



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Avaliação da libertação de fosfenitoína em preparações líquidas mucoadesivas ou termossensíveis

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

Liliana Teixeira dos Santos

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

Orientadora: Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos
Coorientadora: Mestre Patrícia Sofia Cabral Pires

Covilhã, setembro de 2019

Dedicatória

Aos meus pais e ao meu irmão.

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Adriana Oliveira dos Santos, por toda ajuda disponibilizada, apoio e motivação. Agradeço também à minha coorientadora Patrícia Pires por toda a dedicação, apoio, paciência, disponibilidade, carinho, amizade e conselhos. Foi fundamental para que levasse esta etapa até ao fim.

Um agradecimento ao financiamento do projeto ICON - *Interdisciplinary Challenges On Neurodegeneration* (referência CENTRO-01-0145-FEDER-000013), projeto no qual se enquadra o tema deste trabalho; e do Centro de Investigação em Ciências da Saúde (referência UID / Multi / 00709/2019), instalações nas quais o trabalho foi realizado.

Às minhas colegas de laboratório, por toda ajuda e companheirismo ao longo desta etapa.

A toda a equipa profissional da Farmácia Diamantino, um agradecimento especial, por ter contribuído para a minha formação e por todos os ensinamentos partilhados.

À Rita por todos os ensinamentos profissionais, pelo carinho, pelo olhar de encorajamento e por todas as palavras sábias de força e motivação nos momentos mais difíceis. Obrigada por todos os bons momentos partilhados e por toda ajuda.

Aos meus amigos, aqueles que me acompanharam ao longo destes 5 anos e aos de longa data por toda amizade e apoio.

Um especial e profundo agradecimento a quem tornou tudo isto possível: pai, mãe e irmão. Obrigada por todo o esforço feito para que nada me faltasse, por todo o apoio incondicional, por acreditarem em mim e nas minhas capacidades e por estarem sempre presentes. Sem vocês, não teria concretizado este sonho. Um grande bem-haja.

À cidade da Covilhã pelo seu encanto especial e por todos os bons momentos que me proporcionou.

A todos que de uma forma direta ou indireta contribuíram para o sucesso deste projeto.

A todos vós, o meu sincero agradecimento.

Resumo

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

O primeiro capítulo está relacionado com o estágio curricular realizado em Farmácia Comunitária, na Farmácia Diamantino (Fundão), entre 21 de janeiro e 31 de maio de 2019, sob a orientação da Dr.^a Natália Oliveira. Este capítulo descreve essencialmente atividades realizadas, experiências e conhecimentos adquiridos ao longo das 800 horas de trabalho. O estágio permitiu-me perceber o funcionamento da farmácia comunitária, consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos, assim como contactar e desempenhar todas as tarefas e responsabilidades associadas a um farmacêutico comunitário.

O segundo capítulo descreve o trabalho de investigação realizado no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, sob a orientação da Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos e coorientação da Mestre Patrícia Pires. Na via intranasal o volume de administração e o tempo disponível para a absorção ocorrer são reduzidos. Para aumentar o tempo de retenção da formulação na cavidade nasal podem usar-se polímeros com propriedades mucoadesivas e/ou de gelificação *in situ*, mas que poderão reduzir a libertação do fármaco a partir das formulações. Os objetivos deste trabalho foram: 1) desenvolver e validar um ensaio de libertação de fosfenitoína a partir de preparações líquidas; e 2) estudar o efeito de diferentes formulações líquidas, de composição e comportamento reológico distintos, na libertação do fármaco fosfenitoína. As formulações foram caracterizadas quanto à viscosidade, em viscosímetro cone-prato, e quanto à libertação de fármaco, em câmaras de Ussing horizontais, com doseamento por absorvância. Nas formulações com o polímero termossensível em maior concentração, a adição de fármaco ao veículo não só aumentou a viscosidade em repouso à temperatura nasal, como também antecipou a temperatura de gelificação. Nas formulações com polímero mucoadesivo a adição de fármaco não alterou a viscosidade. Comparativamente com uma solução aquosa simples de fármaco, apenas com o polímero termossensível a 15% (m/m) houve um impacto significativo na velocidade de libertação, mas inferior ao espectável.

Palavras-chave

Farmácia Comunitária, libertação, viscosidade, fosfenitoína, hidroxipropilmetilcelulose, Pluronic F-127.

Abstract

This report was developed in the context of the curricular unit “Internship”, inserted in the Integrated Master’s degree in Pharmaceutical Sciences of University of Beira Interior, and it is divided into two chapters.

The first chapter is about the curricular internship in Community Pharmacy that took place at Diamantino Pharmacy (Fundão), between January 21st and May 31st of 2019, under the supervision of Dr. Natália Oliveira. This chapter essentially describes the activities that were carried out, as well as the experiences and knowledge acquired over 800 working hours. It allowed me to understand the functioning of community pharmacy, to consolidate the acquired theoretical knowledge, and to contact and carry out all the tasks and responsibilities related to a pharmacist.

The second chapter describes the research work carried out in the Health Sciences Research Center of University of Beira Interior, under the supervision of Professor Doctor Adriana Oliveira dos Santos, and the co-supervision of Dr. Patrícia Pires. In the intranasal route, the volume of administration and the time available for absorption are reduced. To increase the retention time of the formulation in the nasal cavity, polymers with mucoadhesive and/or *in situ* gelling properties could be used, but may also reduce drug release from the preparations. The objectives of this work were: 1) to develop and validate a drug release assay for fosphenytoin in liquid preparations; and 2) to study the effect of different liquid formulations, of different composition and rheological behavior, in drug release. The formulations were characterized in what concerned viscosity, in a cone-plate viscometer, and drug release, in horizontal Ussing chambers, with spectrophotometric assay. In the formulations with the highest concentration of the thermosensitive polymer, drug addition to the vehicle not only increased the zero-shear viscosity at nasal temperature, but also anticipated the gelation temperature. In the formulations containing the mucoadhesive polymer, the addition of the drug did not alter the viscosity considerably. Compared to a simple aqueous drug solution, only the thermosensitive polymer at 15% (w/w) had a substantial impact on the release rate, although less than expected.

Keywords

Community Pharmacy, release, viscosity, fosphenytoin, hydroxypropylmethylcellulose, Pluronic F-127.

Índice

Capítulo 1 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	1
1. Introdução	1
2. Organização da Farmácia	2
2.1. Localização e Horário de Funcionamento	2
2.2. Farmácias <i>Holon</i>	2
2.3. Instalações e Caracterização do Espaço Físico	3
2.3.1. Caracterização do Espaço Exterior	3
2.3.2. Caracterização do Espaço Interior	4
2.4. Recursos Humanos	6
2.5. Enquadramento Legal	7
2.6. Sistema Informático	8
3. Informação e Documentação Científica	9
4. Aprovisionamento e Armazenamento de Encomendas	9
4.1. Gestão de <i>Stocks</i>	9
4.2. Critérios de Seleção do Fornecedor	10
4.3. Realização de Encomendas	10
4.4. Receção e Conferência de Encomendas.....	11
4.5. Armazenamento	13
4.6. Controlo dos Prazos de Validade	14
4.7. Gestão de Devoluções	15
5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	15
5.1. Farmacovigilância	16
5.2. VALORMED.....	17
6. Dispensa de Medicamentos	18
6.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	19
6.1.1. Prescrição Médica e Validação	20
6.2. Dispensa de medicamentos.....	22
6.2.1. Processamento Informático da Receita Médica	22
6.2.2. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes	23
6.2.3. Regime de Comparticipações.....	24

6.3. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica e Automedicação	25
7. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde	26
7.1. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário	26
7.2. Medicamentos e Produtos Homeopáticos	27
7.3. Dispositivos Médicos	27
7.4. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial	28
7.5. Produtos Dietéticos Infantis.....	29
7.6. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais.....	29
7.7. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene	30
8. Serviços	30
8.1. Serviço de Seguimento Farmacoterapêutico	31
8.2. Serviço <i>Checksáude</i>	32
8.2.1. Medição da Pressão Arterial	32
8.2.2. Glicémia e perfil lipídico total	33
8.2.3. Determinação dos Níveis de Ácido Úrico	34
8.3. Serviço da Preparação Individualizada da Medicação	34
8.4. Serviço de Podologia	35
8.5. Serviço do Pé Diabético.....	36
8.6. Serviço de Nutrição.....	37
8.7. Determinação de Parâmetros Antropométricos	38
8.8. Serviço de Dermofarmácia	38
8.9. Administração de Vacinas e Injetáveis.....	39
9. Rastreios e Intervenções na Comunidade	40
10. Preparação de Medicamentos Manipulados	40
10.1. Preço de Venda ao Público e Comparticipações	41
11. Conferência de Receituário e Faturação	42
12. Conclusão.....	43
Capítulo 2 - Avaliação da Libertação de Fosfenitoína em Preparações Líquidas Mucoadesivas ou Termossensíveis.....	45
1. Introdução	45
1.1. Tipos, Causas e Patofisiologia da Epilepsia	47
1.2. Tratamento da Epilepsia.....	48
1.3. A Via Intranasal	49

1.4. Ensaio de Liberação de Formas Líquidas ou Semissólidas	52
1.5. Avaliação da Viscosidade	53
2. Objetivo	54
3. Materiais e Métodos	55
3.1. Materiais	55
3.2. Preparação das Formulações	55
3.3. Viscosidade	56
3.3.1. Medição	56
3.3.2. Análise Estatística	56
3.4. Determinação da Osmolalidade	57
3.5. Ensaio de Liberação	57
3.5.1. Desenvolvimento e Validação	57
3.5.2. Procedimento	58
3.5.3. Análise Estatística	59
4. Resultados e Discussão	59
4.1. Temperaturas de Gelificação e Viscosidade em Repouso	59
4.2. Caracterização da Osmolalidade	63
4.3. Ensaio de Liberação	64
4.3.1. Validação do Método de Quantificação	64
4.3.2. Caracterização do Perfil de Liberação	65
5. Conclusão	67
Referências	69
Anexos	77
Anexo I - Questionário de avaliação para o serviço de administração de injetáveis e vacinas	77
Anexo II - Poster e certificado	78

Lista de Figuras

Figura 1 - Possíveis vias de transporte de fármaco da cavidade nasal até ao cérebro	51
Figura 2 - Vias de transporte de fármaco para o cérebro após administração pela via intranasal.	51
Figura 3 - Esquema representativo de uma câmara de Ussing horizontal	53
Figura 4 - Viscosímetro com geometria cone-prato	54
Figura 5 - Perfil de viscosidade em função da temperatura das formulações com Pluronic ...	60
Figura 6 - Perfil de viscosidade em função da velocidade de cisalhamento à temperatura de 32 °C (n = 3)	61
Figura 7 - Perfil de viscosidade em função da velocidade de cisalhamento à temperatura de 20 °C (n = 3)	62
Figura 8 - Valores de osmolalidade obtidos para as formulações com fármaco e para o veículo com Pluronic a 15% (m/m)..	63
Figura 9 - Câmara de Ussing horizontal preenchida com água ultrapura, e com migração do corante azul de metileno colocado na câmara dadora.....	64
Figura 10 - Caracterização do perfil de libertação (percentagem de dose) de fosfenitoína, a 32 °C, das formulações ao longo tempo (200 minutos)	65
Figura 11 - Comunicação sob a forma de poster apresentada na 10 ^a edição do Congresso Nacional BelnMed - Beira Interior Medical Meeting, em janeiro de 2019.	78
Figura 12 - Certificado da apresentação de comunicação em painel na 10 ^a edição do Congresso Nacional BelnMed - Beira Interior Medical Meeting, janeiro de 2019	79

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Colaborador da Farmácia Diamantino e respetiva função	7
Tabela 2 - Temperatura de aceleração máxima e mínima e temperatura à qual a formulação se encontra com metade da viscosidade de gelificação para o Pluronic a 15%, com e sem fármaco.	60
Tabela 3 - Viscosidade em repouso estimada, a 32 °C, com e sem fármaco.	62
Tabela 4 - Viscosidade em repouso estimada, a 20 °C, com e sem fármaco.	63
Tabela 5 - Coeficiente de variação (CV) e <i>bias</i> correspondentes a cada concentração de fármaco incluída na reta de calibração.....	65
Tabela 6 - Velocidade de libertação de fármaco a 32 °C	66

Lista de Acrónimos

ANF	Associação Nacional de Farmácias
FEFO	First expired first out
FOS	Fosfenitoína
IMC	Índice de massa corporal
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> - Lipoproteína de alta densidade
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> - Lipoproteína de baixa densidade
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
T _a máx	Temperatura de aceleração máxima
T _a mín	Temperatura de aceleração mínima
TG _{50%}	Temperatura à qual a formulação se encontra com metade da viscosidade de gelificação

Capítulo 1 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

Em Portugal o farmacêutico existe desde 1449, altura em que era designado de boticário. Nesta época, as suas funções centravam-se essencialmente na preparação oficial de medicamentos e substâncias medicamentosas, razão pela qual as farmácias eram denominadas de Farmácias de Oficina ¹.

De forma progressiva, as atividades do farmacêutico começaram a centrar-se cada vez mais no cidadão, ao invés do medicamento, e a designação de Farmácia de Oficina passou a dar lugar a Farmácia Comunitária.

O farmacêutico comunitário pode contribuir em várias áreas, tais como: na gestão terapêutica, no aconselhamento farmacoterapêutico, na determinação de parâmetros bioquímicos, na deteção precoce de diversas doenças, e na promoção de estilos de vida saudáveis. Está cada vez mais empenhado em disponibilizar serviços essenciais à saúde do utente, quer numa vertente preventiva, quer numa vertente terapêutica. O farmacêutico é um profissional altamente competente na farmacoterapia, e assume assim também um papel fulcral na promoção do uso racional e responsável do medicamento. Deste modo, em conjunto com os restantes profissionais de saúde, deve sempre procurar o bem-estar do doente ¹.

A farmácia é, por norma, o primeiro local a que os cidadãos recorrem em questões de saúde, sendo por isso de extrema importância a sua integração e articulação na rede dos cuidados de saúde primários. Na farmácia os utentes reconhecem proximidade, disponibilidade, confiança e sobretudo competência e dedicação profissional, cabendo assim a estes profissionais intervir sempre e cada vez mais de forma ativa na promoção de saúde pública ¹.

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas termina com a realização do estágio curricular. O estágio foi, para mim, o primeiro contacto com o dia-a-dia da farmácia comunitária. É constituído por uma componente prática, que permite a aplicação de todo o conhecimento científico (teórico) adquirido ao longo de cerca de quatro anos e meio. Deve ser encarado como mais uma oportunidade de aprendizagem em que devemos estar recetivos de modo a evoluirmos o mais possível. Todo este processo de aprendizagem enriquece-nos e torna-nos melhores profissionais.

Este capítulo é constituído pela contextualização e narração de experiências e atividades desenvolvidas a nível da Farmácia Comunitária realizadas no período de 21 de janeiro a 31 de maio de 2019.

2. Organização da Farmácia

2.1. Localização e Horário de Funcionamento

Inicialmente a Farmácia Diamantino estava localizada no centro histórico da cidade do Fundão, e designava-se Farmácia Almeida. A procura de melhores instalações e a falta de espaço fez com que a farmácia fosse transferida para a Rua dos Três Lagares, nº 16, no centro da cidade do Fundão.

O horário de funcionamento é das 8h00 às 20h na segunda-feira, das 8h30 às 20h de terça a sexta-feira, e das 9h às 13h no sábado. Ao domingo a farmácia encerra, exceto se se encontrar em serviço de disponibilidade.

De cinco em cinco semanas a farmácia encontra-se em serviço de disponibilidade, isto é, aberta 24h por dia durante uma semana consecutiva. Nestes dias a farmácia abre à hora habitual e está de porta aberta até às 24h. Depois das 24h, o serviço de atendimento passa a ser efetuado pelo postigo de atendimento noturno até à abertura no dia seguinte. Tanto o horário de funcionamento como as escalas de serviço em regime de rotatividade por turnos estão de acordo com o estabelecido pela Portaria nº 277/2012, de 12 de setembro ².

2.2. Farmácias *Holon*

A Farmácia Diamantino faz parte do grupo de farmácias *Holon*. A rede de farmácias *Holon* existe a nível nacional e partilham entre si a mesma imagem, as mesmas características, a mesma organização, os mesmos serviços, mas, acima de tudo, partilham a mesma forma de serem farmácia. No entanto cada farmácia continua a ser autónoma e independente. O principal objetivo é prestar um serviço de melhor qualidade ao utente, com um atendimento de excelência.

A uniformidade que existe entre as diferentes farmácias do grupo permite que a resposta dos profissionais de saúde seja muito semelhante em todas as farmácias, sendo que os estabelecimentos cooperam também entre si.

Uma das principais vantagens em pertencer a este grupo é o fato de ter maior capacidade de resposta para satisfazer as necessidades dos utentes. Por exemplo, quando se pede emprestado um determinado produto a outra farmácia do grupo, faz-se com o objetivo de não perder o cliente, fazendo com ele saia satisfeito e se possível fidelizado. Uma estratégia benéfica implementada pela rede de farmácias *Holon* é o facto de contratarem prestadores de serviços. Entre eles estão incluídos nutrição, podologia, pé diabético e dermocosmética.

De modo a cumprirem os objetivos a que se propõem e haver maior uniformidade nos serviços prestados, as farmácias *Holon* possuem vários protocolos e documentos que permitem orientar e esclarecer a qualquer momento os elementos das equipas. Estes protocolos encontram-se na

sua maioria impressos na minibiblioteca, em diversas prateleiras devidamente organizadas, perto da zona de atendimento para que sejam de fácil consulta (embora existam também em suporte digital).

Além do atendimento e dos serviços prestados, um outro fator diferenciador de uma farmácia do grupo *Holon* é o facto de existirem diversos produtos de saúde da marca *Holon*, que permitem difundir o nome. Estes produtos têm a particularidade de serem economicamente mais acessíveis e de apresentarem uma grande diversidade, podendo ser produtos de dermocosmética, suplementos alimentares, higiene oral, oftálmicos, dispositivos médicos, de higiene corporal, entre outros. Para além dos produtos da marca existe também uma revista, que possibilita a publicidade e partilha de informação diversa.

Em suma, o foco na rede de farmácias *Holon* é o utente, motivo pelo qual se trabalha muito internamente para se prestarem serviços de máxima qualidade e para dar resposta às diversas situações que possam surgir, de modo a satisfazer sempre o cliente. Só com muito trabalho, entreaajuda e cooperação entre os vários elementos se consegue transformar a farmácia num serviço de saúde completo e de excelência.

2.3. Instalações e Caracterização do Espaço Físico

A farmácia comunitária continua a ser, claramente, considerada como um estabelecimento de saúde que deve assegurar a continuidade dos cuidados prestados aos doentes.

É um espaço que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade com a maior qualidade, e sempre com o foco no utente e nas suas necessidades. No entanto, para o farmacêutico realizar estas atividades necessita de instalações, equipamentos e fontes de informação apropriadas, ou seja, necessita que a farmácia possua a estrutura adequada para o cumprimento destas funções.

A Farmácia Diamantino obedece às orientações descritas no Decreto-lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, assim como ao descrito nas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária no que diz respeito ao espaço físico ^{3,4}.

2.3.1. Caracterização do Espaço Exterior

A Farmácia Diamantino possui duas portas de acesso. Uma de vidro que permite o acesso dos utentes e funcionários, e outra na fachada lateral dá acesso à receção de encomendas.

Na fachada frontal da Farmácia Diamantino, ao cimo, encontra-se o nome de forma bastante visível e a indicação de que pertence ao grupo *Holon*. De forma perpendicular à fachada frontal está colocada a cruz verde, que se encontra iluminada durante o horário de funcionamento, e durante a noite sempre que a farmácia se encontra de serviço. A cruz fornece diversas

informações ao público: a data, a temperatura, o horário de funcionamento da farmácia, os serviços prestados, entre outras.

Junto da porta de entrada encontra-se um posto de dispensa de preservativos automático, disponível sempre 24h por dia. Do lado direito, e próximo da porta de entrada, assim como no interior, encontra-se uma placa com a informação da direção técnica e com o horário de funcionamento.

Existe ainda um local, ao lado do postigo de atendimento noturno e da campainha, destinado ao documento que informa que a farmácia se encontra em serviço de disponibilidade, sendo este apenas colocado quando se justifica.

2.3.2. Caracterização do Espaço Interior

Ao entrar na farmácia, à direita, encontramos uma balança eletrónica que faz a medição de diversos parâmetros (peso, altura, Índice de Massa Corporal (IMC)). Logo à entrada existe também um sistema de senhas numeradas, permitindo imprimir para regime geral ou prioritário, aumentando assim a organização no atendimento. No interior da farmácia existe uma lista com os serviços farmacêuticos prestados e respetivo preço, a indicação da existência do livro de reclamações e o aviso de que os utentes estão a ser filmados.

As instalações da Farmácia Diamantino estão divididas por dois andares: o rés-do-chão e o primeiro andar. Incluem todos os espaços e áreas mínimas obrigatórias definidas pela legislação (Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho), incluindo: sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias, e vários gabinetes para atendimento personalizado e prestação de serviços. Abrangem também espaços facultativos, como o gabinete da direção técnica e um quarto ⁵.

A zona de atendimento ao público é um espaço amplo, organizado, limpo, iluminado, ventilado e agradável. Requisitos importantes dado que, por norma, é o primeiro local de contato do utente com a farmácia, sendo desejável que permita uma livre circulação dos utentes pela farmácia, onde têm acesso a diversos produtos dispostos em lineares. Esta zona é constituída por seis postos de atendimento, sendo que três deles permitem um atendimento sentado. Estes três postos permitem um atendimento com mais privacidade, são destinados a utentes com dificuldades motoras, a grávidas e a utentes que tenham um regime terapêutico mais complexo. Cada posto possui: um computador, uma caixa registadora, um leitor ótico, uma impressora fiscal, e uma impressora de etiquetas de posologia, permitindo assim um atendimento mais individualizado e completo. Atrás destes postos encontram-se gavetas que permitem arrumar o receituário. É na zona de atendimento que existem diversos produtos de diferentes categorias dispostos em lineares que se estendem ao redor de todas as paredes da farmácia, incluindo atrás dos postos de atendimento. Nestes lineares encontram-se: medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM); produtos de ortopedia; suplementos alimentares; produtos

relacionados com higiene íntima e sexualidade; produtos de uso veterinário; produtos de podologia; produtos de higiene oral; produtos de puericultura; dermocosmética (*Aderma*[®], *Avène*[®], *Bioderma*[®], *Caudalié*[®], *Eucerin*[®], *Lierac*[®], *Mustela*[®], *Uriage*[®], entre outras); entre outros.

A zona de determinação de parâmetros bioquímicos localiza-se no rés-do-chão. É uma área reservada e situa-se muito próximo da zona de atendimento ao público, estando dividida em dois postos de trabalho. Nesta área encontra-se o material necessário à determinação da pressão arterial e à determinação de parâmetros bioquímicos como: o perfil lipídico (colesterol total, colesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) - lipoproteína de baixa densidade e colesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) - lipoproteína de alta densidade e triglicéridos), a glicémia, a hemoglobina glicada, o ácido úrico, entre outros.

Na Farmácia existem três gabinetes de atendimento personalizado ao utente, que servem para prestar serviços de acompanhamento farmacoterapêutico, podologia, nutrição, pé diabético, administração de injetáveis e vacinas, e ainda aconselhamento de dermocosmética. Podem também ser utilizados sempre que o utente pretender confidenciar algo mais pessoal.

Existe ainda no rés-do-chão uma área de armazenamento de medicamentos. É designado de armário verde. Constitui um sistema de gavetas deslizantes devidamente identificadas tendo em conta os produtos que contém. Neste armário podemos encontrar alguns medicamentos que por razões de formato (peso, dimensão) não são armazenados no *robot*. Podemos encontrar também reservas de medicamentos em gavetas devidamente identificadas. Mesmo ao lado deste armário existe um frigorífico que permite armazenar os produtos que necessitam de conservação no frio (entre 2 e 8 °C), dispostos por ordem alfabética.

A farmácia possui duas instalações sanitárias: uma para uso exclusivo dos colaboradores, e outra destinada aos utentes.

O laboratório é outra sala disponível na farmácia, encontrando-se equipado com todo material necessário à preparação de medicamentos manipulados, bem como da Preparação Individualizada da Medicação (PIM). É o local de armazenamento de todas as matérias-primas. É constituído por uma bancada de trabalho lisa e espaçosa, possui uma área para limpeza do material e duas balanças de precisão. Todo o material necessário à produção de medicamentos está devidamente arrumado nos armários.

