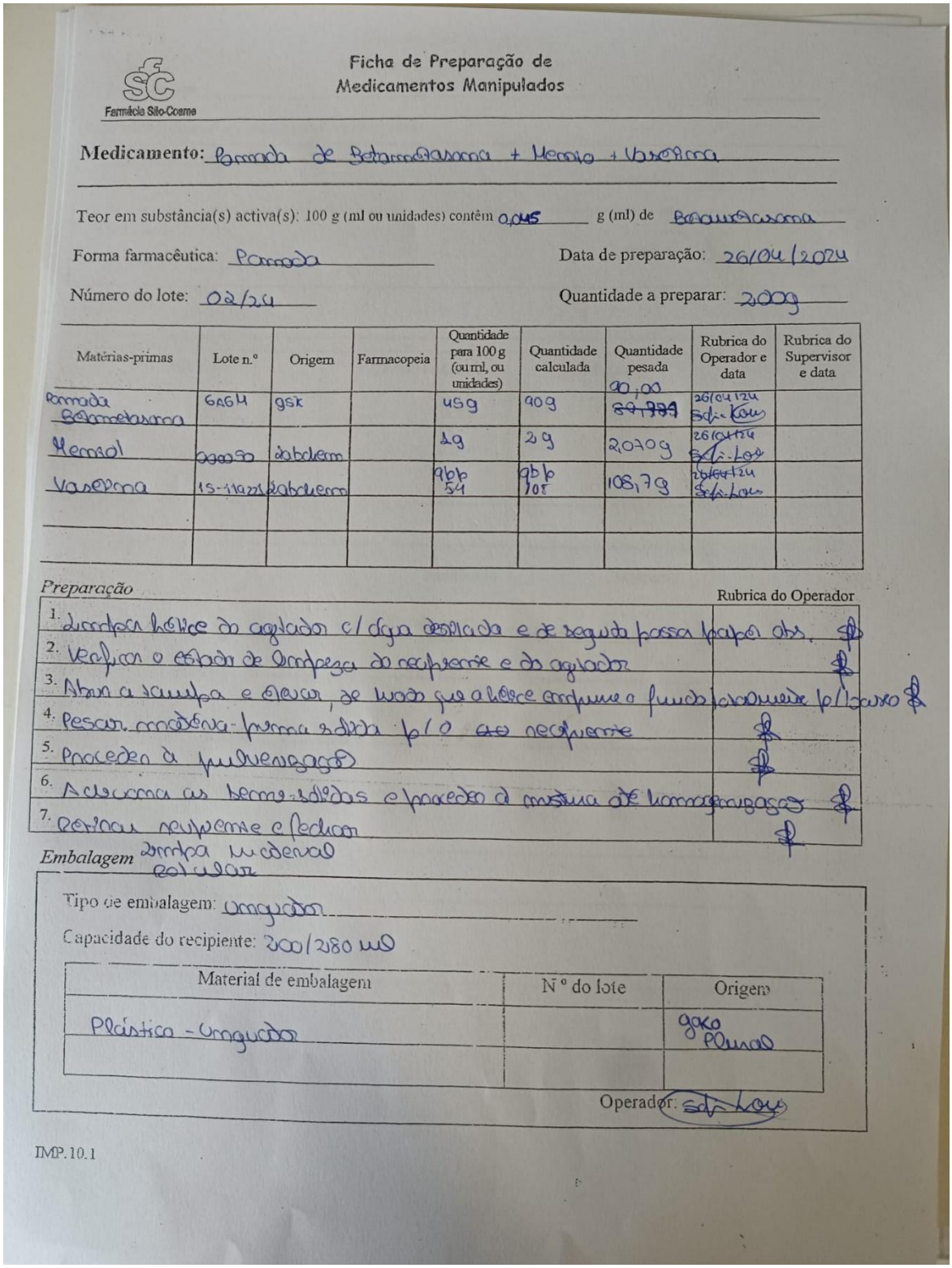
Receitas eletrónicas materializadas → Entrada no sistema de forma eletrónica → 2 Lotes (lote 99-sucesso; lote 98-sem sucesso) → Enviadas as receitas para Centro de Conferências de Faturas (CCF) + verbete de identificação dos lotes + relação-resumo de lotes + respetiva fatura.