A zona de receção, verificação e gestão de encomendas localiza-se no piso 1. Neste local é realizada a receção e gestão de encomendas manuais ou diárias. É uma zona constituída por um computador, um leitor ótico e um armário com prateleiras onde se arquivam todos os documentos associados à gestão das encomendas. Neste piso também se encontra o *robot*, onde, depois de rececionados, os medicamentos são introduzidos, ficando armazenados para posterior dispensa.

O escritório é o local de gestão administrativa e no qual é arquivada toda a documentação da gestão da farmácia.

A farmácia tem ainda: um quarto destinado ao colaborador que faz as noites de serviço; uma copa, com cacifos pessoais para cada colaborador; e uma minibiblioteca, onde existem vários documentos para consulta dos colaboradores, sempre que surjam dúvidas.

2.4. Recursos Humanos

Os recursos humanos são fundamentais na dinâmica de uma farmácia, pois são eles o elo de ligação entre a farmácia e o utente. A equipa da Farmácia Diamantino é dinâmica, motivada, responsável, trabalhadora, organizada, com admiráveis competências técnico-científicas. Trabalha diariamente para prestar o melhor atendimento e aconselhamento.

Segundo o artigo 23º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias devem dispor, no mínimo, de um Diretor Técnico e outro farmacêutico, sendo que os farmacêuticos devem, tendencialmente, constituir a maioria dos trabalhadores da farmácia. A Farmácia Diamantino cumpre estes requisitos. Cada elemento da equipa tem funções específicas para desempenhar, no entanto todos têm funções comuns, como a dispensa de medicamentos e produtos de saúde, assim como a promoção de um uso seguro e racional do medicamento, o que conduz a um bom funcionamento da farmácia ⁴.

Segundo o artigo 21º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, o Diretor Técnico tem o dever de ^{4,6}:

- “Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;

- Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica”.

A equipa da Farmácia Diamantino é constituída por 12 elementos e dirigida pelo Dr. José Joaquim Roque Diamantino. As funções de cada colaborador encontram-se descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Colaborador da Farmácia Diamantino e respetiva função.

Colaborador	Função
José Joaquim Roque Diamantino	Proprietário e Diretor técnico
Filomena Diamantino	Farmacêutica
Pedro Diamantino	Farmacêutico
Natália Oliveira	Farmacêutica Adjunta/Substituta
Rita Cabral	Farmacêutica
Melissa Martins	Farmacêutica
Daniela Batista	Farmacêutica
Maria José Moreira	Técnica de farmácia
Carlos Salvado	Técnico de farmácia
Tiago Barata	Técnico de farmácia
Margarida Mouco	Técnica auxiliar de farmácia
Alice Neves	Técnica auxiliar de limpeza

A Dr.^a Natália Oliveira, como farmacêutica adjunta/substituta, tem o dever de auxiliar o Diretor Técnico no desempenho das tarefas diárias, acabando por substituí-lo sempre que este se ausenta.

Toda a equipa técnica da Farmácia Diamantino tem oportunidade de participar frequentemente em cursos de formação científica ou ações de formação. No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de assistir a algumas formações dedicadas à dermocosmética, nomeadamente das linhas *Lierac*[®], *Phyto*[®] e *Bioderma*[®]. Foi feita a apresentação dos produtos de cada linha e fornecida uma breve explicação acerca dos mesmos, sendo também apresentadas algumas estratégias de venda cruzada. Assisti também a uma formação sobre vulvovaginites e infeções vulvovaginais, a um *workshop* de estomaterapia, a um seminário de oncologia sobre o cancro colorretal e a uma formação sobre produtos *Pfizer consumer Healthcare*.

Eu própria durante o meu estágio tive a oportunidade de fazer uma formação a toda a equipa sobre ostomia. Além de ter sido extremamente enriquecedor para mim, consegui relembrar conceitos e esclarecer algumas dúvidas aos meus colegas.

2.5. Enquadramento Legal

A Ordem dos Farmacêuticos, a Associação Nacional de Farmácias (ANF) e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - I.P. (INFARMED) são os órgãos que regulam a prática do

exercício da atividade farmacêutica, garantindo o acesso da população aos medicamentos, produtos e tecnologias de saúde com segurança, qualidade e eficácia asseguradas.

A Ordem dos Farmacêuticos é uma organização pública que tem como objetivo a autorregulação da profissão farmacêutica, luta pelos seus direitos, estabelece os deveres profissionais e éticos e, sempre que necessário, exerce ações disciplinares. É responsável por elaborar e implementar o código deontológico. O código deontológico estabelece um conjunto de leis, responsabilidades, direitos e deveres do farmacêutico.

O INFARMED é um organismo que pertence ao Ministério da Saúde. Tem a responsabilidade de intervir na avaliação, autorização, disciplina, e inspeção e controlo da produção, distribuição, comercialização e uso dos medicamentos e produtos de saúde, de forma a garantir a sua máxima qualidade, eficácia e segurança.

O Decreto-Lei n.º 307/2007 estabelece o Regime Jurídico das Farmácias de Oficina, sendo ao abrigo deste que regime que as farmácias exercem a sua atividade ⁴.

2.6. Sistema Informático

O sistema informático utilizado na Farmácia Diamantino é o Sifarma 2000[®], desenvolvido pela empresa Glintt. Este programa é um sistema inovador extremamente importante na realização de diversas atividades no dia-a-dia de uma farmácia comunitária. Permite realizar as tarefas diárias: gestão, receção e devolução de encomendas; inventário; gestão da faturação e do receituário; execução de vendas; e controlo dos prazos de validade e dos *stocks*. Além de todas estas funções, o programa auxilia o farmacêutico durante o atendimento, dado que fornece informação atualizada sobre o medicamento ou produto de saúde, nomeadamente: composição qualitativa e quantitativa, posologia, indicações farmacêuticas, reações adversas, contraindicações, precauções e possíveis interações. Autoriza a consulta da ficha de cada produto de modo a poder-se verificar os seus movimentos de entrada e saída, *stock* e preço.

O Sifarma 2000[®] permite ainda fazer um acompanhamento farmacoterapêutico do utente, pois permite que se crie uma ficha de acompanhamento onde se registam os dados pessoais, planos de participação, resultados de determinações de parâmetros bioquímicos, histórico da medicação dispensada e respetivas posologias. Também é possível adicionar avisos/informações relevantes sobre o utente. Eu tive a oportunidade de criar diversas fichas de acompanhamento.

3. Informação e Documentação Científica

O farmacêutico tem necessidade de se manter permanentemente atualizado sobre a sua realidade profissional. Deve por isso saber onde procurar a informação, interpretá-la e comunicá-la adequadamente ao utente. Só assim garante um bom atendimento e aconselhamento. No processo de cedência do medicamento o farmacêutico deve obrigatoriamente dispor de acesso físico ou eletrónico a indicações, contra-indicações, interações, posologia e precauções relacionados com o uso dos medicamentos ³.

A Farmácia Diamantino dispõe de um conjunto de documentos oficiais numa minibiblioteca. Segundo o artigo 37º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 agosto, o farmacêutico deve dispor obrigatoriamente de acesso à edição em papel ou em formato eletrónico da Farmacopeia Portuguesa, bem como outros documentos indicados pelo INFARMED, tais como: o Formulário Galénico Português, o Prontuário Terapêutico, o Guia dos Medicamentos Genéricos e o Sistema de Preços de Referência ⁴. Para além dos manuais de carácter obrigatório, existem disponíveis outros manuais, como: o Índice Nacional Terapêutico, o Manual de Boas Práticas de Farmácia Comunitária, o Prontuário Terapêutico Veterinário, um Manual de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica, um Dicionário Médico, entre outros.

4. Aprovisionamento e Armazenamento de Encomendas

O meu estágio curricular iniciou-se exatamente pelo aprovisionamento e armazenamento das encomendas. Ao desenvolver estas tarefas pude começar a associar o nome dos princípios ativos com os nomes comerciais. Ao mesmo tempo facilitou-me a familiarização com a localização dos medicamentos, assim como de outros produtos de saúde.

O aprovisionamento, o armazenamento e a gestão de *stocks* dos medicamentos e dos produtos de saúde são atividades de máxima importância no que diz respeito a um bom funcionamento da farmácia. Estas tarefas devem ser desempenhadas sempre com muita atenção e responsabilidade, dado que destas tarefas depende a satisfação das necessidades dos utentes, assim como o lucro e a rentabilidade da farmácia.

4.1. Gestão de *Stocks*

Uma gestão eficiente e responsável do *stock* permite evitar a rutura e o excesso, ambas situações desfavoráveis para o bom funcionamento da farmácia. O Sifarma 2000® ajuda a prevenir gastos desnecessários, visto que permite consultar a ficha do produto que dá acesso a informação sobre o histórico de compra e venda dos produtos, permitindo também definir o *stock* máximo e mínimo dos mesmos. Permite ainda fechar e abrir *stock* de qualquer produto a qualquer momento.

Para uma boa gestão é necessário entrar em linha de conta com fatores como: o perfil dos utentes, o perfil de rotatividade do produto, a localização da farmácia, a área disponível de armazenamento, a sazonalidade, as campanhas promocionais e possíveis bonificações.

4.2. Critérios de Seleção do Fornecedor

Os medicamentos e outros produtos existentes na farmácia podem ser adquiridos através de duas formas: diretamente aos laboratórios, por exemplo através de delegados comerciais; ou através de armazenistas ou distribuidores.

A grande vantagem da aquisição direta aos laboratórios é que ao adquirir-se uma grande quantidade de medicamentos ou produtos de saúde são permitidas margens mais rentáveis, possibilitando ainda ofertas que se traduzem em produtos bónus ou em descontos, ambas situações comerciais e financeiras favoráveis à farmácia. No entanto, aquando da realização da encomenda deve-se sempre ter em atenção a rotatividade dos produtos de modo a perceber se se justifica a compra em número avultado. Outras vantagens da compra direta a laboratórios são, por exemplo, a organização de ações de formação e a promoção de campanhas sazonais dos produtos, nomeadamente dermocosmética.

Apesar de todas estas vantagens, a maioria das encomendas são realizadas aos armazéns de distribuição por diversos motivos: flexibilidade e maior rapidez na entrega das encomendas devido a uma maior proximidade; possibilidade de adquirir menores quantidades; descontos económicos ou bonificações; e maior facilidade de devoluções.

A escolha do fornecedor é por isso de extrema importância, uma vez que assume um papel crucial na gestão económica da farmácia.

A Farmácia Diamantino tem como principais fornecedores de abastecimento diário a Udifar e a OCP Portugal, parceiros característicos do grupo *Holon*. Caso os produtos estejam esgotados nos fornecedores prioritários, a farmácia recorre eventualmente a outra distribuidora, a Plural.

4.3. Realização de Encomendas

Na Farmácia Diamantino as encomendas são realizadas através do programa Sifarma 2000®, no qual cada produto tem associado uma ficha onde se encontra diversa informação sobre o mesmo, como a designação, o código, o preço de custo e venda, e o fornecedor que lhe está associado. Também se podem definir, como mencionado anteriormente, os *stocks* mínimo e máximo. Quando o *stock* mínimo é atingido é gerada automaticamente pelo sistema uma proposta de encomenda que pode ser revista e alterada pela pessoa que está a fazer a encomenda. Neste caso na Farmácia Diamantino a pessoa responsável por efetuá-las é o Diretor Técnico.

As encomendas são transmitidas diretamente aos fornecedores, de acordo com um horário previamente estipulado. Nesta farmácia as encomendas são realizadas duas vezes por dia: uma à hora de almoço e outra ao fim do dia. Também se podem realizar encomendas por telefone ou na plataforma online, caso haja uma maior urgência para ter o produto na farmácia.

Quando formalizada e concluída a proposta de encomenda procede-se ao seu envio para o fornecedor.

4.4. Receção e Conferência de Encomendas

A distribuição dos diferentes armazenistas realiza-se duas vezes por dia. A primeira entrega do dia é de manhã, a partir das 7h30, e a segunda entrega realiza-se de tarde, entre as 16h30 e as 17h.

A receção da encomenda inicia-se com a entrega dos produtos por parte do motorista responsável, sendo necessário o nome de quem recebe a encomenda, uma assinatura eletrónica ou manual, e às vezes é preciso ainda carimbar, no caso de a assinatura ser feita manualmente. Aquando da entrega da encomenda devem ser verificados alguns requisitos, como por exemplo se a encomenda se destina efetivamente à Farmácia Diamantino, se os produtos enviados pelo fornecedor correspondem ao pedido que foi realizado, e se estes se encontram em ótimas condições.

As encomendas normalmente chegam acondicionadas em caixotes de plástico ou de papelão, seladas com fita plástica, e com a fatura/guia de remessa no seu interior ou no exterior (neste último caso adjacente à caixa, dentro de um envelope). As faturas/guias de remessa que acompanham as encomendas contêm informações que incluem: a identificação da farmácia, a identificação do fornecedor, a data de faturação, a designação dos produtos (código do produto, nome comercial, dosagem e tamanho da embalagem), a quantidade encomendada, a quantidade enviada, a existência de produtos bónus ou que tiveram desconto, o Preço de Venda ao Público (PVP), o preço de venda à farmácia, o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA), e o valor total da fatura com e sem IVA.

Os produtos com condições especiais de armazenamento, que são os que necessitam de refrigeração, devem ser os primeiros a ser armazenados. Estes caixotes trazem no seu interior uma caixa de esferovite com placas refrigeradas, de forma a mimetizar as condições ideais de armazenamento e a não comprometer a estabilidade dos produtos. À chegada é feito o registo da quantidade e validade dos produtos, para posteriormente confirmar com a fatura.

Após esta fase de entrega e de armazenamento dos produtos especiais, cabe à pessoa responsável dar entrada da encomenda, recorrendo ao sistema informático Sifarma 2000®. Seleciona-se o menu “receção de encomendas”, onde se encontra guardada a proposta de encomenda enviada ao fornecedor, e de seguida seleciona-se o fornecedor correspondente.

Após a escolha do fornecedor introduz-se o número da fatura/guia de remessa e digita-se o valor total da encomenda descrito no final da fatura. Procede-se depois à leitura ótica do código QR ou, quando este ainda não se encontra disponível na embalagem, do código de barras dos produtos. Eventualmente, quando nenhum destes é reconhecido, digita-se manualmente o código nacional do produto. Ao introduzir os produtos deve ser verificado: o estado de conservação das embalagens, os prazos de validade, as quantidades enviadas, a margem de comercialização, o PVP e se o valor total da fatura coincide com o debitado pelo fornecedor.

No caso, de se tratar de uma encomenda feita por telefone é necessário criá-la manualmente no separador “gestão de encomendas”, sendo depois rececionada da mesma forma que uma encomenda diária.

Relativamente ao prazo de validade, este só é alterado no Sifarma 2000® no caso de o *stock* ser igual a zero ou no caso de o prazo de validade do produto encomendado ser inferior ao do *stock* existente. No final da receção separa-se a fatura duplicada da original e apenas esta última é assinada, datada e arquivada numa gaveta com o nome do respetivo fornecedor para efeitos contabilísticos.

Os produtos em falta encomendados, mas não enviados nem faturados, podem ser retirados da encomenda automática e ser transferidos para outro distribuidor de forma a evitar a rutura de *stock*.

Quando um produto está em reserva, aparece uma informação na ficha do utente processada pelo sistema informático. Na Farmácia Diamantino o produto fica armazenado num local próprio, para evitar que seja vendido a outro utente que não o reservou.

No final, são impressas as etiquetas para os produtos que não têm o preço inscrito na cartonagem, e de seguida os produtos são etiquetados e finalmente arrumados no devido local de armazenamento.

No caso de a encomenda apresentar psicotrópicos e estupefacientes é necessário tomar algumas medidas especiais, dado que são produtos com uma regulamentação estreita. Dependendo do fornecedor, a sua receção ou é confirmada online, ou a fatura vem acompanhada por uma requisição de substâncias psicotrópicas e estupefacientes e apenas é requerido o duplicado, que é devidamente carimbado, assinado e datado pelo Diretor Técnico (ou pela Farmacêutica Substituta) é devolvido ao distribuidor mensalmente, de modo a comprovar a sua receção. O documento original é arquivado na farmácia numa pasta adequada e própria por um período mínimo de três anos.

Quanto à receção de matérias-primas de utilização no laboratório, é necessário verificar se vêm acompanhadas do respetivo Boletim de Análise e da ficha de segurança, verificar ainda se corresponde ao lote enviado, e se está em conformidade com a Farmacopeia Portuguesa.

No meu estágio tive a oportunidade de rececionar várias vezes as encomendas.

4.5. Armazenamento

Depois de rececionar todos os produtos e de estes já se encontrarem no *stock* informático da farmácia procede-se ao armazenamento no devido local, em condições controladas de temperatura e humidade de modo assegurar a máxima estabilidade e conservação dos produtos. O armazenamento correto facilita a gestão de *stocks* e garante a qualidade do produto dispensado.

Na Farmácia Diamantino a grande maioria dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) são armazenados dentro do *robot*, fora do alcance dos utentes em geral e sob condições de temperatura e humidade controladas através de um termohigrómetro. O produto é introduzido no *robot* através da leitura do código de barras, ou quando o leitor não consegue ler este código, é introduzido manualmente. Após a leitura do código o sistema pede ao utilizador a introdução e confirmação do prazo de validade. Este passo é de extrema importância dado que assim o sistema irá numa fase posterior de dispensa ceder primeiro o medicamento que apresentar uma validade mais curta. Confirmada a validade, a embalagem do medicamento é colocada no tapete rolante de entrada, onde são medidas as suas dimensões através de sensores de infravermelho, e depois é devidamente arrumada pelo braço robotizado. As embalagens são distribuídas de forma aparentemente aleatória para o olho humano, mas seguindo uma lógica de economia de espaço.

Este equipamento apresenta vantagens, tais como: a maximização do espaço de armazenamento; a minimização dos erros de armazenamento e de dispensa; o controlo dos *stocks* e prazos de validade; e promove uma maior disponibilidade para o atendimento personalizado. No entanto, disponibiliza apenas um medicamento de cada vez e, embora muito menor, a probabilidade de erro continua a existir.

Os medicamentos termolábeis (insulinas, vacinas e alguns colírios) são armazenados no frigorífico, que se encontra a temperatura controlada entre os 2 °C e os 8 °C.

Todos os medicamentos que apresentam um tamanho grande, sejam demasiado pesados ou volumosos, tenham embalagens não retangulares ou com topos não opacos, e produtos de saúde, injetáveis e ampolas não são armazenados no *robot*, sendo em vez disso armazenados num armário que apresenta gavetas deslizantes, devidamente identificadas e numeradas. A arrumação dos produtos de saúde segue o princípio FEFO (“*first expired, first out*”) de modo a que o produto que tenha menor validade seja o primeiro a ser escoado.

Os MNSRM são arrumados nos lineares à vista dos utentes, e seguem também o princípio FEFO de arrumação.

Os produtos que não apresentam prazo de validade, como por exemplo os dispositivos médicos, seguem o conceito FIFO, (“*first in, first out*”).

Todos os produtos podem ser localizados na farmácia através da sua ficha de produto no Sifarma 2000®, apresentando na secção de localização a prateleira específica onde se encontram localizados, facilitando não só a sua arrumação como também a sua posterior localização.

Uma tarefa que realizei foi verificar, e alterar se necessário, a localização de todos os produtos expostos nos lineares, na zona de atendimento, de modo que todos ficassem no linear associado à sua ficha de produto. Analisei também a validade e a quantidade física. Ao longo deste processo identifiquei alguns produtos cujo *stock* físico não coincidia com o *stock* informático, informando os meus colegas para a sua correção. Desta forma, desempenhei uma função útil para melhorar organização da farmácia.

4.6. Controlo dos Prazos de Validade

O prazo de validade de um medicamento é definido como o período de tempo durante o qual as características físicas, químicas, microbiológicas, galénicas, terapêuticas e toxicológicas não se alteram, ou se mantêm estáveis dentro de certos limites aceitáveis e definidos.

Numa farmácia o controlo eficiente e rigoroso do prazo de validade é um procedimento de extrema importância, dado que só deste modo se assegura uma máxima segurança e eficácia dos medicamentos ou produtos de saúde dispensados aos utentes.

Na Farmácia Diamantino, é retirada mensalmente uma listagem dos medicamentos e produtos de saúde, através do programa informático, na qual constam todos os produtos cujo prazo de validade é inferior a seis meses. Todos os MNSRM são retirados quer do *robot* quer dos lineares onde se encontram armazenados e são colocados numa zona fora do acesso do utente, mas à vista dos funcionários da farmácia, com o intuito de chamar atenção para o seu escoamento. Quando os produtos de saúde e medicamentos (sujeitos e não sujeitos a receita médica), apesar de se encontrarem nesta zona estratégica, não são escoados, e apresentem uma validade que expira em dois meses, procede-se ao seu envio, juntamente com uma nota de devolução, ao fornecedor, que emite uma nota de crédito ou procede à troca dos mesmos.

Quando os produtos são retirados do mercado ou o código nacional do produto é alterado é necessário aceder à ficha do produto e colocar o *stock* máximo e mínimo a zero para que o sistema informático não o coloque como proposta de encomenda. O mesmo sucede quando são emitidas circulares de recolha por parte do INFARMED ou por parte do titular da Autorização de Introdução no Mercado em relação algum medicamento, ou apenas em relação a um determinado lote. Nestas situações deve-se proceder imediatamente à verificação da sua existência na farmácia e se de facto existir deve proceder-se à devolução, de modo a evitar a sua dispensa.

4.7. Gestão de Devoluções

Existem várias situações em que é necessário proceder a uma devolução ao fornecedor. Entre elas encontram-se: trocas de produtos, prazo de validade curto ou retirada do produto do mercado mediante circular do INFARMED, receção de um produto danificado, preço de fatura errado, receção de um produto não pedido, entre outras.

Quando se verificam estas situações é emitida uma nota de devolução em triplicado, onde aparece identificado o produto e o motivo de devolução, assim como a quantidade, a identificação da farmácia, o número da nota de devolução e o fornecedor. Esta nota de devolução é criada no Sifarma 2000® na secção “Gestão de Devoluções”. Uma cópia fica arquivada na farmácia, até à chegada da nota de crédito e as restantes são enviadas ao fornecedor. Estas devem estar carimbadas e devidamente assinadas. Quando aceite pelo fornecedor a devolução acaba por ser regularizada através de uma nota de crédito ou pela troca por um produto igual. As devoluções de estupefacientes e psicotrópicos são enviadas e rececionadas separadamente dos outros produtos.

Se a devolução não for aceite o valor do produto entra para as “quebras” da contabilidade anual da farmácia.

5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O farmacêutico é um profissional de saúde dotado de conhecimentos técnicos e científicos na manipulação e utilização do medicamento. Tem que ter a capacidade de avaliar e identificar efeitos adversos provocados pelos medicamentos, de modo assegurar uma máxima segurança e a promover o bem-estar do doente. Todos os profissionais de saúde têm a responsabilidade de promover uma utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos.

O farmacêutico é, em muitas situações, o primeiro profissional de saúde a quem as pessoas recorrem para pedir aconselhamento na área da saúde, uma vez que a farmácia se encontra facilmente acessível à comunidade e os profissionais transmitem a confiança e a segurança necessária ao utente.

Segundo o artigo 1º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos “O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a pessoa do doente”, ou seja, qualquer atividade farmacêutica desempenhada deve estar centrada no doente. Esta é uma máxima que se evidencia com algum destaque nas farmácias do grupo *Holon*, em geral, e em particular na Farmácia Diamantino ⁷.

Segundo o artigo 10º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos “A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou

comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança”. “No exercício da sua profissão, o farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que nela se encerra, o dever ético de a exercer com a maior diligência, zelo e competência e deve contribuir para a realização dos objetivos da política de saúde”⁷.

O farmacêutico constitui o elo de ligação entre o médico e o utente na dispensa de medicamentos prescritos, e é responsável pelo aconselhamento farmacoterapêutico. Para isso a comunicação com o utente e a forma como lhe são prestados os serviços é fulcral. Sendo assim, a postura e linguagem deve ser clara, compreensível e adaptada a cada utente, tendo em conta a idade ou nível sociocultural.

Durante o atendimento, o farmacêutico deve questionar sempre o utente, mesmo no caso de terapias crónicas, acerca da utilidade do medicamento, da via e modo de administração, da posologia e da duração da terapêutica. As informações fornecidas servem para o farmacêutico ter a certeza de que o utente cumpre o regime posológico e permite averiguar se existem dúvidas relacionadas com o medicamento. Se existirem o farmacêutico deve esclarecê-las e certificar-se de que o utente compreendeu toda a informação transmitida. Mesmo antes de encerrar o atendimento deve-se ainda alertar o utente para possíveis interações, contraindicações ou efeitos secundários dos medicamentos e salvaguardar as condições ideais de armazenamento no domicílio.

Durante o meu estágio tentei aplicar sempre estes princípios de modo a proporcionar o melhor atendimento possível ao utente. Por exemplo, no caso da dispensa de comprimidos de ácido alendrónico recomendei ao utente que permanecesse na vertical pelo menos meia hora após a toma; no caso ainda da dispensa de preparações extemporâneas de suspensões orais de amoxicilina com ácido clavulânico recomendei à pessoa que agitasse o frasco antes de o usar e que o guardasse no frigorífico; no caso dos anti-inflamatórios não esteroides, como o ibuprofeno ou o diclofenac, recomendei que a toma fosse realizada sempre após uma refeição, uma vez que, ao serem inibidores não seletivos da ciclo-oxigenase, podiam provocar um efeito irritativo da mucosa gástrica.

A interação farmacêutico-utente é zelada por um compromisso de sigilo profissional a que o farmacêutico está obrigado a manter, segundo o artigo 30º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos⁷.

5.1. Farmacovigilância

A farmacovigilância é uma atividade de Saúde Pública e visa melhorar a segurança dos medicamentos após a sua comercialização. Pode ser definida como um conjunto de atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis ou qualquer outro problema de segurança relacionado com os medicamentos, sempre com o intuito de minimizar possíveis complicações⁸.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância surgiu em Portugal em 1992. Atualmente é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, que é a entidade reguladora, e por sete Unidades Regionais de Farmacovigilância, localizadas ao longo de todo o país, nomeadamente: Guimarães, Porto, Coimbra, Covilhã, Lisboa, Algarve e Açores. Cada unidade promove ações de formação junto dos notificadores e receciona e avalia as notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) ocorridas nas áreas geográficas que são da sua responsabilidade ⁹.

Os farmacêuticos, assim como os restantes profissionais de saúde, o próprio utente ou mesmo um cuidador e/ou familiar podem e devem notificar qualquer suspeita de reação adversa. Entende-se por reação adversa a um medicamento “qualquer efeito indesejável ou resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos, na sua dose habitualmente utilizada” ⁹. É extremamente importante notificar estas reações adversas, dado que algumas delas podem surgir tardiamente e sendo raras, podem não ser identificadas durante a fase de desenvolvimento do medicamento (ensaios clínicos), sendo apenas manifestadas após a sua comercialização. A notificação é importante dado que permite tornar os medicamentos mais seguros, permite prevenir efeitos nocivos noutros doentes, melhora a segurança na prescrição e uso do medicamento, protege os doentes e a saúde pública e promove o aumento do conhecimento sobre os medicamentos.

Após a identificação de uma reação adversa que possa ser atribuída a um medicamento o farmacêutico deve prosseguir para a notificação no Portal RAM no *site* do INFARMED, preenchendo um formulário. No formulário devem ser preenchidas informações como: sinais e sintomas, duração, gravidade e evolução, relação entre a administração do medicamento e a manifestação dos sinais e sintomas, nome e lote do medicamento suspeito, data de início e de suspensão da terapêutica, via de administração, indicação terapêutica, e ainda todos os medicamentos (inclusive MNSRM) que estejam a ser utilizados concomitantemente.

As notificações podem ser comunicadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância diretamente no Portal RAM, preenchendo o formulário de notificação para profissional de saúde ou para utente, disponíveis no *site* do INFARMED, ou através de qualquer Unidade Regional de Farmacovigilância via *e-mail*, correio ou mesmo por telefone.

5.2. VALORMED

A VALORMED consiste num sistema de gestão de resíduos de embalagens e de medicamentos fora de prazo de validade. Foi criada para responder ao desafio inadiável de implementar um sistema autónomo para a recolha e tratamento dos resíduos de medicamentos, conduzindo a um processo de recolha e tratamento mais seguro.

A VALORMED foi criada em 1999 com a finalidade de proteger o meio ambiente através do correto tratamento dos resíduos de embalagens vazias e de medicamentos fora de uso. Resultou

da sociedade de alguns organismos, tais como a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica, a ANF e a Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos. É licenciada pelos Ministérios do Ambiente e da Economia para a gestão do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamentos ¹⁰.

No contentor da VALORMED podem ser depositadas embalagens, materiais e acessórios: cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, blisters, ampolas, bisnagas, colheres, copos, seringas doseadoras, conta gotas, cânulas, entre outras. Não se deve depositar: agulhas ou seringas, termómetros, aparelhos elétricos ou eletrónicos, gazes e material cirúrgico, produtos químicos, fraldas e radiografias.

A recolha das embalagens vazias e medicamentos fora de uso tem como objetivo principal a reciclagem dos materiais de acondicionamento (papel, cartão, plástico, vidro), destinando-se posteriormente à incineração dos mesmos. Deste modo, a VALORMED ajuda a preservar o ambiente e a cuidar da saúde ambiental de todos nós.

A Farmácia Diamantino disponibiliza aos seus utentes na área de atendimento, numa zona bem visível e de fácil acesso, um contentor da VALORMED. Quando este atinge a capacidade máxima é selado e substituído por um novo. Ao retirar-se o contentor cheio é lido o código de barras que se encontra na cartonagem e é selecionado o fornecedor responsável pela sua recolha, neste caso a OCP, sendo posteriormente assinado pelo farmacêutico que o selou.

O farmacêutico como profissional de saúde tem o papel importante de sensibilizar e incentivar a comunidade a aderir à entrega de medicamentos ou produtos de saúde fora de prazo de validade.

Na Farmácia Diamantino existe uma adesão muito boa por parte dos utentes a esta iniciativa.

Durante o meu estágio procedi diversas vezes à selagem dos contentores e assisti também algumas vezes à recolha por parte da OCP Portugal.

6. Dispensa de Medicamentos

Medicamento é definido como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” segundo o artigo 3º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto ¹¹.

No atendimento ao público a dispensa de medicamentos surge como a atividade mais evidente do farmacêutico numa farmácia comunitária. A dispensa de medicamentos deve ser encarada como um ato de máxima responsabilidade dado que o farmacêutico será o último profissional

de saúde a comunicar com o utente antes de este iniciar a terapêutica medicamentosa. Posto isto, é fulcral que o farmacêutico disponibilize de forma correta, coerente e simplificada toda informação necessária para o uso correto do medicamento, devendo mostrar-se recetivo ao esclarecimento de qualquer dúvida que exista. Mesmo antes da dispensa dos medicamentos o farmacêutico é responsável por avaliar toda medicação que vai ser cedida com o intuito de identificar possíveis problemas relacionados com os medicamentos e evitar possíveis resultados negativos associados à medicação.

A prescrição e a dispensa de medicamentos encontram-se reguladas pela Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, sendo posteriormente alterada pela Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro ^{12,13}.

Segundo o artigo 113º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, a dispensa de medicamentos ao público pode ser classificada em MSRM e em MNSRM ¹¹. Os MSRM podem ainda ser subdivididos em medicamentos de receita renovável, especial ou restrita. O artigo 115º do Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 setembro, aditou uma nova categoria de medicamentos - os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia ¹⁴. Estes, tal como o nome indica, podem ser dispensados sem prescrição médica, contudo a sua dispensa exige a presença de um farmacêutico. A lista de medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia, bem como os respetivos protocolos de dispensa, podem ser encontrados no *site* do INFARMED.

6.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Os medicamentos são considerados sujeitos a receita médica sempre que cumpram uma das seguintes condições:

- “Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja, atividade ou reações adversas seja, indispensável aprofundar;
- Destinem-se a ser administrados por via parentérica” ¹¹.

Na Farmácia Diamantino os MSRM maioritariamente dispensados são medicamentos genéricos e pertencem às classes terapêuticas dos anti-hipertensores, antilipídicos e antidiabéticos orais.

6.1.1. Prescrição Médica e Validação

Segundo o artigo 8º da Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, a prescrição de medicamentos deve ser sempre realizada de forma eletrónica, podendo apenas em casos excecionais ser feita por via manual ¹².

Existem duas formas de prescrição eletrónica. A prescrição eletrónica desmaterializada (sem papel), que é acessível e interpretável apenas por equipamentos eletrónicos. E a prescrição eletrónica materializada, ou seja, a prescrição que surge em papel ¹².

No caso de a prescrição ser feita por via manual são admitidas as seguintes possibilidades de justificação:

- Falência do sistema informático;
- Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem Profissional;
- Prescrição ao domicílio;
- Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês ¹².

Sempre que o utente surja com uma receita manual ou materializada os medicamentos são levantados dessa prescrição de uma só vez. Não podem ser prescritos mais que quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos na mesma prescrição e não mais do que duas embalagens por medicamento, não ultrapassando as quatro embalagens no total.

A receita deve ser validada pelo farmacêutico mesmo antes da cedência da medicação através da verificação de alguns parâmetros que devem estar presentes, tais como:

- Número da receita;
- Local de prescrição ou respetivo código;
- Identificação do médico prescriptor, incluindo o número de cédula profissional e, se for o caso, a especialidade;
- Nome e número de utente;
- Entidade financeira responsável, número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país, quando aplicável;

- Sempre que a prescrição se destine a um pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação, deve constar na receita a letra “R” junto dos dados do utente. Caso a prescrição se destine a um utente abrangido por um regime especial de comparticipação de medicamentos em função da patologia, deve constar na receita a letra “O” junto dos dados do utente, sendo ainda obrigatório, no campo da receita relativo à designação do medicamento, a menção ao despacho que consagra o respetivo regime ¹².

Se a prescrição for materializada a validade da receita depende ainda da inclusão de alguns parâmetros como:

- Denominação comum internacional da substância ativa;
- Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;
- Se aplicável, denominação comercial do medicamento;
- Código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos ou outro código oficial identificador do produto, se aplicável;
- Data de prescrição;
- Assinatura autógrafa do prescriptor ¹².

A data de prescrição permite inferir a validade da receita, sendo que no caso das receitas materializadas e manuais a validade é de 30 dias. No caso das receitas renováveis ou linhas de prescrição de um medicamento de tratamento prolongado a validade poderá ir até os seis meses.

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

- Se aplicável, vinheta identificativa do local de prescrição;
- Vinheta identificativa do médico prescriptor;
- Identificação da especialidade médica, se aplicável, e contacto telefónico do prescriptor;
- Identificação da exceção que conduziu à prescrição por via manual ¹².

A receita manual não pode conter rasuras, caligrafias diferentes ou cores de caneta diferentes. Se eventualmente existirem rasuras, o médico tem de rubricar de modo a validar a receita.

Sempre que surgem dúvidas relativamente às prescrições, o farmacêutico pode numa primeira análise tentar discuti-las com os colegas e, em última instância, pode contactar o médico prescriptor via telefone.

De salientar que quando o médico não especifica o tamanho da embalagem ou não designa claramente a dosagem deve dispensar-se a embalagem mais pequena e a menor dosagem que está a ser comercializada.

6.2. Dispensa de medicamentos

Segundo o artigo 17º da Portaria n.º 224/2015, de 27 julho, depois de realizada a validação das receitas o farmacêutico deve informar o utente acerca do preço mais baixo do medicamento prescrito, devendo a farmácia possuir no seu *stock* pelo menos três medicamentos com a mesma substância, dosagem e forma farmacêutica de entre os cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo. Deve-se dispensar o medicamento mais barato exceto se for outra a opção do doente ¹².

Na Farmácia Diamantino, como a maioria dos clientes são habituais, o programa permite, através da ficha de acompanhamento, ver qual a medicação que o utente costuma levar habitualmente, no entanto é sempre confirmada toda a medicação com o utente e respeitado o seu direito de opção.

6.2.1. Processamento Informático da Receita Médica

Na dispensa de medicamentos é essencial avaliar se a receita é válida ou não antes de ser cedida a medicação prescrita. Para que este processo seja efetuado com segurança e confiança é necessário conhecer a regulamentação que está associada à prescrição e dispensa de medicação, assim como dominar toda a informação contida na receita.

As receitas são prescritas por denominação comum internacional e são representadas por um código nacional para a prescrição eletrónica de medicamentos que engloba todos os medicamentos do mesmo grupo homogéneo que podem ser dispensados ao utente.

No caso das receitas eletrónicas desmaterializadas a dispensa da medicação apenas pode ser efetuada após indicação, pelo utente, do respetivo número da receita, código de acesso e de dispensa. Caso seja exercido o direito de opção relativo a algum medicamento de alguma linha de prescrição cujo PVP seja superior ao quinto mais barato deve ser ainda indicado o respetivo código de opção. O utente apresenta nestas situações uma mensagem de texto no telemóvel e os códigos têm de ser digitados manualmente. Nas receitas eletrónicas o doente pode adquirir os medicamentos ou os produtos prescritos em diferentes linhas de prescrição, em farmácias diferentes, e em momentos diferentes.

No caso de receitas manuais ou em situações em que o processamento da receita deva ser efetuado manualmente, começa-se com a leitura ótica do número da receita, local de prescrição e código do médico prescriptor, introdução do código informático referente ao plano

da entidade que comparticipa, seguindo-se a escrita manual de todos os medicamentos, incluindo dosagens e tamanho das embalagens. Mesmo antes de terminar o atendimento são impressos no verso da receita de modo informático alguns elementos como:

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

Posto isto, o utente deve assinar, como forma de confirmar que lhe foram dispensados os medicamentos, e o profissional de saúde deve assinar, datar e carimbar.

Aquando da dispensa, o farmacêutico deve fornecer toda a informação verbal e escrita de modo a proporcionar um uso correto da medicação. Na Farmácia Diamantino, além de ser facultada toda essa informação verbalmente, imprimem-se e colocam-se sempre etiquetas autocolantes, onde consta o nome e contacto telefónico da farmácia, data de dispensa, nome do medicamento, posologia indicada, e outras informações pertinentes. Caso o utente tenha ficha de acompanhamento, na etiqueta consta também o nome do utente. Podem ser utilizados também pictogramas caso os utentes não saibam ler.

6.2.2. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes

Os medicamentos que contemplem substâncias consideradas como estupefacientes e psicotrópicos encontram-se sujeitas a um controlo mais rigoroso. Isto é devido à ação destas substâncias ao nível do sistema nervoso central e ao facto de poderem atuar como depressores ou estimulantes, conduzindo rapidamente a dependência física/psíquica, tolerância e sintomas de privação.

Estes medicamentos estão sujeitos a receita médica especial de acordo com o artigo 117º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, sendo que devem ser prescritos isoladamente, ou seja, separados dos restantes medicamentos, no caso de uma receita materializada ou manual¹¹.

Os medicamentos que contêm substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicos, encontram-se contidos nas tabelas I e II do Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro, cuja última

alteração foi realizada pela Lei n.º 8/2019, de 1 de fevereiro ou qualquer substância referida na alínea 1 do artigo 86º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro ¹⁵⁻¹⁷.

Aquando da dispensa, o sistema informático Sifarma 2000® identifica os produtos considerados psicotrópicos ou estupefacientes e obriga ao preenchimento eletrónico de um formulário onde constam algumas informações.

O farmacêutico deve registar informaticamente (segundo o artigo 19º da portaria n.º 224/2015, de 27 de julho): “a identidade do utente ou do seu representante, nomeadamente o nome, a data de nascimento, e o número e a data de validade do bilhete de identidade ou da carta de condução número do cartão de cidadão, ou ainda, no caso de estrangeiros, do passaporte; a identificação da prescrição através do número de prescrição; a identificação da farmácia, nomeadamente o nome e número de conferência de faturas; e a identificação do medicamento, nomeadamente o número de registo, a quantidade dispensada e a data de dispensa” ¹².

Depois de todos os campos devidamente preenchidos, a venda é terminada e é-lhe atribuída, informaticamente, um número sequencial de registo. Para além do recibo de compra é impresso um recibo comprovativo da venda do psicotrópico ou estupefaciente, ficando arquivado na farmácia.

O registo de movimentos destas substâncias deve ser enviado mensalmente pela farmácia ao INFARMED. No caso destas substâncias terem sido prescritas por receita manual, as farmácias devem enviar ao INFARMED a fotocópia ou digitalização da receita até ao dia 8 de cada mês.

6.2.3. Regime de Participações

No que diz respeito a medicamentos participados, o custo para o utente corresponde à diferença entre o PVP e o valor da participação, suportado pelo organismo de participação, que posteriormente reembolsa a farmácia.

Existem diversos regimes de participação e estes permitem ao utente pagar menos por um determinado medicamento, desde que estejam devidamente identificados na receita médica. Sendo assim é de extrema importância que o farmacêutico saiba identificá-los e inseri-los corretamente no sistema informático, de modo a que não só o utente pague uma pequena percentagem, como também para que o restante valor seja restituído à farmácia pela entidade que participa.

Para além do Serviço Nacional de Saúde, que abrange todos os cidadãos portugueses, existem outros organismos que estabelecem regimes de participação especiais, que podem ser complementares à participação do Serviço Nacional de Saúde, como é o caso de: bancários, trabalhadores das Energias de Portugal, trabalhadores dos Correios de Portugal, entre muitos outros.

Os beneficiários destes subsistemas possuem um cartão que devem apresentar obrigatoriamente, e no caso das receitas manuais deve ser tirada uma fotocópia da receita onde também é impresso o documento de faturação. A receita original é enviada para o Serviço Nacional de Saúde e a cópia é enviada para a entidade complementar de participação.

No caso das doenças crónicas (Paramiloidose, Lúpus, Hemofilia, entre outras) existe uma participação especial nos medicamentos, sempre que venha devidamente mencionada a portaria/despacho correspondente à devida doença.

6.3. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica e Automedicação

Segundo o artigo 115º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro, os MNSRM são aqueles que o utente pode adquirir sem necessidade de apresentar uma prescrição médica ^{11,14}. Por norma estes medicamentos são aconselhados pelo farmacêutico. Deve ser tida em conta a seleção do princípio ativo, dose, frequência de administração, duração do tratamento e forma farmacêutica. Esta seleção dependerá da situação fisiológica do doente, alergias medicamentosas, problemas de saúde já diagnosticados e medicamentos que o utente esteja a tomar ^{3,11}.

O Grupo *Holon* disponibiliza diversos protocolos de intervenção farmacêutica que estabelecem medidas não farmacológicas e preventivas, de aconselhamento e de encaminhamento médico para diversos problemas de saúde, nomeadamente para constipação, insónias, distúrbios ao nível do trato gastrointestinal, entre muitos outros. Antes de iniciar o atendimento ao balcão li e esclareci todas as dúvidas em relação aos mesmos.

Na Farmácia Diamantino, durante a fase inicial do meu estágio, os MNSRM mais dispensados foram essencialmente antigripais, xaropes para a tosse, descongestionantes nasais, analgésicos, anti-inflamatórios, laxantes, antidiarreicos e colírios oftálmicos lubrificantes. No decorrer do estágio a procura de anti-histamínicos/antialérgicos aumentou exponencialmente.

Segundo o Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, a automedicação é definida como “a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde ¹⁸”.

Na aquisição de MNSRM o utente beneficia na medida em que há a possibilidade do acesso ao medicamento de forma mais rápida. No entanto a automedicação também pode ser desvantajosa, dado que pode mascarar sintomas de patologias graves, atrasar o diagnóstico e/ou tratamento e, em algumas situações, pode mesmo potenciar interações medicamentosas. A fim de evitar estas situações o farmacêutico enquanto profissional de saúde qualificado deve estar apto para distinguir entre casos ligeiros e situações em que deve referenciar para o médico.

O farmacêutico deve estar alerta e reunir o máximo de informação possível ao inquirir o utente sobre os sinais e sintomas e a sua duração, se já fez ou está a fazer alguma medida terapêutica, se sofre de alguma doença crónica e se habitualmente faz algum tipo de medicação.

7. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde

Além de medicamentos de uso humano, a farmácia coloca ainda ao dispor dos utentes uma vasta gama de outros produtos de saúde. Segundo o artigo 33º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias podem dispensar ⁶:

- “Medicamentos e produtos veterinários;
- Medicamentos e produtos homeopáticos;
- Produtos naturais;
- Dispositivos médicos;
- Suplementos alimentares e produtos de alimentação especial;
- Produtos fitofarmacêuticos;
- Produtos cosméticos e de higiene corporal;
- Artigos de puericultura;
- Produtos de conforto”.

7.1. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário

Os medicamentos de uso veterinário são regulados pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (ao contrário dos medicamentos de uso humano, cuja entidade reguladora é o INFARMED).

Segundo o Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho, alterado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, o medicamento veterinário é definido como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”^{19,20}.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de constatar que os produtos mais solicitados pelos utentes na Farmácia Diamantino são os desparasitantes internos (ex: Strongid®), externos (ex:

Advantix® e Frontline®) e as pílulas anticoncepcionais orais para gatas e cadelas (ex: Megecat® e Pilusoft®).

A Farmácia Diamantino dispõe de uma grande variedade de medicamentos e produtos de uso veterinário. Apresenta uma parceria com a Globalvet, que proporciona apoio regular à farmácia através do serviço ESPAÇO ANIMAL. Permite 24h de assistência via telefónica com um médico veterinário para esclarecimento de dúvidas no aconselhamento ao utente, e fornece formação regular à equipa da farmácia.

7.2. Medicamentos e Produtos Homeopáticos

Os medicamentos e os produtos homeopáticos são obtidos “a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, na farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado Membro, e que pode conter vários princípios”²¹.

A homeopatia é uma forma de terapia alternativa que tem por base três princípios fundamentais:²²:

1. *Princípio da similitude*: um medicamento provoca num indivíduo saudável sintomas idênticos àqueles que curaria num indivíduo doente (“semelhante cura semelhante”);
2. *Princípio da infinitesimalidade*: o medicamento é utilizado em doses infinitesimais (extremamente diluído);
3. *Princípio da globalidade*: a homeopatia estuda o ser no seu conjunto, baseando-se na ideia de que o organismo humano é formado por compartimentos, mas que estes são interdependentes.

Na Farmácia Diamantino a procura de medicamentos homeopáticos era muito reduzida. Não é uma área de destaque na farmácia, pelo que apenas eram encomendados medicamentos homeopáticos a pedido dos utentes.

7.3. Dispositivos Médicos

Segundo o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, um dispositivo médico é considerado “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua

função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Controlo da concepção ²³.”

Crítérios como os potenciais riscos inerentes à utilização do dispositivo, os possíveis incidentes relacionados com as suas características e/ou funcionamento, a invasibilidade e a duração do contacto do dispositivo com o corpo humano, e a anatomia afetada pelo uso do dispositivo permitem classificá-lo em 4 classes:

- Classe I - dispositivos de baixo risco (ex: colares cervicais, meias de compressão, pulsos elásticos, canadianas, algodão hidrófilo);
- Classe IIa - dispositivos de médio baixo risco (ex: compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas, lancetas, termómetros);
- Classe IIb - dispositivos de alto médio risco (ex: canetas de insulina, diafragmas, preservativo masculino);
- Classe III - dispositivos de alto risco (ex: pensos com medicamento, preservativos com espermicida) ²³.

Na Farmácia Diamantino existem inúmeros dispositivos médicos, e durante o meu estágio os que mais dispensei foram: material de penso, termómetros, testes de gravidez, luvas, seringas e preservativos.

7.4. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial

Os produtos dietéticos, destinados a fins medicinais específicos, são definidos como “uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos” ²⁴.

Estes alimentos dietéticos estão destinados para fins medicinais específicos sob indicação médica, tais como situações de doença do trato gastrointestinal, de doença oncológica, geriatria, entre outros.

Na Farmácia Diamantino existem alguns destes produtos, como por exemplo: da linha da Nestlé Health Science®, orientados para alimentação na geriatria a marca Meritene®; na disfagia Resource ABA®; para fortalecer os músculos, ossos e articulações, fornecer força, ajudar na mobilidade e flexibilidade Meritene® Mobilis e em situações de falta de apetite, cansaço, fraqueza ou perda de peso involuntária Resource® e Meritene®.

7.5. Produtos Dietéticos Infantis

O leite materno deve ser a prioridade na escolha do leite do bebê, devido aos inúmeros benefícios associados à amamentação. No entanto, quando por diversas circunstâncias esta não é uma opção viável, existem algumas alternativas disponíveis.

Na Farmácia Diamantino existem diversos produtos dietéticos infantis. O leite deve ser escolhido de acordo com a idade do bebê (dos 0 aos 6 meses, dos 6 meses a 1 ano, e de 1 a 3 anos). Estão disponíveis leites para lactentes, leites de transição, leites de crescimento e fórmulas especiais sem lactose. Além destes existem ainda leites anti-regurgitantes (AR) e hipoalergénicos (HA) e outros destinados a corrigir disfunções, como por exemplo para a obstipação ligeira (Confort).

Os leites que vão surgindo no mercado estão cada vez mais adaptados para satisfazer as necessidades do bebê em termos qualitativos e quantitativos, com formulações de proteínas de alta qualidade parcialmente hidrolisadas.