Receitas eletrónicas desmaterializadas → Enviadas automaticamente para o CCF (lote 97-sucesso; lote 96-sem sucesso).

Quando os requisitos necessários não são preenchidos → A farmácia dispõe de 60 dias corrigir a fatura e apresentá-la ao CCF.

Faturação correspondente ao SNS → Enviada por correio para CCF
Faturação correspondente a outros organismos → Enviada para ANF

Anexo II. Ficha de preparação do medicamento manipulado de Pomada de betametasona (90g), mentol (2g) e vaselina sólida qbp 200g



Farmácia São Cosme

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Medicamento: Pomada de Betametasona + Mentol + Vaselina

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contêm 0,045 g (ml) de Betametasona

Forma farmacêutica: Pomada — Data de preparação: 26/04/2024

Número do lote: 02/24 — Quantidade a preparar: 200g

Matérias-primas	Lote n.º	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Pomada Betametasona	6A64	GSK		45g	90g	90,00 ~~89,7891~~	26/04/24	
Mentol	[illegible]	Labdiem		1g	2g	2,070g	26/04/24	
Vaselina	15-[illegible]	Labdiem		qbp 54	qbp 108	108,79g	26/04/24	

Preparação

Rubrica do Operador

1. Lavar bem o agitador c/ água destilada e de seguida passar [illegible] obs.
2. Verificar o estado de limpeza do recipiente e do agitador
3. Abrir a tampa e pesar, se [illegible] que a base amolece o fundo [illegible]
4. Pesar a vaselina: forma sólida p/ o [illegible] recipiente
5. Proceder à fusão
6. Adicionar as [illegible] e proceder à mistura até homogeneização
7. Retirar recipiente e fechar

Embalagem tampa rosca

Tipo de embalagem: Unguento

Capacidade do recipiente: 200/280 ml

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
Plástica - Unguento		Grupo Plural

Operador:

IMP.10.1

Farmácia São Cosme

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: Operador: [redacted]

Prazo de utilização: 26/06/2024 Operador: [redacted]

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
Características	Branco		[redacted]
organolépticas	Homogéneo		[redacted]
Quantidade	200 g		[redacted]

Aprovado ☐ Rejeitado ☐

Supervisor: _____ __/__/__

Nome, morada e telefone do doente

[redacted]

Nome do prescritor

J. Henriques 69

Anotações

MP.10.1

Farmácia São Cosme

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Bolmacide	3	2,36	1	—	x	x	= 7,08
Menthol cristais	100 g	19,75	1	0,1975	x 21	x 2,2	= 9,433
Vaseline Adiros	900g	4,19	1	0,0047	x 108	x 1,6	= 0,812
					x	x	=
					x	x	=
						subtotal A	8,365

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	forma farmacêutica	quantidade	F (€)	factor multiplicativo	valor
valor referente à quantidade base	Pomada	100g	5,75	x 3	= 17,25
valor adicional		100g	x5,75	x 0,01	= 5,75
				subtotal B	23

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor
Boião	1,51	x 1	x 1,2	= 1,812
		x	x 1,2	=
			subtotal C	1,812

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

(A + B + C) x 1,3 = 43,13

+ IVA 6%

D = 45,72 €

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

dispositivo	preço unitário	quantidade	valor

E =

PREÇO FINAL: D + E =

Operador: [signature]

Supervisor: _____

Rubrica do Director Técnico	Data

P.10.1

Anexo III. Imagem ilustrativa do medicamento manipulado de Pomada de betametasona (90g), mentol (2g) e vaselina sólida qbp 200g

Figura 1 - Unguator após manipulação

Figura 2 - Unguator após manipulação