A alimentação sólida pode começar a ser introduzida a partir dos 4 meses, de modo a assegurar que o bebê recebe todos os nutrientes essenciais nesta fase de crescimento. Para tal existem farinhas infantis que podem ser lácteas ou não lácteas, preparadas com água ou leite. Além das farinhas existem também disponíveis boiões de frutas.

7.6. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais

Os produtos fitoterápicos são baseados na ação natural das plantas e têm diversas indicações: distúrbios gastrointestinais, fadiga física e mental, problemas digestivos, emagrecimento, entre outros.

Os suplementos alimentares são definidos segundo o Artigo 3º do Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas,

comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”²⁵.

Os suplementos alimentares são regulados pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária e não pelo INFARMED, conforme consta na alínea c) do anterior Decreto-Lei alterado pelo Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho²⁶.

Na Farmácia Diamantino existe uma grande diversidade de suplementos alimentares.

7.7. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene

De acordo com o Artigo 2º do Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro, o produto cosmético encontra-se definido como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”^{27,28}.

Os produtos cosméticos são regulados e supervisionados pelo INFARMED, no entanto os fabricantes de cada linha é que são as entidades responsáveis pela segurança, controlo, cumprimento da legislação aplicável e lançamento do produto no mercado.

A Farmácia Diamantino apresenta ao dispor dos utentes diversos produtos de variadíssimas marcas. Devido aos inúmeros produtos existentes no mercado é de extrema importância que os profissionais se mantenham constantemente atualizados sobre os produtos disponíveis, de modo a poderem proporcionar aos utentes um aconselhamento excelente e um esclarecimento de dúvidas adequado. De modo a facilitar este processo, existem várias formações dadas pelas conselheiras de dermocosmética ou pela farmacêutica responsável por dar as formações das várias gamas.

Durante o meu estágio apercebi-me que as linhas mais procuradas eram Avène®, Caudalíe® e Lierac®, com destaque para os cremes faciais e protetores solares.

8. Serviços

Na Farmácia Diamantino os serviços prestados dividem-se em serviços farmacêuticos, prestados por um farmacêutico, e não farmacêuticos, prestados por outro profissional. Estes serviços podem ser: PIM, serviço de seguimento farmacoterapêutico, serviço *checksáude*, serviço de

podologia, serviço do pé diabético, serviço de nutrição, serviço de dermofarmácia, e administração de vacinas e injetáveis. Todos eles estão desenvolvidos estrategicamente para prevenir e solucionar problemas. Sempre que possível, o utente deve assinar um documento de consentimento informado antes da consulta.

8.1. Serviço de Seguimento Farmacoterapêutico

A utilização de uma terapia medicamentosa tem como objetivo conseguir alcançar uma melhoria na qualidade de vida dos doentes, através da cura da doença ou, quando isto não é possível, minimizando as consequências e os sintomas. O número de medicamentos no mercado tem aumentado, tendo estes uma qualidade, eficácia e segurança superior ao passado, no entanto nem sempre a sua utilização tem resultados positivos, pois a farmacoterapia pode falhar, por falta de segurança e/ou eficácia, não sendo benéfica a sua utilização nestes casos.

Uma estratégia para contornar estas falhas na terapêutica é recorrer a um plano de acompanhamento farmacoterapêutico, que consiste num serviço profissional que tem como objetivo detetar problemas relacionados com medicamentos e prevenir e resolver os resultados negativos associados à medicação. Este serviço implica que exista um compromisso entre o farmacêutico e o utente de modo a que o serviço seja prestado de modo contínuo, sistemático e documentado, a fim de se atingirem os melhores resultados.

O serviço pode ser sugerido a pessoas que: tenham idade superior a 65 anos; estejam polimedicadas tomando concomitantemente mais que 4 medicamentos; apresentem várias patologias e estas não se encontrem controladas; sejam seguidas por vários médicos em simultâneo; apresentem dificuldades na gestão terapêutica; tenham alterações frequentes na terapêutica; e tenham tido alta hospitalar no último mês.

O serviço de acompanhamento farmacoterapêutico serve também para aplicar programas de cessação tabágica e de deteção e controlo de asma, doença pulmonar obstrutiva crónica e insuficiência cardíaca.

Este serviço consiste na realização de entrevistas sucessivas, realizadas por um farmacêutico, que regista toda a informação relativa: ao doente (nome, sexo, data de nascimento, morada, contacto, nível de escolaridade, profissão, agregado familiar e plano de participação a que tem direito); aos profissionais de saúde a quem recorre habitualmente; às suas patologias, salientando sempre aquilo que mais preocupa o utente; à medicação que toma (deve levar o saco dos medicamentos); e ao estilo de vida praticado. Devem-se ainda determinar os parâmetros fisiológicos e bioquímicos relevantes tendo em conta o problema de saúde apresentado pelo utente. No caso de se encontrarem durante a revisão terapêutica incoerências como a duplicação, a omissão ou a interação medicamentosa pode ser enviada ao médico uma carta, onde se descreve os problemas relacionados com a medicação detetados e se solicita a

avaliação da situação do utente. O utente pode também ser encaminhado para outros serviços sempre que seja necessário e do seu interesse.

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de assistir a algumas consultas farmacêuticas, que conduziam a um maior controlo e monitorização da terapêutica medicamentosa dos utentes com patologias crónicas e polimedicados, destacando essencialmente os doentes diabéticos, hipertensos, com dislipidémia e insuficiência cardíaca.

8.2. Serviço *Checksáude*

O serviço *checksáude* realiza-se por vezes no final do serviço de seguimento farmacoterapêutico, sempre que desejado pelo utente ou proposto pelo farmacêutico. Este serviço integra a medição da pressão arterial e de diversos parâmetros bioquímicos, nomeadamente: glicémia, perfil lipídico (triglicéridos, colesterol HDL e colesterol total), e ácido úrico, no aparelho CR3000®; e PSA e hemoglobina glicada, no aparelho i-Chroma®. Estas medições são feitas num local apropriado, resguardo e com privacidade.

Durante o estágio recebi formação acerca do funcionamento dos aparelhos, e numa fase posterior já eu própria executava os testes.

Após a execução dos testes os valores são comunicados ao utente e são devidamente registados no cartão de registo do doente e, sempre que possível, no sistema informático, na respetiva ficha de acompanhamento. Tendo em conta o resultado pode ser relevante transmitir algum aconselhamento, indicando algumas medidas não farmacológicas e, se necessário, referenciar para um serviço de acompanhamento, como por exemplo o serviço de nutrição, ou de podologia, ou ainda referenciar mesmo para uma consulta médica.

8.2.1. Medição da Pressão Arterial

A taxa de prevalência da Hipertensão Arterial em Portugal situa-se nos 26,9%, sendo mais elevada no sexo feminino (29,5%) do que no masculino (23,9%), e está associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares ²⁹.

A medição da pressão arterial é um serviço gratuito e o mais solicitado na Farmácia Diamantino. É realizada através de um aparelho automático, e mede-se por meio da artéria braquial, que fornece os valores de pressão sistólica, pressão diastólica e frequência cardíaca.

Aquando da medição é necessário ter em conta se a pessoa tomou alguma bebida estimulante, como o café ou chá contendo cafeína, se fumou na última hora, ou se realizou algum tipo de exercício físico, pois estes fatores podem alterar os resultados obtidos. Se o utente realizou realmente exercício físico recentemente deve-se aconselhar um tempo de espera antes da

medição. É igualmente importante que o utente não fale durante a medição, apresente uma postura correta aquando da mesma e esteja relaxado.

Os valores de pressão arterial são considerados ótimos quando a Pressão Arterial Sistólica (PAS) é < 120 mmHg e a Pressão Arterial Diastólica (PAD) < 80 mmHg.

- Pressão arterial normal: (PAS) 120-129 mmHg / PAD 80-84 mmHg;
- Pressão arterial normal/alta: PAS 130-139 mmHg / PAD 85-89 mmHg;
- Hipertensão grau 1: PAS 140-159 mmHg / PAD 90-99 mmHg;
- Hipertensão grau 2: PAS 160-179 mmHg / PAD 100-109 mmHg;
- Hipertensão grau 3: PAS > 180 mmHg / PAD > 110 mmHg;
- Hipertensão sistólica isolada PAS \geq 140 mmHg e PAD \leq 90 mmHg³⁰.

Tendo em conta os valores obtidos, cabe ao farmacêutico aconselhar ao utente algumas medidas não farmacológicas, tendo a preocupação de acompanhar o seu desenvolvimento e, caso os valores não se alterem e sejam demasiado elevados, aconselhar uma ida ao médico.

8.2.2. Glicémia e perfil lipídico total

A determinação da glicémia e do colesterol total, isolados ou em conjunto, é feita pelo designado “Bi teste” e são os parâmetros bioquímicos mais solicitados na Farmácia Diamantino. A medição destes parâmetros é efetuada através do equipamento CR3000®, que exige o uso de cuvetes e enzimas específicas para cada um dos parâmetros a medir, além de capilares e lancetas.

Antes de iniciar qualquer medição e sempre que se justifique o farmacêutico deve questionar o utente se está em jejum de 8h ou se já efetuou alguma refeição, para não ocorrerem falsas interpretações dos resultados. Posto isto, deve desinfetar-se com álcool o dedo onde se vai executar a picada e deixar secar. De seguida, com uma lanceta, deve-se picar o dedo do utente, descartar a primeira gota de sangue e recolher para um capilar a quantidade necessária (sendo estes passos iniciais transversais a todos ensaios). Recolhido o sangue, neste caso no mínimo 10 μ L, coloca-se o capilar numa cuvette que já contém o líquido específico para este parâmetro, que vai diluir a amostra, e agita-se lentamente e por inversão. Depois do capilar já não apresentar sangue no seu interior, e de não apresentar bolhas de ar formadas abaixo do código de barras da cuvette, esta é inserida na célula de leitura e constitui o branco. Após esta primeira leitura a cuvette é retirada e são-lhe adicionadas 2 gotas de enzima específica de glicose, agita-se novamente e coloca-se outra vez a cuvette na célula de leitura, e aguarda-se pelo resultado.

Na determinação da glicémia, os valores normais deverão estar compreendidos entre 70-110 mg/dL em jejum e < 140 mg/dL pós-prandial.

Para determinar o colesterol total o processo é o mesmo, só que na fase de adição da enzima esta é uma enzima específica para este parâmetro, e os valores normais devem ser < 190 mg/dL.

Para a determinação do “Bi-teste” (colesterol total + glucose), o processo é também semelhante, à exceção da parte de adição das enzimas: primeiro adicionam-se 2 gotas da enzima 1, agitando-se a cuvete e colocando-a na célula de leitura e esperando algum tempo; e depois adicionam-se outras 2 gotas da enzima 2, e repete-se a agitação e o colocar na célula de leitura, altura em que o resultado aparece no dispositivo. Este teste possibilita assim a determinação de dois parâmetros distintos com apenas com uma colheita de sangue.

Para a determinação dos triglicéridos, em vez de se adicionarem 2 gotas de uma enzima específica, adicionam-se 50 µL. A medição dos triglicéridos deve ser realizada com pelo menos 12h de jejum, e o valor normal deverá ser inferior a 150 mg/dL.

Para determinar o colesterol HDL deve colocar-se o capilar com sangue numa micro-cuvete de silicone, fechar-se e agitar-se. Depois aguarda-se cerca de 1 minuto e coloca-se numa centrífugadora durante 2 minutos. De seguida deve retirar-se 100 µL do sobrenadante e colocar numa cuvete. O processo que se segue é semelhante ao dos outros parâmetros. Os valores normais de colesterol HDL devem ser superiores a 45 mg/dL nas mulheres e superiores a 40 mg/dL nos homens.

O colesterol LDL não pode ser determinado, no entanto pode ser calculado pelo próprio aparelho através da medição do colesterol total, colesterol HDL e triglicéridos, através da fórmula: $\text{Colesterol - LDL (mg/dL)} = \text{Colesterol total} - \text{Colesterol-HDL} - (\text{Triglicéridos}/5)$. O valor normal de colesterol LDL é < 115 mg/dL.

8.2.3. Determinação dos Níveis de Ácido Úrico

Para a determinação do ácido úrico deve adicionar-se 2 gotas da enzima específica à cuvete que já contém o líquido de diluição e agita-se de forma lenta e por inversão. Depois insere-se a cuvete na célula de leitura e realiza-se o branco, à semelhança dos outros parâmetros. De seguida recolhem-se 50 µL de sangue com o auxílio de uma pipeta e colocam-se na cuvete, agitando-se novamente e centrifugando-se durante 2 minutos. Quando a centrifugação terminar, coloca-se a cuvete na célula de leitura e aguarda-se pelo resultado.

Nas mulheres os valores normais devem ser inferiores a 6 mg/dL e no caso dos homens devem ser inferiores a 7 mg/dL.

8.3. Serviço da Preparação Individualizada da Medicação

O serviço PIM é destinado a utentes que: tenham dificuldades na gestão da terapêutica; apresentem um regime terapêutico complexo; tomem medicação para patologias crónicas;

sejam polimedicados; ou estejam identificados como possíveis candidatos pelo farmacêutico devido às suas características pessoais (limitações físicas, incluindo dificuldades na manipulação dos medicamentos, dificuldades cognitivas ligeiras, não-adesão à terapêutica não intencional, ou pouca autonomia nas atividades do dia-a-dia).

Neste serviço o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita pelo médico, num dispositivo de múltiplos compartimentos, tipo blister, com alvéolos, designado de *pill-box*. O utente permite à farmácia que esta lhe faça a gestão da medicação, levantando a sua *pill-box* quinzenalmente ou mensalmente. O objetivo é melhorar a qualidade de vida do utente ao promover um uso mais racional do medicamento, evitando duplicações, trocas ou omissões.

Durante o meu estágio efetuei várias vezes a preparação destas *pill-boxes*, sendo posteriormente realizada a verificação final pela Dr.^a Natália. Inicialmente é verificada toda a medicação que o utente vai utilizar na semana seguinte. Depois os fármacos são distribuídos por orifícios individualizados (alvéolos) tendo em conta o dia da semana a que se destinam e o período do dia a que se destina a toma (jejum, pequeno-almoço, almoço, lanche, jantar e deitar). Após o preenchimento e verificação, procede-se ao fecho do blister. Para cada utente existe uma ficha de preparação da medicação, onde constam todos os medicamentos que toma, o esquema posológico, observações (por exemplo: “suspende a toma ao domingo”) e o nome do médico prescritor. Esta ficha é atualizada sempre que surjam alterações da medicação por parte do médico prescritor.

Aquando do levantamento da *pill-box* é fornecida ao utente toda a informação necessária para a correta utilização da mesma. Desta forma promove-se a utilização do medicamento certo, na quantidade certa e à hora certa.

O farmacêutico tem o compromisso de alertar o utente para o fato de sempre que o médico lhe modificar a medicação ou surgirem dúvidas de como a tomar se deve dirigir à farmácia e levar consigo todas as *pill-boxes* que tiver em casa, para que a medicação lhe seja devidamente explicada e alterada se for caso disso. O farmacêutico deve salientar ainda que sempre que o utente se dirigir à farmácia para levantar as novas *pill-boxes* deve levar as *pill-boxes* antigas, para que deste modo se consiga analisar o cumprimento e a adesão à terapêutica ³¹.

8.4. Serviço de Podologia

Este serviço destina-se a utentes de qualquer idade que necessitem de cuidados podológicos. Cada consulta tem a duração de 45 minutos e é realizada por uma podologista. As consultas a que a tive a oportunidade de assistir tratavam-se de casos de unhas encravadas, infeções fúngicas e calosidades.

No caso de ser a primeira consulta do utente a podologista preenche uma ficha onde coloca os seus dados biográficos (nome, morada, profissão, contacto e data de nascimento), motivo da consulta, medicação que faz habitualmente, alergias, histórico de cirurgias, entre outras informações. De seguida é feito um diagnóstico aos pés, através de uma avaliação cuidadosa da integridade dos mesmos e assim são detetadas possíveis alterações. Após esta análise a podologista procede ao corte das unhas, e tenta solucionar o problema que trouxe a pessoa até à consulta. Por exemplo, no caso das unhas encravadas a podologista coloca umas cânulas junto da unha do lado que magoa a pessoa de modo a evitar que a unha se enkrave e sobretudo que magoe.

No término da consulta a podologista salienta certos cuidados que as pessoas devem ter com os pés e reforça alguns cuidados de higiene a fim de prevenir algumas situações. Preenche também a ficha do utente com o tratamento efetuado, de modo a que nas próximas consultas seja feito o devido acompanhamento e monitorização do problema. Sempre que necessário a podologista fornece indicação para um possível tratamento complementar, seja ele farmacológico ou não.

8.5. Serviço do Pé Diabético

O serviço do pé diabético é destinado a indivíduos de qualquer idade que apresentem diabetes tipo I ou tipo II. É realizado por um enfermeiro/a. O principal objetivo destas consultas consiste em avaliar os pés do doente diabético, de modo a detetar precocemente uma possível neuropatia e a fim de prevenir possíveis complicações, como retinopatias ou nefropatias. O profissional de saúde analisa também outras patologias não identificadas relacionadas com a diabetes, como por exemplo a dor neuropática.

No início da consulta a enfermeira preenche a ficha de acompanhamento do utente com dados biográficos, duração da diabetes, fármacos e patologias concomitantes, e controla os valores obtidos nos parâmetros bioquímicos, questionando os utentes sobre os mesmos. De seguida a enfermeira analisa os pés do doente, com o intuito de identificar possíveis alterações que possam existir, e procede ao corte das unhas.

Posteriormente realiza um exame ao pé através de um teste de sensibilidade à pressão, recorrendo a um monofilamento *Semmes-Weinstein* de 10 g, e à vibração, usando um diapasão de 128 Hz. Avalia também a presença de edema e faz ainda uma avaliação do Índice Pressão Tornozelo-Braço (IPTB). Esta avaliação trata-se de um teste de rastreio não invasivo realizado com recurso a um *doppler*, que permite identificar e classificar a presença de doença arterial obstrutiva através do cálculo do quociente entre a pressão sistólica medida no tornozelo e a pressão sistólica medida no braço. A enfermeira avalia adicionalmente o estado das unhas e da pele (secura, presença de calosidades ou infeções fúngicas) e analisa o calçado e as meias.

Após a realização destes testes é atribuído um grau de sensibilidade ao doente, consoante os resultados obtidos: grau 0 quando o doente possui ainda toda a sensibilidade nos pés, passando o acompanhamento a ser efetuado de forma anual; grau 1 quando o doente perdeu alguma sensibilidade, e o acompanhamento passa a ser semestral; e grau 2 quando há uma perda elevada de sensibilidade e/ou presença de outras alterações, passando o acompanhamento a ser realizado trimestralmente.

A enfermeira informa ainda os utentes acerca dos cuidados e da importância da utilização de meias sem costura e de preferência de cor mais clara, para que sempre que surjam alterações possam ser rapidamente detetadas. Informa ainda que é importante aplicar creme hidratante, assim como secar muito bem os pés após o banho, sobretudo entre os dedos, e reforça que sempre que surjam feridas o doente pode aplicar iodopovidona como desinfetante e/ou creme cicatrizante. No caso de pessoas diabéticas é muito importante alertar para o fato de não estarem com os pés perto de fontes de calor, dado que a sensibilidade das terminações nervosas poderá estar diminuída, apresentando a pessoa mais dificuldades na deteção de dor, calor ou frio.

8.6. Serviço de Nutrição

O serviço de nutrição é realizado por uma nutricionista. Este serviço destina-se a todas as pessoas, em qualquer idade, que sejam saudáveis, que tenham interesse e/ou dúvidas relativamente à sua alimentação, que pretendam emagrecer ou que apresentem patologias relacionadas direta ou indiretamente com a alimentação, tais como: distúrbios alimentares, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças intestinais, hiperuricemia, intolerâncias alimentares, gravidez, entre outras.

Tive a oportunidade de assistir a algumas consultas. Numa fase inicial a nutricionista preenche a ficha de acompanhamento do utente com dados biográficos, motivo da consulta, patologias e medicação, parâmetros fisiológicos e bioquímicos, horário e constituição das refeições, características do trânsito intestinal e horário do sono.

Em todas as consultas a que assisti o principal objetivo das pessoas era a perda de peso. É determinado o peso, a percentagem de massa gorda, a gordura visceral e a massa muscular do utente, e depois disso, mantendo o foco no objetivo da pessoa, é realizado um aconselhamento pormenorizado da dieta a seguir.

As primeiras consultas servem para avaliar a situação, definindo e estruturando o melhor plano alimentar tendo em vista alcançar os objetivos definidos. As consultas posteriores são essencialmente de acompanhamento e sobretudo, em muitos casos, de apoio motivacional, com eventual ajuste do plano alimentar.

A nutricionista faz alguns aconselhamentos relativos à dieta, nomeadamente para a realização de várias refeições com pouca quantidade de cada vez, tendo por base uma dieta equilibrada na qual se deve evitar fritos, refrigerantes, doces e gorduras. Reforça a importância de: adicionar pouca quantidade de sal; comer sopa, sobretudo com o mínimo de batata possível e bastantes legumes; comer fruta, geralmente 3 peças por dia; comer peixe/carne (mais peixe do que carne, e de preferência carne branca); evitar o açúcar no café; preferir queijo, leite e iogurtes magros; consumir manteiga sem sal; e reduzir a ingestão de pão (preferir integral, de mistura ou centeio); entre outros conselhos.

Para além dos maus hábitos alimentares, a falta de exercício físico pode contribuir para um estilo de vida pouco saudável, e é de extrema importância a orientação para a prática de exercício físico regular.

8.7. Determinação de Parâmetros Antropométricos

A Farmácia Diamantino dispõe de uma balança eletrónica que permite a determinação do peso, da altura e do IMC, sendo no final da medição emitido um talão com todos estes registos. Para um indivíduo adulto o peso é considerado normal se o seu IMC estiver compreendido entre 18,5 e 24,9. Se o IMC for superior a 30, o indivíduo é já considerado obeso e apresenta um maior risco de co-morbilidades. Perante os resultados obtidos, o farmacêutico é responsável por fazer um aconselhamento ao utente de forma breve e simples, e sempre que se justifique pode sugerir o Serviço de Nutrição ³².

8.8. Serviço de Dermofarmácia

Na Farmácia Diamantino o serviço de dermofarmácia é realizada por uma farmacêutica e é, geralmente, uma consulta mensal. De modo a ajudar a farmacêutica na determinação das características da pele e do couro cabeludo do utente, utiliza-se durante as consultas um aparelho Arano TS, que fornece imagens e dados relevantes relativos ao estado da pele e do couro cabeludo do utente. A fim de obter resultados mais fidedignos, deve pedir-se à pessoa que, no dia da consulta, não tenha aplicado qualquer tipo de creme ou maquilhagem no rosto ou lavado o cabelo, para que a avaliação feita seja o mais próxima possível do seu estado natural.

Para avaliar a pele, usam-se sensores para medir a hidratação, a elasticidade e a oleosidade. Avalia-se também: a uniformidade da pele, a pigmentação, o tamanho do poro, a sensibilidade e a existência e/ou profundidade das rugas.

Na avaliação capilar, utiliza-se também a câmara, que avalia: o estado do couro cabeludo, o tamanho do poro, o padrão de queda, e a espessura e estado geral do próprio cabelo.

As imagens obtidas são comparadas com as de referência, que existem na base de dados do programa informático e auxiliam na análise e interpretação dos resultados. O utente, ao perceber as diferenças entre o estado da sua pele ou do couro cabeludo e as imagens de referência que seriam as condições ideais, aceita mais facilmente uma possível intervenção. Após esta avaliação podem ser sugeridas algumas medidas, nomeadamente: a utilização de produtos de limpeza apropriados, efetuar uma hidratação diária, e ingerir uma elevada quantidade de líquidos. Após a consulta podem ser aconselhados os produtos.

8.9. Administração de Vacinas e Injetáveis

Este serviço é realizado na Farmácia Diamantino por uma farmacêutica com a formação adequada reconhecida pela ordem dos farmacêuticos, a Dr.^a Natália Oliveira, estando de acordo com o mencionado na legislação. Destina-se no geral a todos os indivíduos que apareçam na farmácia com uma prescrição médica de um medicamento injetável ou de uma vacina não incluída no Plano Nacional de Vacinação.

Segundo o número 4 da Deliberação n.º 139/CD/2010, alterada pela Deliberação n.º 145/CD/2010, para prestar este serviço a farmácia deve possuir equipamento e material específico, nomeadamente: uma marquesa ou cadeira reclinável; um armário ou outra estrutura adequada à arrumação do material a utilizar durante o processo de vacinação; uma superfície de trabalho que permita a manipulação e a preparação da vacina; contentores para recolha de material perfurante e cortante e material contaminado; contentor com tampa e pedal para lixo comum; desinfetante de mãos; desinfetante de superfície; álcool a 70º; e compressas, luvas e pensos rápidos. A Farmácia Diamantino é detentora de todos estes equipamentos e materiais, que estão num gabinete próprio destinado à administração de vacinas e injetáveis ^{33,34}.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir à administração de uma solução injetável, Lovenox®. Inicialmente a Dr.^a Natália colocou algumas questões ao utente: se tinha febre; se era alérgico a algum medicamento, alimento ou vacina; se já tinha feito alguma reação alérgica grave a alguma vacina; se alguma vez tinha manifestado algum efeito indesejável após a administração de uma vacina; se tomava medicamentos habitualmente e se tinha algum problema de saúde. Após o utente ter respondido a estas questões preencheu-se na ficha de registo também: o nome da solução injetável; o lote e a validade; o nome do médico prescritor; a via de administração; e a data e a hora da administração. Um exemplo do questionário realizado neste serviço encontra-se em anexo (Anexo I).

9. Rastreios e Intervenções na Comunidade

Durante o estágio tive a oportunidade de participar no projeto “Mais Cor Mais Saúde”, que se realizou na Escola EB1 Nossa Senhora da Conceição, do Agrupamento de Escolas Gardunha e Xisto. Neste projeto participou também a Dr.^a Natália e a Nutricionista Patrícia Gabriel.

Os principais objetivos do projeto consistiram em incentivar as crianças ao consumo de produtos hortícolas, em quantidade, de qualidade e diversificados. No final o intuito era avaliar se este aumento de consumo tinha causado alterações nos percentis da população estudada.

Também participei numa formação dada pela nutricionista e pela Dr.^a Natália na sede dos caminheiros da Serra da Gardunha, aberta a toda a população. O principal objetivo consistiu em informar e esclarecer as pessoas em relação às caminhadas (de longa ou curta duração).

De modo a ser o mais interativo possível formaram-se 2 equipas, com intuito de responderem a questões sobre podologia, nutrição, alimentação saudável, entre outros temas. No final foi dada uma explicação sobre a resposta correta e o tema foi aprofundado. Ao mesmo tempo as pessoas iam tirando as suas dúvidas.

Para demonstração tínhamos diversos materiais adequados às caminhadas, assim aquando das perguntas eram utilizados alguns produtos para auxiliar a explicação. Depois do jogo foi entregue um panfleto com alguns cuidados a ter na preparação, durante e após a uma caminhada. Foi também explicado qual o material indispensável a levar no *kit* caminhada. Mesmo antes de terminar a atividade quem quisesse podia realizar uma pesagem numa balança que indicava o peso, a massa gorda, a massa muscular, a massa mineral óssea, a gordura visceral, a percentagem de água e a idade metabólica da pessoa.

Foi uma atividade que julgo ter sido bastante útil dado que contribuiu para desmistificar o tema e ajudou a esclarecer dúvidas sobre a alimentação mais adequada ao tipo de percurso, assim como os cuidados e precauções a ter com os pés nas caminhadas.

10. Preparação de Medicamentos Manipulados

Um medicamento manipulado é, segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico ³⁵”. Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, entende-se por fórmula magistral “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”, e por preparado oficial “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço” ¹¹.

Os medicamentos manipulados são preparados no laboratório da farmácia. De modo a auxiliar a preparação existe o Formulário Galénico Português e a Farmacopeia. Aqui encontram-se também arquivados os registos dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida, as fichas de preparação de todos os manipulados realizados, e os boletins de análise de todas as matérias-primas, incluindo o respetivo fornecedor. A Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, aprova as boas práticas associadas à manipulação ³⁶.

A Farmácia Diamantino apresenta o equipamento mínimo obrigatório necessário para a preparação de manipulados, em conformidade com a Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro, dos quais consta ³⁷: “alcoómetro; almofarizes de vidro e de porcelana; balança de precisão sensível ao miligrama; banho de água termostaticado; cápsulas de porcelana; copos de várias capacidades; espátulas metálicas e não metálicas; funis de vidro; matrizes de várias capacidades; papel de filtro; papel indicador pH universal; pedra para a preparação de pomadas; pipetas e provetas graduadas de várias capacidades; tamises FVII, com abertura de malha 180 µm e 355 µm (com fundo e tampa); termómetro; e vidros de relógio”.

Sempre que é solicitada a preparação de um medicamento manipulado é atribuído um número de lote a esse manipulado, que equivale ao número sequencial de manipulados feitos na farmácia, bem como o respetivo ano em questão (ex: 1_ 2019). Os registos ficam arquivados em papel e no sistema informático, visto que o registo da ficha de preparação e da ficha de movimento de matérias-primas se realiza informaticamente. Depois de preparados, todos os manipulados devem ser devidamente acondicionados, rotulados e o preenchimento da ficha de preparação deve iniciar-se antes e continuar durante a realização do manipulado.

10.1. Preço de Venda ao Público e Comparticipações

A ficha de preparação inclui ainda o preenchimento do cálculo do PVP. Este cálculo é baseado na fórmula descrita pela equação do artigo 5º da Portaria nº 769/2004, de 1 de julho ³⁸:

$$PVP = (\text{valor dos honorários} + \text{valor das matérias-primas} + \text{valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3$$
, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor.

Para calcular o valor dos honorários é necessário considerar a forma farmacêutica do medicamento (à qual corresponde um fator multiplicativo), a quantidade preparada e um fator multiplicativo que varia anualmente, sendo divulgado pelo Instituto Nacional de Estatística. Durante a realização do meu estágio o fator multiplicativo era de 5,03.

O preço das matérias-primas é calculado de acordo com o preço de aquisição sem IVA e com a quantidade usada. Aplica-se posteriormente um fator multiplicativo, que varia consoante a quantidade usada. O valor dos materiais de embalagem é determinado pelo valor de aquisição sem IVA e multiplicado pelo fator 1,2.

Os medicamentos manipulados comparticipados são os que se encontram enunciados no Anexo do Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro ³⁹. A comparticipação aplicada é de 30% do respetivo preço.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de preparar vários manipulados, sempre supervisionados pela farmacêutica responsável. Preparei várias pomadas com associação de especialidades farmacêuticas (por exemplo Sensibio AR® creme + metronidazol + eritromicina + etanol, ou hidroquinona + ácido ascórbico + metabissulfito de sódio + suppletive visage), vaselina salicilada a 30%, suspensão oral de trimetoprim a 1%, e suspensão oral de omeprazol 0,4%.

11. Conferência de Receituário e Faturação

Após a dispensa da medicação ao utente, todas as receitas são conferidas por uma pessoa diferente da que efetuou a dispensa, de forma a garantir que foi efetuada uma cedência correta por parte do farmacêutico, assegurando que o valor de comparticipação é devidamente reembolsado à farmácia.

Na Farmácia Diamantino esta atividade é feita diariamente para que, se existirem erros, estes sejam corrigidos o mais depressa possível. Durante o processo de conferência do receituário deve ser verificada a assinatura do médico prescriptor, a validade da receita, se o medicamento dispensado corresponde ao prescrito, e se o regime de comparticipação está correto.

Após a conferência das receitas são organizadas em lotes de 30 e ordenadas por ordem crescente de número de receita, sendo este número e o lote atribuídos pelo sistema informático automaticamente. Apenas o último lote de cada organismo poderá estar incompleto.

No último dia do mês são encerrados os lotes, sendo que para cada lote é impresso um verbete de identificação de lote, que deve ser carimbado e rubricado, e contém informação relativa: à série, mês e ano correspondente; ao número de receitas e etiquetas; ao PVP dos medicamentos; ao valor pago pelos utentes; e ao valor a pagar pela entidade de comparticipação. Depois de se ter todos os verbetes impressos, são emitidas relações resumo dos lotes, onde constam informações como: o nome e código da farmácia; o mês e ano da respetiva fatura; o número da folha, relativo ao total de folhas; a descrição dos lotes onde aparece o número de receitas; o valor total do PVP; o valor pago pelo utente; e ainda o valor de comparticipação. Por fim, há a emissão da fatura mensal dos medicamentos, onde se encontra: o nome e código da farmácia; a data da fatura; o número da fatura; o número de identificação fiscal da farmácia; o número total de lotes; o PVP (valores totais); o valor total pago pelos utentes; o valor total a pagar pela entidade que comparticipa; e a assinatura do Diretor Técnico e o carimbo da farmácia.

No caso da entidade que comparticipa ser o Serviço Nacional de Saúde são emitidas duas relações resumo de lotes, uma fica na farmácia para efeitos contabilísticos, e outra segue

juntamente com as receitas para o Centro de Conferência de Faturas, na Maia. No caso de serem outros organismos a participar, são emitidas três relações resumo de lotes, duas ficam na farmácia, e a outra segue juntamente com as receitas para ANF. Posteriormente, a ANF envia o receituário para os respetivos organismos, que utilizam a ANF como intermediário no reembolso do valor de participação às farmácias.

Após a conferência por estas entidades, se estiver tudo em conformidade, a farmácia recebe o montante referente às participações, e caso exista alguma inconformidade as receitas são devolvidas à farmácia com o respetivo código identificativo do motivo da devolução. Sempre que as inconformidades podem ser corrigidas, as receitas são corrigidas e refaturadas. Se não for possível a correção, a farmácia perde o dinheiro correspondente à participação.

O procedimento de pagamento da participação por parte do Estado no PVP dos medicamentos dispensados a beneficiários do SNS encontra-se regulado pela Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho, cuja última alteração foi produzida pela Portaria n.º 255/2016, de 27 de setembro ^{40,41}.

12. Conclusão

O estágio curricular em Farmácia Comunitária foi sem dúvida uma experiência bastante enriquecedora. Contribuiu sobretudo para ganhar experiência e permitiu acima de tudo o fortalecimento dos conhecimentos adquiridos ao longo destes cinco anos de mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas.

O estágio permitiu-me não só aquisição e consolidação de conhecimentos teórico-práticos como também possibilitou que desenvolvesse as minhas capacidades de comunicação e relacionamento com os utentes. Com o passar do tempo compreendi que era muito importante o saber ouvir e estar sempre pronto a esclarecer qualquer dúvida.

O meu processo de aprendizagem no estágio seguiu uma ordem lógica, uma vez que antes de este ter início a Dr.ª Natália já tinha desenvolvido para mim um plano próprio, que continha todas as tarefas e desafios que tinha de desenvolver e cumprir.

As minhas primeiras semanas de estágio foram passadas na zona de receção de encomendas, onde aprendi a introduzir uma encomenda, fazer notas de devolução, entre outras coisas. Depois de todos os produtos terem sido rececionados arrumava-os no seu devido lugar, podendo ser tanto no *robot* como nos lineares. Além de possibilitar o contacto com nomes comerciais também me permitiu familiarizar com devido lugar dos produtos.

Sempre que possível ia assistindo às consultas dos diversos serviços disponibilizados na Farmácia, entre eles o serviço de nutrição, podologia, pé diabético e dermocosmética. O fato de ter assistido a estas consultas possibilitou que numa fase posterior, quando passei para o

atendimento, conseguisse mais facilmente explicar e expor o conteúdo de todas as consultas, assim como aconselhá-las de forma consciente aos utentes.

Numa fase inicial recebi também a formação necessária para a determinação de parâmetros bioquímicos, e numa fase posterior já eu própria os executava. Além da execução do procedimento, no final da consulta expunha o resultado ao utente, e aconselhava, sempre que se justificava, a algumas medidas não farmacológicas. Sempre que possível registava também os valores obtidos na ficha de acompanhamento do utente.

Com o passar do tempo fui aprendendo a conferir e organizar as receitas por lotes, sendo que este processo me permitiu conhecer quais os organismos de participação mais comuns. Este conhecimento adquirido ajudou-me numa fase posterior, no atendimento, a validar as receitas.

Explicaram-me também como se processava a faturação dos medicamentos, e como se processava a conferência de receituário das benzodiazepinas/psicotrópicos.

Recebi formação e realizei a preparação da medicação dos utentes no serviço PIM. Preparei também alguns medicamentos manipulados.

No atendimento ao balcão fui algumas vezes confrontada com situações complicadas e delicadas, no entanto, com a cooperação e entreaajuda dos meus colegas, tudo correu pelo melhor.

Durante o estágio tive ainda a oportunidade de realizar uma formação à equipa, assim como de receber diversas formações.

O estágio foi uma experiência muito positiva, que não só me ajudou a crescer em termos profissionais, como também a nível pessoal. Ajudou-me a preparar para o futuro e para um mercado de trabalho cada vez mais competitivo. Aprendi muito, valorizo toda a paciência e todos os ensinamentos recebidos. A Farmácia Diamantino é uma farmácia completa, dinâmica e a equipa é extremamente competente e profissional.

Capítulo 2 - Avaliação da Libertação de Fosfenitoína em Preparações Líquidas Mucoadesivas ou Termossensíveis

1. Introdução

As doenças neurodegenerativas são debilitantes, afetam pessoas de todas as idades e resultam da degeneração progressiva e/ou morte dos neurónios. Esta degeneração pode afetar o movimento do corpo, originando ataxia, e também pode afetar o funcionamento do cérebro, originando demência. A doença de Parkinson, a doença de Alzheimer e a doença de Huntington são alguns dos exemplos dessas patologias, que afetam milhões de pessoas em todo o mundo ^{42,43}.

A epilepsia é outro exemplo de uma doença neurodegenerativa de elevada prevalência. É considerada o quarto problema neurológico mais comum mundialmente ⁴⁴. Parece apresentar maior predominância em crianças com menos de dois anos de idade e em pessoas com mais de 65 anos. Em relação ao género, os homens parecem ser o grupo de maior risco ⁴⁴.

Um dos principais desafios na terapêutica destas doenças é a grande impermeabilidade da barreira hematoencefálica, que limita a passagem de fármaco para o cérebro. As moléculas lipofílicas e de baixo peso molecular são as que apresentam as características que mais aumentam a probabilidade de permeação. Macromoléculas, como é o caso das proteínas e dos péptidos, ficam quase sempre retidas ⁴⁵. Outros desafios relacionados com o tratamento destas doenças são a existência de toxicidade sistémica e baixa biodisponibilidade de fármaco após uma administração por via oral. Devido a estas dificuldades, é fundamental desenvolver estratégias que permitam aumentar a eficácia no direcionamento de fármaco para o sistema nervoso central e procurar que o fármaco exerça o seu efeito rapidamente.

A entrega direcionada de fármacos ao cérebro pode ser feita tanto por métodos invasivos como não invasivos. Como métodos invasivos podemos considerar a entrega de fármaco ao cérebro de forma transcraniana, por injeção intracerebroventricular; por implantação intracerebral; ou por disrupção transitória da barreira hematoencefálica, devido a compostos vasoativos ou através de irradiação ultrassónica local. Estes métodos não são vantajosos para o doente porque são pouco seguros, dispendiosos e traduzem-se em técnicas pouco cómodas, que envolvem longos períodos de recuperação ^{42,43,46-48}. Estratégias não invasivas de promover a transposição da barreira hematoencefálica podem ser, por exemplo: a síntese de pró-fármacos; a conjugação com anticorpos específicos; ou, dada a existência de recetores sobre expressos que interferem no transporte de ligandos específicos, a conjugação de um fármaco com estes ligandos, poderá desencadear a sua internalização nas células ^{42,43,49}. Outra estratégia é a utilização de

nanotransportadores funcionalizados (com ligandos específicos à superfície) por exemplo lipossomas, dendrímeros, micelas ou nanopartículas poliméricas, que para além de permitirem melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis, ajudam a aumentar a permeabilidade através da barreira hematoencefálica e protegem os fármacos da degradação química e enzimática. Isto poderá ser potencialmente benéfico dado que não só permite diminuir a dose de fármaco como também permite diminuir a toxicidade e os efeitos adversos sistémicos provocados ^{42,49}. A via intranasal é outra estratégia que permite, pelo menos em certa medida, contornar a barreira hematoencefálica e alcançar o sistema nervoso central de forma não invasiva, visto que contempla a possibilidade de uma via de passagem direta dos fármacos para o cérebro ⁵⁰. O tipo de formulação usada pode também interferir na quantidade de fármaco que chega ao cérebro a partir da cavidade nasal. As propriedades físico-químicas das moléculas e das formulações são também importantes. Assim, propriedades como a lipofilia, a solubilidade e a concentração dos fármacos, e o pH, a osmolalidade e a viscosidade da formulação são de extrema importância quando o objetivo é formular um novo produto para administração intranasal ^{50,51}.

Com o objetivo de formular um novo produto para administração intranasal, podem ser utilizados alguns polímeros de propriedades diversas, que adicionam às preparações características desejadas. O quitosano, por exemplo, é um polissacarídeo catiónico bastante usado como promotor de absorção, dado que apresenta propriedades mucoadesivas que permitem à preparação interagir com a mucosa nasal e ficar retida no local de administração durante mais tempo, aumentando assim o tempo disponível para a absorção de fármaco ocorrer ^{50,52,53}. Outros exemplos de polímeros mucoadesivos são o Carbopol 974P, o alginato de sódio e os derivados da celulose, como a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). São todos polímeros biocompatíveis, biodegradáveis e que não apresentam toxicidade ^{52,54,55}.

O HPMC é um polímero hidrofílico, não iónico, viscosificante, não irritante nem tóxico. É muito utilizado em formulações de uso oftálmico, oral, tópico e nasal. As dispersões aquosas de HPMC apresentam estabilidade entre pH 3 e 11 e gelificam a temperaturas entre 50 e 90 °C (dependendo da concentração utilizada). Para temperaturas abaixo da temperatura de gelificação o aumento da temperatura reduz a viscosidade das dispersões ^{56,57}.

Quanto a polímeros que promovem a gelificação após administração, existem por exemplo os polissacarídeos aniónicos, que apresentam gelificação ionotrópica na presença de um catião bivalente (ex: cálcio), tais como alginato de sódio e a goma gelana ^{58,59}. Outro polímero com propriedades gelificantes é o Pluronic F-127, que faz parte do grupo dos poloxâmeros. É um copolímero sintético, não iónico, não tóxico, biocompatível e biodegradável, e apresenta uma estrutura organizada em bloco de 3 subunidades: duas de óxido de etileno e uma de óxido de propileno. O óxido de etileno apresenta propriedades hidrofílicas e o óxido de propileno características hidrofóbicas. O Pluronic F-127 é um polímero termossensível, ou seja, a viscosidade da sua dispersão aquosa varia com a temperatura, dependendo também da sua concentração. Se estiver em concentração suficiente, e num intervalo de temperaturas

adequado, a baixas temperaturas a dispersão aquosa estará no estado líquido, e à medida que a temperatura aumenta irá ocorrer a mudança de estado físico, e a dispersão do polímero irá tornar-se num gel. A formação de micelas constitui o estado transitório (sol-gel) para a gelificação, sendo que com o aumento da temperatura vai ocorrer diminuição da solvatação e aumento da interação entre estas micelas, o que promove uma gelificação reversível. Se a concentração de polímero em solução não for suficiente, a viscosidade da preparação aumenta, mas esta não irá gelificar ^{57,60,61}.

No trabalho experimental aqui reportado foram usados os polímeros Pluronic F-127 e HPMC, selecionados anteriormente pelo grupo de investigação por apresentarem características relevantes, respetivamente gelificação e mucoadesão. Depois de selecionados era importante avaliar o efeito que a adição dos polímeros teria na libertação do fármaco fosfenitoína.

A fosfenitoína foi selecionada por ser um pró-fármaco da fenitoína. É um éster de fosfato, altamente solúvel em água, que não tem atividade farmacológica conhecida antes da sua conversão em fenitoína. Estudos farmacocinéticos comprovam que após a administração intravenosa de fosfenitoína esta é rápida e totalmente convertida em fenitoína, por ação das enzimas fosfatases alcalinas. A fosfenitoína foi desenvolvida com o intuito de ultrapassar algumas limitações da solução parentérica de fenitoína sódica (contendo propilenoglicol e pH 12), como o risco de tromboflebitas e a irritação ou prurido local ⁶². Em oposição à fenitoína, o seu pró-fármaco permite ultrapassar a dificuldade da baixa solubilidade em água, consequentemente permitindo aumentar a concentração de fármaco que é possível solubilizar em formulações de base aquosa ⁶³⁻⁶⁶.

De acordo com o descrito na literatura, para estudar a libertação (dissolução) ou permeação de fármaco podem ser utilizados diversos equipamentos, adaptados a diferentes métodos *in vitro* e *ex vivo*, tais como: adaptações dos aparelhos de dissolução descritos na farmacopeia para formas sólidas orais, células de difusão de Franz, câmaras de Ussing, células de imersão e bolsas de diálise ⁶⁷⁻⁶⁹. Uma contextualização mais profunda da epilepsia, do seu tratamento e da administração intranasal, bem como os métodos (no contexto de ensaios de libertação de diversas preparações líquidas e semissólidas) e a caracterização da viscosidade são abordados nas subsecções da introdução que se seguem.

1.1. Tipos, Causas e Patofisiologia da Epilepsia

As crises epiléticas surgem normalmente associadas a uma descarga elétrica excessiva, sincronizada e prolongada de um grupo de neurónios ao nível da membrana neuronal. Nestas descargas parecem estar envolvidos os sistemas de neurotransmissores e dos canais iónicos. Sempre que a atividade neuronal normal é interrompida surgem breves episódios de movimentos involuntários e/ou períodos de ausência (ou seja, com ou sem sintomas motores). As crises podem ser classificadas em parciais ou generalizadas. Estas últimas podem ser

subdividas em: mioclónicas, atónicas, tónicas, tónico-clónicas e de ausência. As crises generalizadas podem ser também acompanhadas de perda de consciência ^{44,70}.

No que diz respeito às causas da epilepsia, quaisquer alterações que interfiram com o funcionamento cerebral normal podem despoletar convulsões. Entre elas encontram-se, por exemplo: as infeções cerebrais, como as meningites ou as encefalites; o acidente vascular cerebral; tumores cerebrais; traumatismos crânio-encefálicos; desequilíbrios metabólicos; privação de oxigénio; entre outros ⁴⁴. Como nestes casos a epilepsia surge acompanhada de uma causa conhecida, é designada de epilepsia secundária ou sintomática. Caso contrário, e a causa não for identificável, designa-se de epilepsia idiopática, que é, segundo o relatório da Organização Mundial de Saúde de 2019, o tipo mais comum de epilepsia, acabando por afetar 6 em cada 10 pessoas com a doença ⁷¹.

Quando o estado convulsivo surge por mais de 30 minutos de forma contínua, quando apresenta duas ou mais crises sequenciais sem recuperação completa da consciência entre as convulsões, ou quando o estado convulsivo epilético surge seguido de convulsões tónico-clónicas generalizadas repetidas com depressão persistente da função neurológica entre as convulsões, é designado de *status epilepticus* ^{72,73}.

1.2. Tratamento da Epilepsia

Estima-se que cerca de 70% dos doentes epiléticos responde ao tratamento ⁷¹. O tratamento depende do tipo de convulsão, da idade do paciente, da co-administração de outros fármacos, da intensidade das crises, entre outros fatores. O tratamento farmacológico é essencialmente direcionado para o controlo dos sintomas, através da administração crónica de fármacos com ação antiepilética ^{44,73}.

Existem três mecanismos de ação principais na atividade anticonvulsivante, nomeadamente: a modulação dos canais iónicos, com destaque para os de canais de sódio e de cálcio; o aumento da neurotransmissão inibitória, com o aumento das concentrações do ácido gama-aminobutírico (GABA); e a modulação da neurotransmissão excitatória (diminuição da neurotransmissão de glutamato e aspartato) ^{44,74}.

As benzodiazepinas são bastante utilizadas no tratamento do *status epilepticus*. Destaca-se como 1ª linha o midazolam (intramuscular), o lorazepam (intravenoso) e o diazepam (intravenoso). A principal vantagem do lorazepam sobre o diazepam é o seu efeito de longa duração. O diazepam é um fármaco lipofílico, e por isso está sujeito a uma extensa redistribuição, acabando por diminuir a quantidade de fármaco que chega até ao cérebro. Todos estes fármacos são escolhidos como 1ª linha pela eficácia, segurança e tolerabilidade demonstradas. O fenobarbital (intravenoso) também pode ser uma alternativa inicial pois é eficaz e bem tolerado, no entanto apresenta uma velocidade de administração mais lenta ⁷³.

Um dos fármacos que também pode ser utilizado no tratamento da epilepsia é a fenitoína. É um derivado barbitúrico com atividade antiepiléptica, usado tanto no tratamento como na prevenção de crises generalizadas ou parciais. É também um antiarrítmico e um relaxante muscular. O mecanismo de ação terapêutica não é claro, embora seja descrito como tendo ação nos canais iônicos e na estabilização geral da membrana neuronal ⁷⁵. Uma das suas principais vantagens é não exercer efeito sedativo ⁶⁵. É uma molécula de baixo custo e é, por isso, ainda muito utilizada no tratamento da epilepsia em países em desenvolvimento ⁷⁶⁻⁷⁸.

Atualmente a fenitoína está disponível em Portugal para duas vias de administração: oral, sob a forma de comprimidos revestidos; e intravenosa, sob a forma de soluções injetáveis ⁷⁹. Tanto a administração oral como a intravenosa apresentam algumas desvantagens. Após a administração oral de fenitoína a absorção é lenta e variável ao longo do trato gastrointestinal, variando também bastante de indivíduo para indivíduo ⁸⁰. Para além disso, a administração oral não pode ser usada quando o paciente se encontra inconsciente, incapaz de engolir ou quando apresenta transtornos gastrointestinais/patologias que conduzem a uma diminuição da absorção ⁵⁰. Após a administração oral de uma dose única de fenitoína a concentração plasmática máxima é atingida entre 3 e 12 horas. É um fármaco de janela terapêutica estreita e por isso os seus níveis séricos devem ser regulamente monitorizados ⁸¹.

O início de ação é mais rápido numa administração intravenosa de fenitoína (em comparação com a via oral), conduzindo a uma resposta terapêutica também mais rápida. No entanto de modo a evitar efeitos adversos deve-se fazer uma monitorização contínua do eletrocardiograma e da pressão sanguínea, dado que existe um risco aumentado de hipotensão e de arritmias cardíacas ⁶². Podem ainda surgir problemas como irritação local e tromboflebitides resultantes da administração intravenosa ⁶⁵. Numa situação de emergência, como no caso do *status epilepticus*, esta via de administração não é ideal, dado que é uma via invasiva que requer hospitalização e a administração tem de ser realizada por um profissional de saúde devidamente habilitado ⁶². Alguns ensaios clínicos apontam para que a eficácia terapêutica da fenitoína por administração intravenosa seja muito semelhante à do ácido valpróico, do diazepam e da carbamazepina, pela mesma via ^{73,76}.

1.3. A Via Intranasal

Primeiramente, é importante distinguir entre “via nasal” e “via intranasal”. Estes termos são por vezes usados como sinónimos, mas alguns autores usam o termo “nasal” especificamente para a administração na mucosa nasal, para uma ação local ⁷⁴. Estão disponíveis no mercado algumas formulações para administração nasal com ação terapêutica local/tópica, com destaque para anti-histamínicos, descongestionantes e corticosteroides, utilizados no tratamento da rinite alérgica e da sinusite crónica. Estas substâncias ocupam mais de dois terços do total dos produtos nasais no mercado. Como exemplos temos: azelastina, tramazolina, dexametasona, propionato de fluticasona, cromoglicato de sódio, budesonido,

nafazolina, entre muitos outros ^{82,83}. O termo “intranasal” utiliza-se mais comumente para descrever a administração na mucosa nasal de fármacos destinados a ter ação noutros locais que não o local de administração. Estão já disponíveis no mercado algumas substâncias de ação sistémica para tratamento das enxaquecas (sumatriptano e zolmitriptano), da dor generalizada (fentanilo), dos sintomas da menopausa (estradiol), da endometriose e do cancro da próstata (buserelina) e da cessação tabágica (nicotina) ^{51,74,82,83}. Para além dos produtos já existentes no mercado, a eficácia da via intranasal tem sido demonstrada em vários estudos, associada ao tratamento de diversas patologias ^{42,44,49,52,82,83}. Por exemplo, existem várias formulações intranasais de benzodiazepinas avaliadas em ensaios clínicos para o tratamento de crises convulsivas (revisto por Kapoor *et al*) ⁵². No caso do midazolam foi recentemente aprovada uma formulação de spray nasal para o tratamento de crises epilépticas agudas (Nayzilam do grupo UCB) ⁸⁴.

No geral, a via intranasal é dotada de inúmeras vantagens: os dispositivos de administração são de baixo custo e seguros; não é necessário um profissional de saúde especializado para administrar, sendo de fácil autoadministração; é não invasiva e cómoda, aumentando assim a adesão à terapêutica por parte do doente ^{45,50,52}.

No que diz respeito ao tratamento de doenças neurológicas, a administração intranasal tem também algumas vantagens mais específicas, visto que o fármaco pode ser parcialmente transportado diretamente para o cérebro por vias neuronais, sendo difundido através dos nervos olfativo ou trigémeo, o que permite reduzir os efeitos adversos sistémicos. Outras vantagens desta via de administração incluem evitar metabolismo hepático de primeira passagem ou degradação gastrointestinal e possibilitar um início de ação mais rápido (quando comparado com a via oral) ^{46,50,85}.

No entanto, a via intranasal apresenta também algumas desvantagens, como por exemplo: o volume de administração é reduzido, ficando retidos no máximo apenas 200 µL de formulação, necessitando-se por isso de fármacos potentes; existe rápida depuração mucociliar, que faz com que a formulação seja rapidamente eliminada do local de administração; existe a possibilidade de degradação enzimática extracelular e intracelular, sobretudo pelas isoenzimas do citocromo P450; e alguns estados patológicos (por exemplo rinite ou congestão nasal) podem influenciar a absorção do fármaco. Para além disso, é preciso ter considerações especiais na formulação de preparações para administrar por esta via: devem apresentar um pH entre 5,0 e 6,5, que é o pH da cavidade nasal, para evitar irritação ou toxicidade local; não devem ter sabores ou odores demasiado fortes, o que torna a adesão do doente à terapêutica mais difícil, dado que existe a possibilidade de difusão da preparação para a nasofaringe; e devem evitar-se fármacos mais hidrofílicos, ionizados ou de elevado peso molecular, uma vez que a sua permeação através das barreiras biológicas é mais reduzida ^{45,46,50,52,85}.

Assim, para um fármaco ser absorvido e conseguir exercer o seu efeito, necessita de transpor o muco que se encontra na cavidade nasal, devendo posteriormente permear o epitélio por via

paracelular (entre as células epiteliais, ou entre células epiteliais e neurónios) ou transcelular (através das células, por difusão passiva ou mediada por transportadores), sendo este um processo facilitado para moléculas lipofílicas e que se encontrem na forma não ionizada (Figura 1).

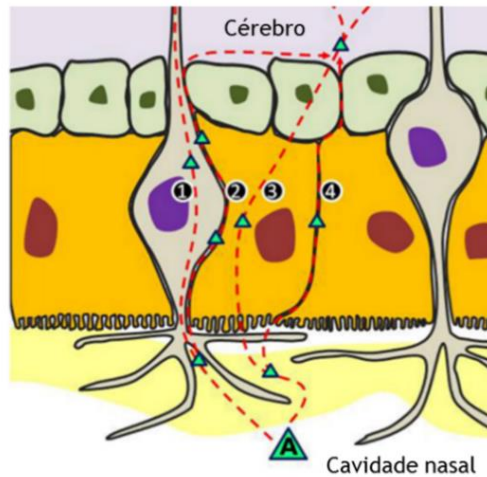


Figura 1 - Possíveis vias de transporte de fármaco da cavidade nasal até ao cérebro. (1) Transporte transcelular através dos neurónios olfativos; (2) transporte paracelular entre neurónios olfativos e células epiteliais; (3) transporte transcelular através das células epiteliais olfatórias; (4) transporte paracelular entre duas células epiteliais. Adaptada de Y.K. Katare et al ⁵⁰.

A partir da cavidade nasal o fármaco pode depois chegar ao cérebro de forma direta, através dos nervos olfativo ou trigémeo (localizados na parte superior da cavidade nasal); ou de forma indireta, sendo absorvido diretamente para a corrente sanguínea e precisando posteriormente de atravessar a barreira hematoencefálica para alcançar o sistema nervoso central (Figura 2)

42,44,45,50,52.

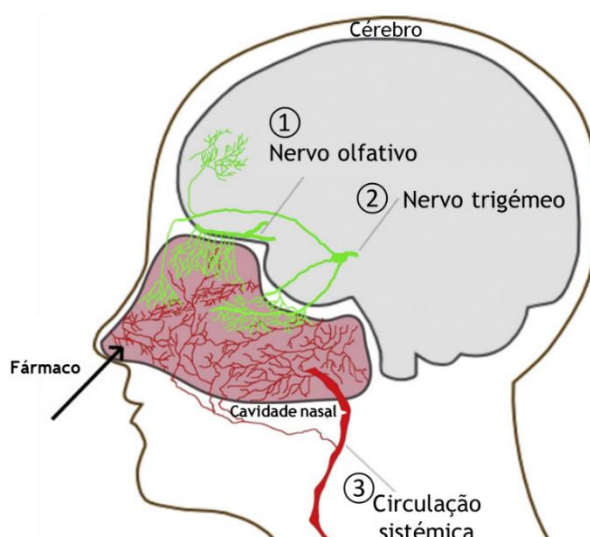


Figura 2 - Vias de transporte de fármaco para o cérebro após administração pela via intranasal: pelo nervo olfativo (1), nervo trigémeo (2) ou ainda a partir da circulação sistémica (3). Adaptada de Y.K. Katare et al ⁵⁰.

1.4. Ensaios de Libertação de Formas Líquidas ou Semissólidas

Na Farmacopeia Portuguesa (edição 9.0), são descritos os diversos ensaios de dissolução que podem ser realizados para formas farmacêuticas sólidas orais (comprimidos e cápsulas). São descritos aparelhos com cesto de rede, com pá agitadora, de pistões ou ainda de fluxo contínuo, sendo o aparelho a usar selecionado tendo em conta as características da forma farmacêutica e o objetivo do ensaio ⁸⁶. Estes aparelhos podem ser adaptados e usados em ensaios de libertação de formulações líquidas ou semissólidas usando bolsas de diálise ⁸⁷⁻⁸⁹. As células de imersão também podem ser utilizadas para este tipo de formulações, recorrendo à associação a um aparelho de pá miniaturizado ⁶⁷.

Para formulações como cremes, pomadas ou geles, que se destinam à aplicação cutânea ou nas mucosas, para ação local ou sistémica, o tipo de ensaio de libertação mais utilizado é o sistema de difusão de células Franz, recorrendo-se à utilização de membranas sintéticas. Para a realização do ensaio devem ser considerados alguns aspetos, tais como: o volume da célula de difusão; a seleção adequada do tipo de membrana; a natureza do meio recetor; e a temperatura e a velocidade de agitação ⁹⁰. As células de difusão de Franz também permitem avaliar a permeação de fármaco, e para isso utilizam-se membranas biológicas ⁹¹. Estas células são constituídas por dois compartimentos, o dador e o recetor, divididos por uma dessas membranas (sintéticas ou biológicas). O compartimento recetor é cheio com uma solução tampão e no compartimento dador é colocada a solução/preparação contendo o fármaco. As células de difusão podem ser de fluxo contínuo ou estáticas, sendo que nestas últimas a membrana pode ser colocada de forma vertical, com os 2 compartimentos lado a lado na horizontal (células de difusão de Franz horizontais), ou de forma horizontal, com os 2 compartimentos em disposição vertical (células de difusão de Franz verticais). As principais desvantagens desta técnica são a facilidade na formação de bolhas de ar ao retirar cada amostra do compartimento, a necessidade de agitação constante no compartimento recetor e a variabilidade existente ao longo do ensaio ⁹²⁻⁹⁴.

Nas câmaras de Ussing, tal como nas células de Franz, existem dois compartimentos, o dador e o recetor, divididos por uma membrana. Podem ser classificadas em horizontais e verticais, em que a nomenclatura segue a orientação da membrana, e, portanto, uma lógica contrária à das células de Franz. As amostras a estudar são colocadas no lado dador e a solução tampão no lado recetor. As câmaras de Ussing verticais são geralmente utilizadas para avaliar o transporte em tecidos, como o intestino delgado ou outros tecidos excisados. O sistema de Ussing horizontal permite o contacto com uma interface de ar, e estas câmaras são essencialmente utilizadas para estudos de transporte e toxicidade, utilizando uma membrana que contacta com o ar e que pode assim simular ambientes como a cavidade nasal, a cavidade pulmonar e o estrato córneo. Estas câmaras propiciam um ambiente em que o lado apical pode ser exposto a formulações líquidas ou semissólidas, enquanto que o lado basolateral está em contacto com o meio tamponado ^{69,95,96}. Existiu a necessidade de desenvolver/adaptar um método de libertação adequado, dentro das várias possibilidades e do equipamento disponível no laboratório, para

estudar a liberação de fármaco. Foram utilizadas as câmaras de Ussing horizontais por terem a vantagem de permitirem a exposição a pequenos volumes de formulações líquidas ou semissólidas, e por possibilitarem uma boa difusão de fármaco através de uma área bem definida (Figura 3).

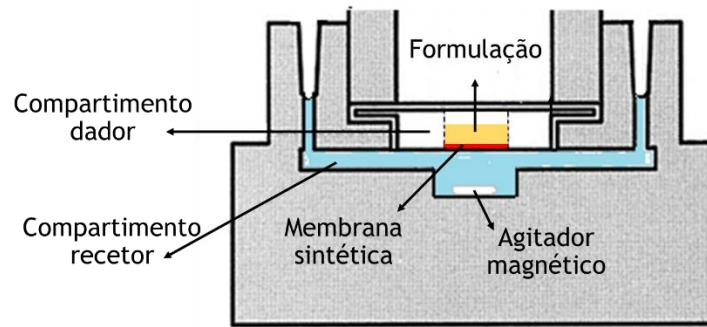


Figura 3 - Esquema representativo de uma câmara de Ussing horizontal.

1.5. Avaliação da Viscosidade

A viscosidade é definida como a resistência de um fluido ao movimento. Os fluidos podem ser classificados como Newtonianos ou Não-Newtonianos. Os fluidos Newtonianos apresentam uma viscosidade constante, independentemente da velocidade de cisalhamento, e assumindo uma velocidade de cisalhamento diretamente proporcional à tensão de cisalhamento aplicada. Os fluidos não-Newtonianos exibem uma viscosidade que varia consoante a velocidade de cisalhamento aplicada. Para a determinação da viscosidade existem disponíveis no mercado alguns tipos de viscosímetros também descritos nas farmacopeias, nomeadamente viscosímetros de tubo capilar, queda de esfera e rotativos. Os dois primeiros tipos são utilizados essencialmente para fluidos Newtonianos e o último tipo pode ser aplicado também a fluidos com comportamento não-Newtoniano ^{97,98}.

O viscosímetro rotativo mais comum determina a força (binário) que é exercida sobre um corpo em rotação num líquido, a uma velocidade de rotação constante, e apresenta a vantagem de abranger uma ampla gama de velocidades de cisalhamento. Este tipo de viscosímetro pode ser subdividido em duas categorias: absoluto e relativo. Os viscosímetros relativos não apresentam uma geometria de determinação característica, o seu escoamento não é bem definido e os valores de viscosidade obtidos são mais difíceis de comparar com outros valores de viscosidade absolutos ou relativos. Apenas é possível comparar os valores de viscosidade obtidos quando se utiliza o mesmo método viscosimétrico e as mesmas condições. Um exemplo de um viscosímetro relativo é o viscosímetro de agulhas. Já os viscosímetros absolutos possuem uma geometria de determinação característica, com escoamento bem definido, e os valores de viscosidade obtidos possibilitam a comparação com outros valores de viscosidade absolutos. Como exemplos

de viscosímetros absolutos surgem o viscosímetro de cilindros concêntricos e o cone-prato. Neste trabalho a viscosidade das preparações foi avaliada num viscosímetro absoluto do tipo cone-prato, semelhante ao esquematizado na Figura 4 ^{97,98}.

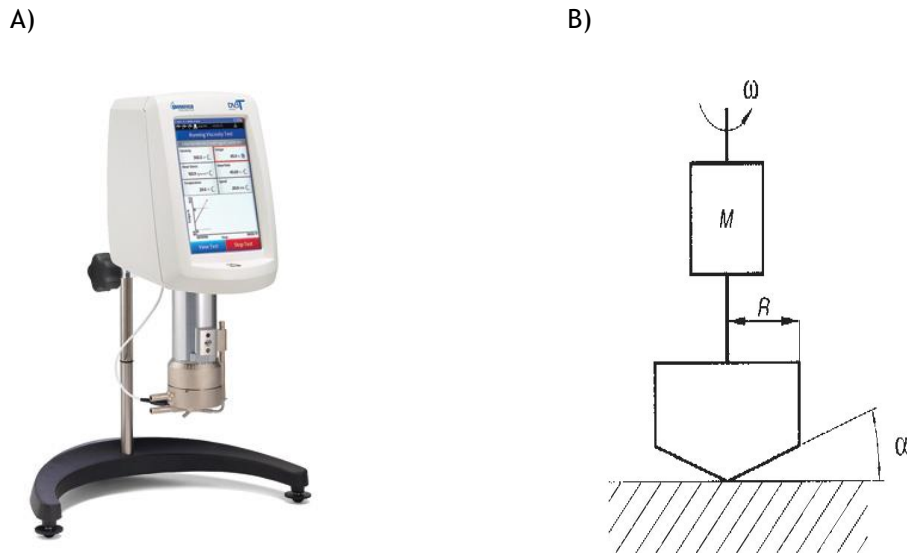


Figura 4 - Viscosímetro com geometria cone-prato. A) Imagem de um modelo de viscosímetro da marca Brookfield, com geometria cone-prato e termostatizável. B) Esquema de um viscosímetro com rotação do cone e prato fixo, figura adaptada da Farmacopeia (edição 9) ⁹⁸.

2. Objetivo

Tendo em vista contribuir para a seleção de uma formulação ou formulações promissoras para administração intranasal de fosfenitoína, os principais objetivos deste trabalho foram:

1. Desenvolver e validar um ensaio de libertação de fosfenitoína a partir de preparações líquidas em câmaras de Ussing horizontais;
2. Estudar o efeito de diferentes concentrações de um polímero termossensível (Pluronic F-127) ou de um polímero mucoadesivo (HPMC) na libertação da fosfenitoína, em formulações simples, com osmolalidade adequada à administração nasal, relacionando a libertação de fármaco com o comportamento reológico das formulações.

Tendo em conta as características dos polímeros escolhidos, isto é, tendo em conta o seu comportamento reológico, a hipótese formulada foi de que o Pluronic tivesse uma elevada influência na libertação de fármaco e que o HPMC praticamente não a influenciasse.

3. Materiais e Métodos

3.1. Materiais

Na preparação das formulações foram utilizados dois polímeros: o poloxâmico 407 (Pluronic® F-127), adquirido à Sigma-Aldrich (Steinheim, Alemanha) - polímero termossensível; ou a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), comprada à Acofarma® (Barcelona, Espanha) - polímero mucoadesivo. O fármaco fosfenitoína, na forma de sal sódico, foi generosamente oferecido pela JPN Pharma (Mumbai, Índia).

O fosfato de sódio monobásico monohidratado foi obtido através da Sigma-Aldrich (Steinheim, Alemanha), o hidrogenofosfato dissódico foi adquirido à Acrós Organics (Geel, Bélgica), o cloreto de potássio foi comprado à Chem-Lab NV (Zedelgem, Bélgica) e o cloreto de sódio à Fisher Chemical (Loughborough, Inglaterra). A água ultrapura usada ao longo de todo o trabalho foi obtida a partir de um aparelho de água Milli-Q®, filtro de 0,22 µm, da Merck (Darmstadt, Alemanha).

O pH das formulações foi medido com um medidor de pH Orion Star A211, da Thermo Fisher Scientific (Massachusetts, Estados Unidos da América), e ajustado com hidróxido de sódio ou ácido clorídrico, adquiridos, respetivamente, à Labkem (Barcelona, Espanha) e à Fluka® (Seelze, Alemanha).

3.2. Preparação das Formulações

Todas as formulações foram preparadas 3 vezes de forma independente. Com a finalidade de reduzir possíveis erros decorrentes de pipetagem, todas as matérias-primas utilizadas na preparação das formulações foram pesadas, numa balança de precisão (0,001 g), sendo as concentrações expressas em percentagem mássica.

Os veículos com Pluronic foram preparados pesando o pó nas quantidades pretendidas, sendo depois adicionada água ultrapura fria. Após a preparação a mistura foi deixada sob agitação de rolos (aparelho Cat rm 5, Alemanha) durante a noite, a 4 °C, em câmara frigorífica (marca Dagard, de Boussac, França), de modo a promover a dissolução completa do polímero. No caso dos veículos contendo HPMC, foi inicialmente preparada uma solução mais concentrada de polímero, a 2% (m/m), posteriormente diluída à concentração pretendida, e estas soluções foram deixadas também durante algumas horas sob agitação de rolos, à temperatura ambiente.

A solução *stock* do fármaco fosfenitoína sódica, a 60 mg/g, foi preparada pesando o fármaco e dissolvendo-o em parte da água fria ultrapura sob agitação mecânica, seguindo-se a adição de ácido ou base (soluções concentradas de HCl ou NaOH) de modo acertar o pH da solução para 7. No final, perfez-se o volume novamente com água ultrapura.

As formulações com fármaco foram preparadas da mesma forma que os veículos sem fármaco, mas para além da água e do polímero foi adicionada também a quantidade necessária de solução *stock* de fosfenitoína sódica para uma concentração final na formulação de 26 mg/g.

De salientar ainda que toda água utilizada na preparação das formulações e ao longo de todo o trabalho foi filtrada previamente com um filtro de 0,22 µm, com o intuito de garantir a ausência de partículas indesejáveis.

3.3. Viscosidade

3.3.1. Medição

As medições de viscosidade foram realizadas utilizando um viscosímetro de geometria cone-prato Brookfield DV3TRVCP (Ametek, Massachusetts, Estados Unidos da América), com auxílio do *software* Rheocalc T (versão 1.1.13). Acoplado ao reómetro encontrava-se um banho de água termostaticado da MultiTemp III (Newington, EUA) que permitia a estabilização da temperatura. Utilizaram-se os cones CP-40Z ou CP-52Z. Para todas as medições colocaram-se no prato 500 µL de amostra, por pipetagem reversa e à temperatura ambiente.

A viscosidade foi determinada em função de duas variáveis: a temperatura e a velocidade de rotação. A viscosidade em repouso foi determinada a uma temperatura constante - 20 °C (temperatura ambiente) ou 32 °C (temperatura da cavidade nasal) - com variação da velocidade de rotação, em intervalos de 10 ou 20 rotações por minuto (rpm). E para a determinação da temperatura de gelificação a viscosidade foi medida em função da variação da temperatura, entre 20 e 42 °C, a uma velocidade constante de 13,33 ou 50 rpm (dependendo do cone), correspondente a 100 s⁻¹ de velocidade de cisalhamento.

3.3.2. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com apoio do *software* GraphPad Prism, versão 6.01. No caso do HPMC a 0,5% (m/m), a ambas as temperaturas, os dados de viscosidade em função da velocidade de cisalhamento foram sujeitos a uma análise por regressão não linear do tipo decaimento exponencial, intitulada no *software* utilizado por “*One phase decay*”. Este modelo permitiu determinar o valor de Y quando X é zero. No caso do Pluronic a 15% (m/m), a 32 °C, os dados de viscosidade em função da velocidade de cisalhamento foram sujeitos a uma logaritmização das variáveis X e Y, que representam, respetivamente, a velocidade de cisalhamento e a viscosidade. Depois de logaritmizados foi aplicada uma regressão linear aos valores, e foi encontrado novamente o valor de Y quando X = 0. No que diz respeito ao HPMC a 0,2% e ao Pluronic a 12% (m/m), considerados fluídos newtonianos às duas temperaturas, os dados da viscosidade em repouso foram determinados fazendo a média (n = 3) dos valores que correspondentes à maior velocidade de rotação, ou seja, ao maior torque, pois eram os valores

que estavam sujeitos a um menor erro de medição. A comparação estatística dos valores obtidos foi realizada com recurso ao teste F.

No que diz respeito à temperatura de gelificação, os valores da $TG_{50\%}$ - temperatura à qual a formulação se encontra com metade da viscosidade de gelificação - foram obtidos através de uma regressão não linear do tipo sigmoide, denominada no *software* como “*log (agonist) vs response (Variable slope - four parameters)*”. Determinou-se ainda a segunda derivada desta função, com o objetivo de determinar o valor de temperatura que corresponde à aceleração máxima e mínima, representado por $T_{a\text{máx}}$ e $T_{a\text{mín}}$, respetivamente. A $T_{a\text{máx}}$ corresponde à temperatura à qual se assumiu que se iniciava, de forma clara, o processo de gelificação, correspondendo a $T_{a\text{mín}}$ à temperatura a que o processo de gelificação terminava.

3.4. Determinação da Osmolalidade

Na medição da osmolalidade das formulações preparadas utilizou-se o osmómetro *Osmomat 3000*, da Gonotec (Berlim, Alemanha). O equipamento foi previamente calibrado com água purificada e padrões de NaCl a 300 e 850 mOsmol/kg. As amostras foram medidas em triplicado, por abaixamento crioscópico. Para cada uma delas utilizou-se um volume de amostra de 50 μL .

3.5. Ensaio de Libertação

3.5.1. Desenvolvimento e Validação

O volume de tampão a colocar na câmara recetora foi estimado pesando as câmaras cheias de água ultrapura e vazias ($n = 3$), e calculando depois a diferença de massas, excluindo posteriormente o volume para o qual não havia difusão de fármaco (“volume morto”), através de um ensaio de difusão com uma solução do corante azul de metileno (0,2% m/V) do laboratório da HIMEDIA (Mumbai, Índia) colocado na câmara dadora. A temperatura do banho de termostatização foi aferida de modo a ser obtida uma temperatura de 32 °C medida nas câmaras de Ussing.

A quantificação de fosfenitoína nas amostras da câmara recetora foi realizada recorrendo a um método espectrofotométrico. Para a seleção do comprimento de onda, efetuou-se um varrimento entre 200 e 300 nm, num leitor de Microplacas xMark™ da Bio-Rad®, com a utilização de placas de 96 poços de leitura no ultravioleta da Greiner bio-one (Alemanha). O comprimento de onda selecionado foi 210 nm. A fim de evitar possíveis interferências do plástico na leitura da absorvância das amostras, leu-se também sempre a absorvância da placa vazia, ao comprimento de onda escolhido. Depois no cálculo da absorvância das amostras foi sempre descontado o valor correspondente à absorvância de cada poço para a placa vazia, assim como

o valor médio de absorvância do tampão. A diluição das amostras selecionada para as leituras foi de 1/20 em todos os poços.

Este procedimento analítico foi validado através da avaliação de alguns parâmetros: o intervalo de linearidade, a especificidade, a exatidão e a precisão, descritos na *guideline* “*ICH Harmonised Tripartite Guideline- Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*”⁹⁹. A exatidão foi garantida através do cálculo do *bias* para cada valor de concentração incluído nas retas de calibração. Inicialmente, verificou-se que não existia exatidão em todos os pontos do intervalo de linearidade pretendido, de acordo com os limites estabelecidos pela *guideline* americana¹⁰⁰. De modo a otimizar os valores, a reta foi transformada através da função $1/x^2$, tendo por base o artigo de A. M. Almeida et al¹⁰¹. Esta equação foi posteriormente utilizada na determinação das formulações. A precisão dos valores foi demonstrada através do cálculo do coeficiente de variação para os valores que se encontravam dentro do limite de linearidade. Tanto para o *bias* como para o coeficiente de variação os valores da reta não deveriam exceder $\pm 15\%$ (ou $\pm 20\%$ para o limite de quantificação mínimo)¹⁰⁰. A especificidade foi testada com uma solução de Pluronic a 15% (m/m) sem fármaco (controlo negativo) submetida às mesmas condições do ensaio de libertação.

3.5.2. Procedimento

Para a realização dos ensaios de libertação foi necessário preparar previamente uma solução tampão isotónica a pH 6,5, filtrada com um filtro de acetato de celulose de poro 0,2 μm (VWR). Este simulante nasal era constituído por 1,85 g/L de fosfato de sódio monobásico monohidratado, 0,94 g/L de hidrogenofosfato dissódico, 0,34 g/L de cloreto de potássio e 7 g/L de cloreto de sódio.

Os ensaios de libertação realizaram-se em câmaras de Ussing horizontais (marca Harvard Apparatus, NaviCyte, de Hugstetten, Alemanha), utilizando-se uma membrana sintética hidrofílica de polietersulfona, com um tamanho de poro de 0,2 μm , e com uma área de exposição de 0,64 cm^2 (marca Supor®, Pall Life Sciences, de Michigan, Estados Unidos da América). O tampão usado no preenchimento das câmaras foi previamente sonicado num banho de ultrassons da Branson®[®], de modo a eliminar o ar existente, evitando a formação de bolhas de ar durante o ensaio. Depois de preenchidas com o volume determinado (1,8 mL para a câmara recetora, 200 μL para a câmara dadora), as câmaras foram colocadas em série num suporte térmico acoplado a um banho de água termostaticado (marca Grant, Cambridge, Inglaterra) e aguardou-se 1 hora até à estabilização da temperatura (32 °C). Após o tempo de estabilização foram adicionados 200 μL da formulação que se pretendia estudar. De forma a minimizar possíveis perdas por evaporação, o compartimento superior foi coberto com uma película de parafina plástica (da Bemis™ Parafilm® M) durante a realização do ensaio.

Aos tempos estabelecidos (5, 20, 40, 60, 80, 120, 160 e 200 minutos) foram recolhidos 100 µL de amostra do compartimento recetor e foi reposto um volume igual com solução tampão no lado oposto da recolha. A câmara recetora foi mantida sob agitação magnética constante, a 200 rpm, durante a realização do ensaio. Como controlo positivo foi utilizada uma solução aquosa simples de fosfenitoína, à mesma concentração das formulações.

3.5.3. Análise Estatística

Novamente, a análise estatística foi realizada com apoio do software GraphPad Prism, versão 6.01. Os valores de massa libertada (massa de fármaco libertada entrando em linha de conta com a reposição de volume feita ao longo do ensaio) e os valores de tempo foram transformados: calculou-se a raiz quadrada da variável tempo e o quociente entre a massa libertada e a área da membrana utilizada (0,64 cm²). Com os dados transformados efetuou-se a regressão linear da libertação (massa libertada/área) em função da raiz quadrada do tempo, obtendo-se a velocidade de libertação de fármaco, representada pelo valor do declive^{68,102}. As diferenças estatísticas entre os valores de velocidade de libertação foram determinadas utilizando o teste F.

4. Resultados e Discussão

Foram selecionadas previamente, pelo grupo investigação, duas formulações de Pluronic na concentração de 12 e 15% (m/m) e duas formulações de HPMC nas percentagens de 0,2 e 0,5% (m/m). A solução *stock* de fármaco utilizada na preparação dos diferentes lotes apresentava uma concentração de 60 mg/g e pH de 7, os lotes apresentavam uma concentração de 26 mg/g. Apesar de lotes idênticos já terem sido caracterizados quanto à temperatura de gelificação, viscosidade em repouso e osmolalidade voltei a repetir estes ensaios e avalei as formulações quanto ao perfil de libertação. Os resultados surgem nas secções seguintes.

4.1. Temperaturas de Gelificação e Viscosidade em Repouso.

A viscosidade das formulações de Pluronic foi avaliada a uma velocidade de rotação constante e com um aumento progressivo da temperatura. As formulações com concentrações de polímero diferentes apresentaram um comportamento distinto, uma vez que a gelificação não ocorreu com polímero termossensível a 12% (m/m), mas com o polímero a 15% (m/m) já ocorreu (Figura 5). A adição de fármaco ao veículo não só aumentou a viscosidade, como também pareceu antecipar a temperatura de gelificação.

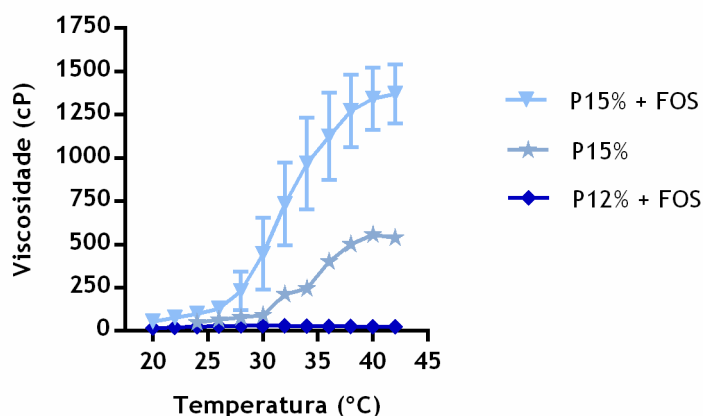


Figura 5 - Perfil de viscosidade em função da temperatura das formulações com Pluronic. FOS - fosfenitoína; P - Pluronic. Os pontos correspondem aos dados obtidos experimentalmente e as linhas à função de regressão não linear do tipo sigmoide, denominada no software como “*log (agonist) vs response (Variable slope - four parameters)*”; P15% (n = 1); P15% + FOS e P12% + FOS (n = 3).

Os valores de TG_{50} estimados para as formulações com Pluronic a 15% (m/m), com e sem fosfenitoína (P15% + FOS e P15%), mostram uma ligeira antecipação da gelificação, no entanto estatisticamente esta diferença não foi significativa, uma vez que a variância foi elevada com as formulações contendo fármaco (Tabela 2).

Tabela 2 - Temperatura de aceleração máxima e mínima e temperatura à qual a formulação se encontra com metade da viscosidade de gelificação para o Pluronic a 15%, com e sem fármaco.

	P15%	P15% + FOS
$TG_{50}; (IC)^{95\%}$	34,56; (33,53 a 35,59)	32,06; (29,99 a 34,13)
$T_{a\text{máx}}$	31,8	28,8
$T_{a\text{mín}}$	37,3	35,3

FOS - fosfenitoína; P - Pluronic; $T_{a\text{máx}}$ - temperatura de aceleração máxima; $T_{a\text{mín}}$ - temperatura de aceleração mínima; TG_{50} - temperatura à qual a formulação se encontra com metade da viscosidade de gelificação. Os valores da TG_{50} foram obtidos através de uma regressão não linear do tipo sigmoide, denominada no software como “*log (agonist) vs response (Variable slope - four parameters)*”. Para os valores de $T_{a\text{máx}}$ e de $T_{a\text{mín}}$ ainda se realizou a sua derivada desta função.

Ao analisar-se a $T_{a\text{máx}}$ percebe-se que a variação provocada pelo fármaco no início da gelificação foi de 31,8 para 28,8 °C (Tabela 2). A gelificação também parece completar-se mais cedo com o fármaco, perto dos 35 °C, temperatura que é espectável encontrar em zonas mais posteriores da cavidade nasal. O facto de a fosfenitoína ter antecipado ligeiramente a temperatura de início de gelificação para os 28,8 °C e aumentado a viscosidade não é desfavorável, dado que garante que a formulação está mais viscosa (parcialmente gelificada) a 32 °C, que é a temperatura média da cavidade nasal.

À temperatura de 32 °C, que é temperatura mínima média da cavidade nasal, as formulações com e sem fármaco, e em maior concentração (H0,5% e P15%), apresentaram um aumento da

viscosidade com a diminuição da velocidade de cisalhamento, o que é característico de um comportamento não-Newtoniano pseudoplástico (Figura 6). Contudo as formulações H0,2% e P12% (com e sem fármaco), cuja viscosidade se manteve constante com a variação da velocidade de cisalhamento, apresentaram comportamento Newtoniano. A partir destes resultados estimou-se a viscosidade em repouso. As preparações que continham Pluronic a 15% (m/m) (P15%), tendo gelificado e passado para um estado semissólido, apresentaram, como seria de esperar, uma viscosidade em repouso muito superior às preparações que continham o mesmo polímero a 12% (m/m) (P12%), ou às preparações que continham o polímero mucoadesivo, o HPMC (Tabela 3). As preparações que continham HPMC a 0,5% (m/m) (H0,5%) e a 0,2% (m/m) (H0,2%) foram as que apresentaram uma viscosidade mais baixa (Tabela 3). Como esperado, para cada tipo de polímero, quanto maior é a sua concentração maior a viscosidade em repouso determinada.

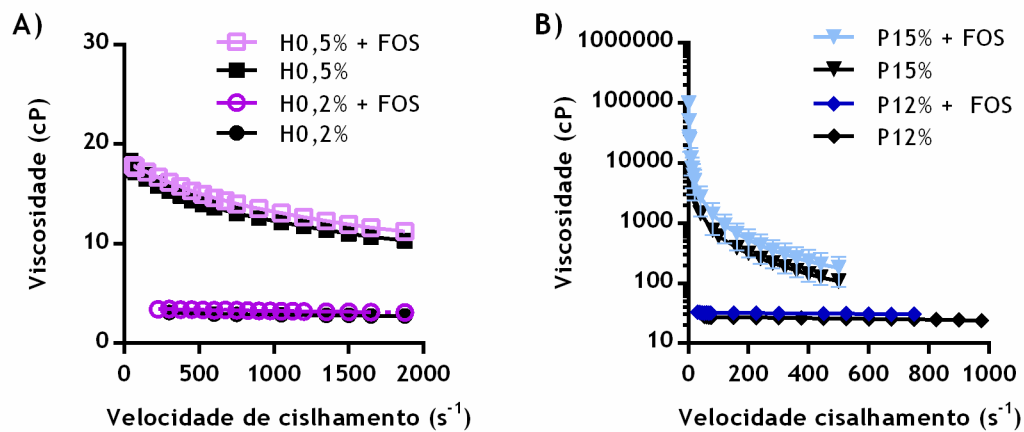


Figura 6 - Perfil de viscosidade em função da velocidade de cisalhamento à temperatura de 32 °C (n = 3). A) Formulações de fármaco contendo HPMC a 0,2 e a 0,5%. B) Formulações de fármaco contendo Pluronic a 12 e a 15%. FOS - fosfenitoína; H - HPMC; P - Pluronic.

Tabela 3 - Viscosidade em repouso estimada, a 32 °C, com e sem fármaco.

Formulação	Viscosidade em repouso	IC ^{95%}	n	R ²
P15%	51523*	44668 a 59429	1	0,9976
P15% + FOS	96383*	89743 a 103514	3	0,9991
P12%	23,77***	-	1	-
P12% + FOS	30,04***	27,12 a 32,96	3	-
H0,5%	17,97**	17,83 a 18,12	2	0,9978
H0,5% + FOS	18,28**	18,21 a 18,35	3	0,9995
H0,2%	2,75***	-	1	-
H0,2% + FOS	3,09***	2,99 a 3,18	3	-

* Valor determinado por regressão linear após transformação logarítmica das variáveis; ** valor determinado por regressão não linear (“one-phase decay”); *** valores determinados pela média dos valores obtidos à velocidade de rotação mais elevada (fluidos considerados Newtonianos); n - número de replicados (lotes independentes); FOS - fosfenitoína; IC^{95%} - intervalo de confiança a 95%; H - HPMC; P - Pluronic; R² - coeficiente de determinação.

À temperatura de 20 °C (representando a temperatura ambiente) todas as formulações apresentaram baixa viscosidade (< 50 cP) e comportamento Newtoniano, à exceção das formulações de H0,5% (com e sem fármaco), que apresentaram comportamento pseudoplástico (Figura 7).

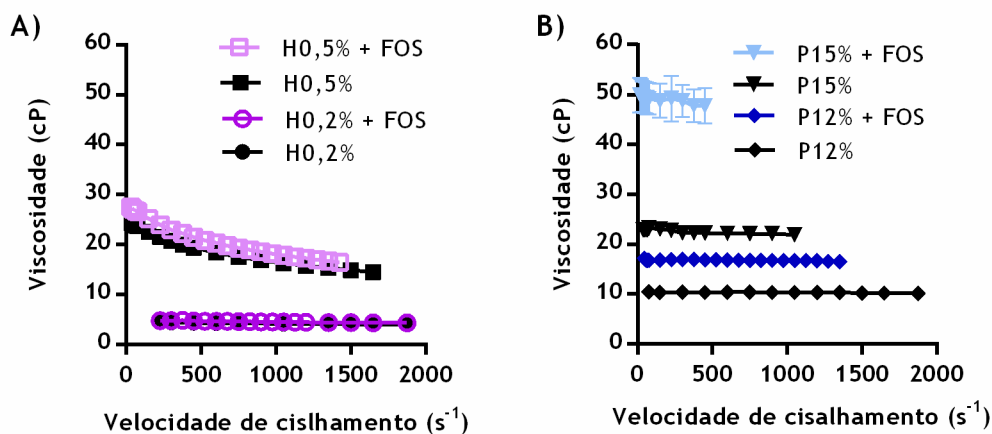


Figura 7 - Perfil de viscosidade em função da velocidade de cisalhamento à temperatura de 20 °C (n = 3). A) Formulações de fármaco contendo HPMC a 0,2 e a 0,5%. B) Formulações de fármaco contendo Pluronic a 12 e a 15%. FOS - fosfenitoína; H - HPMC; P - Pluronic.

A adição de fármaco ao veículo P15% aumentou significativamente a sua viscosidade em repouso ($p < 0,0001$) (Tabela 4). De salientar que, mesmo sem significância estatística, a mesma tendência foi observada com o veículo P12%. Nas formulações que continham o polímero mucoadesivo, a viscosidade não foi praticamente alterada com a adição de fármaco.

O veículo com polímero mucoadesivo a 0,5% (m/m) foi o que apresentou a viscosidade em repouso mais elevada, seguido do veículo com polímero termossensível a 15% (m/m). Seguiu-se a formulação P12%, e a H0,2% foi a que teve a viscosidade mais baixa (Tabela 4). A tendência já descrita a 32 °C, da adição de fármaco aos veículos ter provocado um aumento na viscosidade em repouso, foi constatada também a 20 °C.

Tabela 4 - Viscosidade em repouso estimada, a 20 °C, com e sem fármaco.

Formulação	Viscosidade em repouso	IC ^{95%}	n	R ²
P15%	21,91*	-	1	-
P15% + FOS	47,76*	39,09 a 56,43	3	-
P12%	10,11*	-	1	-
P12% + FOS	16,49*	15,73 a 17,25	3	-
H0,5%	24,74**	24,58 a 24,90	2	0,9975
H0,5% + FOS	27,91**	27,74 a 28,09	3	0,9946
H0,2%	3,95*	-	1	-
H0,2% + FOS	4,26*	4,02 a 4,51	3	-

* Valores determinados pela média da velocidade de rotação mais elevada (fluidos considerados newtonianos); ** valor determinado por regressão não linear (“one-phase decay”); n - número de replicados; FOS - fosfenitoína; IC^{95%} - intervalo de confiança a 95%; H - HPMC (polímero mucoadesivo); P - Pluronic (polímero termossensível); R² - coeficiente de determinação.

4.2. Caracterização da Osmolalidade

No que diz respeito à osmolalidade das formulações, observou-se que o veículo sem fármaco P15% e as formulações com fármaco H0,2% e o H0,5% se apresentaram ligeiramente hipotónicas (Figura 8). Com a adição do fármaco (na concentração de 26 mg(g) as formulações com Pluronic tornam-se ligeira a moderadamente hipertónicas. O facto de as preparações com fármaco P15% e P12% serem no máximo moderadamente hipertónicas não compromete a sua administração intranasal, dado que é possível administrá-las sem causar toxicidade, estando dentro dos limites de segurança estabelecidos^{103,104}.

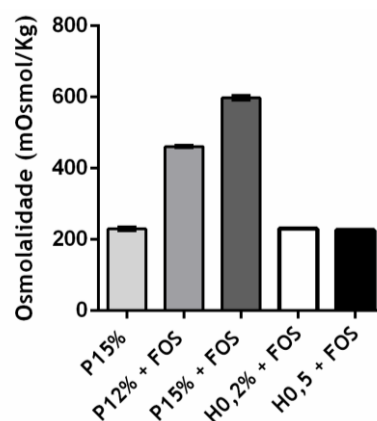


Figura 8 - Valores de osmolalidade obtidos para as formulações com fármaco e para o veículo com Pluronic a 15% (m/m). Os resultados são apresentados na forma de média ± desvio padrão. FOS - Fosfenitoína; H - HPMC; P - Pluronic.

4.3. Ensaio de Liberação

4.3.1. Validação do Método de Quantificação

O volume de solução tampão calculado para o preenchimento das câmaras recetoras foi de $2,05 \pm 0,07$ mL (média \pm desvio padrão), com um coeficiente de variação de 3,35%, demonstrando uma baixa variabilidade entre câmaras. No entanto, apesar de o volume calculado através da diferença das massas das câmaras cheias e vazias ter sido este, o volume realmente utilizado no preenchimento das câmaras recetoras foi de 1,8 mL, porque se percebeu que não havia difusão para os canais destinados aos eléctrodos (tapados com parafusos brancos visíveis, Figura 9), sendo que o volume morto estimado posteriormente foi cerca de 0,2 mL.

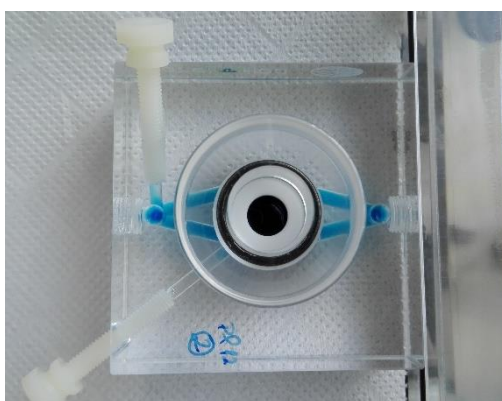


Figura 9 - Câmara de Ussing horizontal preenchida com água ultrapura, e com migração do corante azul de metileno colocado na câmara dadora.

Com o intuito de validar o método de quantificação de fosfenitoína utilizado no estudo de liberação foram analisados alguns parâmetros a especificidade, a exatidão, o intervalo de linearidade e a precisão.

Verificou-se que os polímeros em dispersão aquosa apresentavam uma absorvância praticamente nula a 210 nm, o Pluronic a 15% (m/m) demonstrado experimentalmente nas condições do ensaio de liberação (ver secção 4.3.2., Figura 10), e o HPMC a 0,5% (m/m) determinado anteriormente pelo grupo de investigação em medição direta (Patrícia Pires, comunicação oral, 2019). Ou seja, para o comprimento de onda seleccionado os polímeros presentes nas formulações não interferiram na quantificação da fosfenitoína. Isto confirmou a especificidade do método utilizado para o fármaco, em relação aos constituintes do veículo. Para além disso, as absorvâncias da medição da placa vazia e a média de absorvâncias do tampão foram subtraídas às absorvâncias das amostras.

Obteve-se linearidade entre 0,17333 e 0,0081 mg/g (reta de calibração com a equação $y = 12,9399x + 0,0165$, com $R^2 = 0,9749$), com precisão e exatidão dentro dos limites especificados pelas normas, encontrando-se o coeficiente de variação e o *bias*, respetivamente, entre 1,71% e 13,53%, e -13,14% e 6,84% (Tabela 5).

Tabela 5 - Coeficiente de variação (CV) e *bias* correspondentes a cada concentração de fármaco incluída na reta de calibração.

Concentração FOS (mg/g)	CV (%)	<i>Bias</i> (%)
0,17333	1,71	-13,14
0,13	8,37	-5,19
0,065	5,56	5,16
0,0325	5,28	6,84
0,0163	12,64	2,95
0,0081	13,53	-3,18

FOS - fosfenitoína; CV - coeficiente de variação; *Bias* - erro sistemático.

4.3.2. Caracterização do Perfil de Libertação

Como era de esperar, ao fim de cerca de 3 horas e meia de ensaio a solução que continha apenas fosfenitoína (usada como controlo positivo) apresentou valores de percentagem de libertação de fármaco muito próximos de 100% (Figura 10). A formulação não continha polímeros que aumentassem a sua viscosidade ou interagissem com o fármaco e o retivessem, e como tal a libertação não foi condicionada, permitindo assim uma difusão de fármaco rápida. Observou-se ainda que a formulação H0,2% apresentou uma percentagem de libertação próxima do controlo positivo. As formulações H0,5% e P12% apresentaram um perfil de libertação de fármaco muito semelhante entre si, mas de libertação aparentemente mais lenta e em menor extensão que a H0,2%, o que era de esperar devido à sua maior viscosidade.

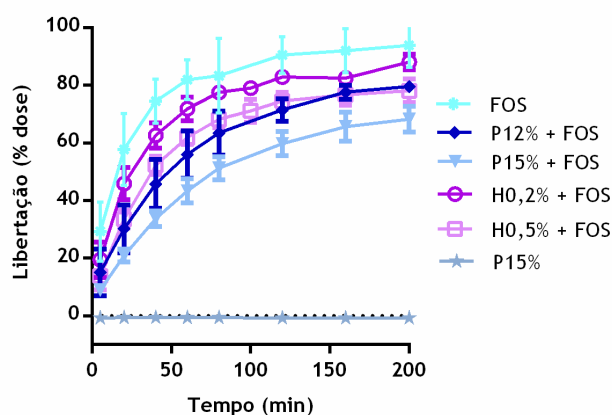


Figura 10 - Caracterização do perfil de libertação (percentagem de dose) de fosfenitoína, a 32 °C, das formulações ao longo tempo (200 minutos). FOS - fosfenitoína; P15% - (Pluronic a 15% sem fármaco); P15% + FOS - (Pluronic a 15% com fármaco); P12% + FOS - (Pluronic a 12% com fármaco); H0,5 + FOS - (HPMC a 0,5% com fármaco); H0,2% + FOS - (HPMC a 0,2% com fármaco).

A formulação P15% foi a que apresentou uma percentagem de libertação inferior ao fim do ensaio, o que era expectável dado que foi a formulação que apresentou maior viscosidade em repouso a 32 °C. Sendo assim, parece existir a relação esperada entre a viscosidade da formulação e a percentagem de fármaco libertado, sendo que, no geral, uma formulação mais viscosa tende a reter mais o fármaco e a libertá-lo mais lentamente e em menor extensão.

O veículo sem fármaco P15% foi usado como controlo negativo. A percentagem de libertação de fosfenitoína foi nula, demonstrando a ausência de interferência do Pluronic, conforme já explicitado, quando foi referida a especificidade do ensaio.

Foi ainda estimada a velocidade de libertação do fármaco, pelo método de Higuchi, conforme descrito na secção 3.5.3. Tal como esperado, a solução aquosa de fosfenitoína foi a que apresentou maior velocidade de libertação de fármaco, o que se encontra concordante com o perfil de percentagem de libertação analisado anteriormente (Tabela 6). As formulações que continham o polímero mucoadesivo apresentaram uma velocidade de libertação muito semelhante entre si (diferença estatisticamente não significativa). A preparação P15% foi a que apresentou uma velocidade de libertação inferior ($p < 0,001$ em relação a todas as outras formulações, à exceção da P12%). Isto era esperado dado que era a formulação que apresentava uma maior viscosidade, o que retardou a libertação de fármaco. A velocidade de libertação de fármaco da formulação P12% foi ainda significativamente inferior em relação à H0,2% ($p < 0,05$). Note-se que o valor de R^2 da regressão linear aplicada no cálculo da velocidade de libertação de fármaco a partir das formulações foi superior a 0,99 quando foram considerados os valores médios da massa libertada, demonstrando um bom ajuste à linearidade. Os valores de R^2 usando valores individuais foram inferiores devido à variabilidade na libertação de fármaco entre as várias câmaras.

Tabela 6 - Velocidade de libertação de fármaco a 32 °C. A velocidade foi estimada a partir da massa libertada, com linearização pelo método de Higuchi. É apresentada a matriz de significância estatística (valores de p) da diferença entre velocidades de libertação (Teste F).

		FOS	P15% + FOS	P12% + FOS	H0,5% + FOS	H0,2% + FOS
Velocidade de libertação (declive médio \pm desvio padrão) ($\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1/2}$)		0,903 \pm 0,087	0,518 \pm 0,016	0,597 \pm 0,015	0,764 \pm 0,030	0,861 \pm 0,064
R^2 (valores individuais)		0,8228	0,9695	0,8722	0,9623	0,9361
R^2 (valores médios)		0,9908	0,9972	0,998	0,9985	0,9945
Valor de p na diferença entre velocidades de libertação (teste F)	P15% + FOS	0,0032	-	-	-	-
	P12% + FOS	n.s.	n.s.	-	-	-
	H0,5% + FOS	n.s.	0,0004	n.s.	-	-
	H0,2% + FOS	n.s.	0,0001	0,0415	n.s.	-

FOS - fosfenitoína; n.s. - não significativo; P - Pluronic; H - HPMC; R^2 - coeficiente de determinação

Ao analisar com cuidado o perfil de viscosidade e a velocidade libertação, relativamente ao polímero mucoadesivo, dada a sua baixa viscosidade não era previsível que influenciasse muito a libertação de fármaco. De facto, houve uma tendência para a diminuição da velocidade de libertação comparativamente a uma solução de FOS, mas não estatisticamente significativa no presente ensaio, possivelmente devido a ser observado alguma variabilidade, sobretudo no controlo positivo. Já com o polímero termossensível, a gelificação na formulação P15% provocou uma redução significativa da velocidade de libertação da FOS, mas menos do que o esperado tendo em conta o aumento exponencial da viscosidade. Isto pode dever-se ao facto de poder demorar algum tempo até ocorrer aumento de temperatura e gelificação após adição da preparação à câmara, e portanto a viscosidade não ser inicialmente tão elevada como estimada em condições de equilíbrio.

Este trabalho foi apresentado sob a forma de comunicação em painel (poster) na 10ª edição do Congresso Nacional BelnMed - *Beira Interior Medical Meeting* (Anexo II).

5. Conclusão

Este trabalho experimental teve como objetivos desenvolver e validar um ensaio de avaliação da libertação de fosfenitoína a partir de formulações líquidas mucoadesivas e/ou termossensíveis, e estudar o efeito de diferentes concentrações de um polímero termossensível (Pluronic F-127) e outro mucoadesivo (HPMC), de diferente comportamento reológico, na libertação de fosfenitoína.

Foi desenvolvido e validado com sucesso um ensaio de libertação usando câmaras de Ussing horizontais e quantificação por absorvância no ultravioleta. Do estudo do efeito que estes polímeros tiveram na libertação de fármaco, pode concluir-se que, como seria espectável, quanto maior for a viscosidade da formulação menor vai ser a libertação de fármaco a partir dela. A gelificação, que leva a um aumento exponencial da viscosidade, só ocorreu para o polímero termossensível a 15% (m/m), e a adição de fármaco ao veículo não só aumentou a viscosidade como também pareceu antecipar a temperatura de gelificação. A adição de fármaco ao veículo fez com que a gelificação tivesse início aos 28,8 °C e terminasse aos 35,3 °C, o que poderá ser vantajoso, dado que garante a gelificação na cavidade nasal. Contudo, a gelificação interferiu na velocidade de libertação de fármaco, embora em menor extensão do que seria de esperar, provavelmente devido ao facto de o processo de gelificação não ter surgido de forma instantânea. Poderá ser vantajosa a utilização de polímeros que permitam aumentar a viscosidade das formulações, porém apenas até certo ponto, pois este aumento não deve ser tanto que provoque um aumento significativo da retenção do fármaco na formulação, diminuindo a sua libertação. No entanto, formulações relativamente viscosas poderão permitir um maior tempo de contacto com a mucosa nasal, o que poderá aumentar a biodisponibilidade.

Já o polímero mucoadesivo, que leva a um ligeiro aumento da viscosidade, não interferiu significativamente na velocidade de libertação de fármaco.

Tendo em conta a osmolalidade das formulações, nenhuma delas parece ter propensão para apresentar toxicidade na mucosa nasal. Contudo, as formulações com HPMC, sendo ligeiramente hipotónicas, permitem o aumento da dosagem de fármaco sem comprometer a segurança osmótica da preparação. Por esta razão, considerando o conjunto de resultados obtidos, seria pertinente prosseguir para ensaios de permeação *ex vivo* e/ou de farmacocinética *in vivo* com polímero mucoadesivo a 0,5% (m/m), aumentando a dosagem de fármaco.

Referências

1. Ordem dos Farmacêuticos. Áreas Profissionais - Farmácia Comunitária. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>. Accessed June 2, 2019.
2. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. 2012. <https://dre.pt/application/conteudo/175991>.
3. Farmacêuticos O dos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). Conselho Nacional da Qualidade. 2009.
4. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. 2007. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_IV/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf.
5. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho - Regulamentação das áreas mínimas das farmácias. 2014.
6. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. 2012. <https://dre.pt/application/conteudo/179072>.
7. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
8. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Perguntas Frequentes - Medicamentos de uso humano - Farmacovigilância, http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia. http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia. Accessed June 2, 2019.
9. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Sistema Nacional de Farmacovigilância. <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>. Accessed May 30, 2019.
10. VALORMED. Quem somos - Valormed, <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>. <http://www.valormed.pt/intro/home>. Accessed June 2, 2019.
11. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. 2006.
12. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Portaria n.º 224/2015, de 27 julho. 2015.
13. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro. 2016.
14. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º

- 128/2013, de 5 de setembro. 2013.
15. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. 1993. <https://dre.pt/application/conteudo/585178>.
 16. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto regulamentar n.º 61/94 de 12 de outubro. 1994.
 17. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Lei n.º 8/2019, de 1 de fevereiro. 2019.
 18. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Despacho n.º 17690/2007 de 23 de julho. 2007.
 19. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. 2008.
 20. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro. 2009.
 21. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Medicamentos homeopáticos. <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/medicamentos-homeopaticos>. Accessed May 30, 2019.
 22. Direção Geral de Saúde. Propostas da Terapêutica - Homeopatia. 2003.
 23. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. 2009.
 24. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro. 2008.
 25. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. 2003.
 26. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. 2015.
 27. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. 2008. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
 28. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro. 2010.
 29. Direção Geral de Saúde. A Hipertensão Arterial em Portugal. <https://www.dgs.pt/em-destaque/a-hipertensao-arterial-em-portugal-ppsx.aspx>. Published 2013. Accessed May 29, 2019.
 30. Direção Geral da Saúde. Norma n.º 026/2011 de 29/09/2011 atualizada em 19/03/2013 - Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. 2013.
 31. Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral de Preparação Individualizada da Medicação. 2018.
 32. Direção Geral da Saúde. Avaliação antropométrica no adulto - Norma da DGS n.º 017/2013. 2013. <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0172013-de-05122013.aspx>.

33. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Deliberação n.º 139/CD/2010. 2010.
34. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Deliberação n.º 145/CD/2010. 2010.
35. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. 2004. http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf.
36. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. 2004.
37. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. 2004.
38. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. 2004. <https://dre.pt/application/conteudo/517633>.
39. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro. 2010.
40. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho. 2015. <https://dre.pt/application/conteudo/69879390>.
41. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Portaria n.º 255/2016, de 27 de setembro. 2016. <https://dre.pt/application/conteudo/75415905>.
42. Md S, Mustafa G, Baboota S, Ali J. Nanoneurotherapeutics approach intended for direct nose to brain delivery. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015;41:1922-1934. doi:10.3109/03639045.2015.1052081
43. Djupesland, Per G; Messina, John C; Mahmoud RA. The nasal approach to delivering treatment for brain diseases: an anatomic, physiologic, and delivery technology overview. *Futur Sci Gr.* 2017;8:89-107. doi:10.4155 / tde.14.41
44. Musumeci T, Bonaccorso A, Puglisi G. Epilepsy Disease and Nose-to-Brain Delivery of Polymeric Nanoparticles: An Overview. *Pharmaceutics.* 2019;11:118. doi:10.3390/pharmaceutics11030118
45. Pires PC, Santos AO. Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies. *J Control Release.* 2018;270(2018):89-100. doi:10.1016/j.jconrel.2017.11.047
46. Agrawal M, Saraf S, Saraf S, et al. Nose-to-brain drug delivery: An update on clinical challenges and progress towards approval of anti-Alzheimer drugs. *J Control Release.* 2018;281:139-177. doi:10.1016/j.jconrel.2018.05.011
47. Pardridge W. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *J Am Soc Exp Neurother.* 2005;2:3-14. doi:<https://doi.org/10.1602/neurorx.2.1.3>
48. Abolhasanzadeh Z, Ashrafi H, Badr P, Azadi A. Traditional neurotherapeutics approach intended for direct nose to brain delivery. *J Ethnopharmacol.* 2017;209:116-123. doi:10.1016/j.jep.2017.07.026
49. Gao H. Progress and perspectives on targeting nanoparticles for brain drug delivery.

- Acta Pharm Sin B*. 2016;6:268-286. doi:10.1016/j.apsb.2016.05.013
50. Katare YK, Piazza JE, Bhandari J, et al. Intranasal delivery of antipsychotic drugs. *Schizophr Res*. 2017;184:2-13. doi:10.1016/j.schres.2016.11.027
 51. Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, et al. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration - Focus on opioids. *Pharmacol Ther*. 2012;134:366-379. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.03.003
 52. Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA. A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. *J Control Release*. 2016;237:147-159. doi:10.1016/j.jconrel.2016.07.001
 53. Nagpal K, Singh SK, Mishra DN. Chitosan nanoparticles: A promising system in novel drug delivery. *Pharm Soc Japan*. 2010;58:1423-1430. doi:10.1248/cpb.58.1423
 54. Shaikh, Rahamatullah; Singh, Thakur Raghu Raj Singh; Garland, Martin James; Woolfson, a. David; Donnelly RF. Mucoadhesive drug delivery systems. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011;38:643-652. doi:10.3109/03639045.2011.623355
 55. D. Nagda C, P. Chotai N, C. Nagda D, B. Patel S, L. Patel U. Preparation and Characterization of Spray-Dried Mucoadhesive Microspheres of Ketorolac for Nasal Administration. *Curr Drug Deliv*. 2012;9(2):205-218. doi:10.2174/156720112800234503
 56. Hager AS, Arendt EK. Influence of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), xanthan gum and their combination on loaf specific volume, crumb hardness and crumb grain characteristics of gluten-free breads based on rice, maize, teff and buckwheat. *Food Hydrocoll*. 2013;32:195-203. doi:10.1016/j.foodhyd.2012.12.021
 57. Rowe, Raymond C; Sheskey, Paul J; Quinn M. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.
 58. Graham S, Marina PF, Blencowe A. Thermoresponsive polysaccharides and their thermoreversible physical hydrogel networks. *Carbohydr Polym*. 2019;207:143-159. doi:10.1016/j.carbpol.2018.11.053
 59. Patel MA, AbouGhaly MHH, Schryer-Praga J V., Chadwick K. The effect of ionotropic gelation residence time on alginate cross-linking and properties. *Carbohydr Polym*. 2017;155:362-371. doi:10.1016/j.carbpol.2016.08.095
 60. Saraf S, Alexander A, Ajazuddin, Khan J, Saraf S. Poly(ethylene glycol)-poly(lactic-co-glycolic acid) based thermosensitive injectable hydrogels for biomedical applications. *J Control Release*. 2013;172:715-729. doi:10.1016/j.jconrel.2013.10.006
 61. Antonino RSCMQ, Nascimento TL, de Oliveira Junior ER, Souza LG, Batista AC, Lima EM. Thermoreversible mucoadhesive polymer-drug dispersion for sustained local delivery of budesonide to treat inflammatory disorders of the GI tract. *J Control Release*. 2019;303:12-23. doi:10.1016/j.jconrel.2019.04.011
 62. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Fenitoína Generis 250 mg/5 ml Solução Injectável - Resumo das características do medicamento.
 63. Burstein AH, Cox DS, Mistry B, Eddington ND. Phenytoin pharmacokinetics following oral administration of phenytoin suspension and fosphenytoin solution to rats. *Epilepsy Res*. 1999;34:129-133. doi:10.1016/S0920-1211(98)00107-7

64. Fischer, James H; Patel, Tejal V; Fischer PA. Fosphenytoin. *Clin Pharmacokinet.* 2003. doi:10.2165 / 00003088-200342010-00002
65. Trinka E. What is the relative value of the standard anticonvulsants: Phenytoin and fosphenytoin, phenobarbital, valproate, and levetiracetam? *Epilepsia.* 2009;50:40-43. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02368.x
66. Yuan H, Li N, Lai Y. Evaluation of in vitro models for screening alkaline phosphatase-mediated bioconversion of phosphate ester prodrugs. *Am Soc Pharmacol Exp Ther.* 2009;37(7):1443-1447. doi:10.1124/dmd.108.026245
67. Kanfer I, Rath S, Purazi P, Mudyahoto NA. In Vitro Release Testing of Semi-Solid Dosage Forms. *Dissolution Technol.* 2017. doi:10.14227/DT240317P52
68. Farmacopeia Europeia. Chapter 1724 Semisolids Drug Products. In: ; 2017.
69. Westerhout J, Wortelboer H, Verhoeckx K. In vitro intestinal tissue models: General introduction. *Impact Food Bioact Heal Vitro Ex Vivo Model.* 2015.
70. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *ILAE POSITION Pap.* 2018;31:296-306. doi:10.1007/s10309-018-0218-6
71. World Health Organization. Epilepsy. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. Published 2019. Accessed June 24, 2019.
72. Pichler, M; Hocker S. Management of status epilepticus. In: *Handbook of Clinical Neurology.* 1st ed. Elsevier B.V.; 2017:705-706. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63600-3.00009-X>.
73. Lowenstein D, Treiman DM, Dodson WE, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016;16:48-61. doi:10.5698/1535-7597-16.1.48
74. Costa C, Moreira JN, Amaral MH, Sousa Lobo JM, Silva AC. Nose-to-brain delivery of lipid-based nanosystems for epileptic seizures and anxiety crisis. *J Control Release.* 2019;295:187-200. doi:10.1016/j.jconrel.2018.12.049
75. Drugbank, versão 5.1.3, de 2019-04-02. <https://www.drugbank.ca/unearth/q?utf8=✓&query=fenytoina&searcher=drugs>. Accessed June 24, 2019.
76. Nevitt SJ, Marson AG, Weston J, Tudur Smith C. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev.* December 2016. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001904.pub3>.
77. Touchette DR. RDH. Cost-minimization analysis of phenytoin and fosphenytoin in the emergency department. *Pharmacotherapy.* 2000;20:908-916.
78. World Health Organization. *21st World Health Organization Model List of Essential Medicines.*; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>.
79. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Infomed- base de dados

- de medicamentos de uso humano. <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>. Accessed June 24, 2019.
80. Anderson GD, Saneto RP. Current oral and non-oral routes of antiepileptic drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64:911-918. doi:10.1016/j.addr.2012.01.017
 81. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Hidantina 100 mg, comprimido revestido - Resumo das características do medicamento.
 82. Kumar A, Pandey AN, Jain SK. Nasal-nanotechnology: Revolution for efficient therapeutics delivery. *Drug Deliv.* 2016;23:681-693. doi:10.3109/10717544.2014.920431
 83. Wermeling DP. Intranasal Delivery of Antiepileptic Medications for Treatment of Seizures. *J Am Soc Exp Neurother.* 2009;6:352-358. doi:10.1016/j.nurt.2009.01.002
 84. UCB-USA official site. <https://ucb-usa.com/stories-media/UCB-U-S-News/detail/article/UCB-announces-NAYZILAM®-midazolam-nasal-spray-now-approved-by-FDA-to-treat-intermittent-stereotypic-episodes-of-frequent-seizure-activity-in-people-living-with-epilepsy-in-the-U-S>. Accessed August 30, 2019.
 85. Bonferoni MC, Rossi S, Sandri G, et al. Nanoemulsions for “nose-to-brain” drug delivery. *Pharmaceutics.* 2019;11. doi:10.3390/pharmaceutics11020084
 86. Farmacopeia Portuguesa (9.0) Monografia 2.9.3. (ensaio de dissolução das formas sólidas).
 87. Marzouk MA, Osman DA, Abd El-Fattah AI. Formulation and in vitro evaluation of a thermoreversible mucoadhesive nasal gel of Itopride Hydrochloride. *Drug Dev Ind Pharm.* 2018. <http://dx.doi.org/10.1080/03639045.2018.1504059>.
 88. Dua K, Mathure D, Madan JR, Gujar KN, Tupsamundre A, Ranpise HA. Formulation and evaluation of niosomal in-situ nasal gel of a Serotonin Receptor Agonist, Buspirone Hydrochloride for the brain delivery via intranasal route. *Pharm Nanotechnol.* 2018;06:69-78. doi:10.2174/2211738506666180130105919
 89. Saindane NS, Pagar KP, Vavia PR. Nanosuspension Based In Situ Gelling Nasal Spray of Carvedilol: Development, In Vitro and In Vivo Characterization. *AAPS PharmSciTech.* 2013;14(1):189-199. doi:10.1208/s12249-012-9896-y
 90. Bao Q, Shen J, Jog R, et al. In vitro release testing method development for ophthalmic ointments. *Int J Pharm.* 2017;145-156. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.04.075
 91. Liu D, Zhang C, Zhang X, et al. Permeation measurement of gestodene for some biodegradable materials using Franz diffusion cells. *Saudi Pharm J.* 2015;23(4):413-420. doi:10.1016/j.jsps.2015.01.012
 92. Ng S-F, Rouse JJ, Sanderson FD, Meidan V, Eccleston GM. Validation of a Static Franz Diffusion Cell System for In Vitro Permeation Studies. *Am Assoc Pharm Sci.* 2010;11. doi:10.1208/s12249-010-9522-9
 93. Salamanca CH, Barrera-Ocampo A, Lasso JC, Camacho N, Yarce CJ. Franz diffusion cell approach for pre-formulation characterisation of ketoprofen semi-solid dosage forms. *Pharmaceutics.* 2018. doi:10.3390/pharmaceutics10030148
 94. Bartosova L, Bajgar J. Transdermal drug delivery in vitro using diffusion cell. *Curr Med*

Chem. 2012:4671-4677. doi:10.2174/092986712803306358

95. Kissler B, Mangelsen E, Wingolf C, et al. The Ussing chamber assay to study drug metabolism and transport in the human intestine. *Curr Protoc Pharmacol.* 2017. doi:10.1002/cpph.22
96. A Harvard Apparatus Company. *Guide to Ussing Chamber Systems.*
97. Marriott C. Rheology. In: *Aulton's Pharmaceutics - The Design and Manufacture of Medicines.* ; 2013.
98. Farmacopeia Portuguesa (9.0) Monografia 2.2.10. (Viscosidade - Método do viscosímetro rotativo).
99. Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology, Q2 (R1). *Int Conf Harmon Tech Requir Regist Pharm Hum use.* 2005.
100. Food and Drug Administration. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. 2018.
101. Almeida AM, Castel-Branco MM, Falcão AC. Linear regression for calibration lines revisited: Weighting schemes for bioanalytical methods. *J Chromatogr B.* 2002;774:215-222. doi:10.1016/S1570-0232(02)00244-1
102. K.H. Ramteke, P.A. Dighe , A.R. Kharat SVP. Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. *Sch Acad J Pharm.* 2014:388-396.
103. Khan AR, Liu M, Khan MW, Zhai G. Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route. *J Control Release.* 2017. doi:10.1016/j.jconrel.2017.09.001
104. Marx D, Williams G, Birkhoff M. Intranasal Drug Administration – An Attractive Delivery Route for Some Drugs. In: *Drug Discovery and Development - From Molecules to Medicine.* InTech; 2015. <http://www.intechopen.com/books/drug-discovery-and-development-from-molecules-to-medicine/intranasal-drug-administration-an-attractive-delivery-route-for-some-drugs>.

Anexos

Anexo I - Questionário de avaliação para o serviço de administração de injetáveis e vacinas



Anexo VII do Manual da Qualidade

Questionário de avaliação para o Serviço de Administração de Injetáveis e Vacinas

[Adaptado de Ordem dos Farmacêuticos (2015). Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos. Uma abordagem prática.]

Nome do cliente:		Farmácia:		
Data de nascimento:	Nº cliente no SI:		Contacto:	
QUESTÕES	SIM	NÃO	OBSERVAÇÕES (especificar, se aplicável)	
Sente-se doente hoje? (1)				
É alérgico a algum medicamento, alimento ou vacina (pesquisar especificamente alergia ao ovo)? (1) (2)				
Já fez alguma reação alérgica grave a uma vacina? (1)				
Alguma vez teve efeitos indesejáveis ou outras reações à administração de injetáveis (ex. desmaio, convulsão, pânico)? (1) (2)				
Tem algum problema de saúde? (1) (2)				
Utiliza habitualmente medicamentos? (1) (2)				
Nos últimos 3 meses fez algum tratamento que torne o sistema imunitário fraco? (ex. corticóides, radioterapia)? (1)				
Para mulheres em idade fértil: está grávida ou a planejar engravidar? (1) (2)				
QUESTÕES a colocar apenas no caso de vacinas vivas	SIM	NÃO	OBSERVAÇÕES (especificar, se aplicável)	
Durante o último ano, recebeu alguma transfusão de sangue, derivados do sangue ou imunoglobulina? (1)				
Recebeu alguma vacina nas últimas 4 semanas? (1)				

- (1) Questões relacionadas com o serviço de administração de vacinas
(2) Questões relacionadas com o serviço de administração de injetáveis

Consentimento Informado

Declaro que as informações que prestei são verdadeiras e que fui aconselhado a permanecer na farmácia 30 minutos após a administração da vacina. A vacina / medicamento veio do exterior da farmácia? Sim Não . Em caso de resposta positiva, declaro que foram cumpridas as condições de conservação adequadas para este medicamento injetável no período em que esteve fora das instalações da farmácia.

O cliente _____ Data ____/____/____

Vacina / medicamento administrado:	Lote:	Validade:
Prescritor:	Contacto:	
Administração realizada por:	Farmacêutico <input type="checkbox"/> Enfermeiro <input type="checkbox"/>	
Via de administração: IM <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/>	Local Anatômico:	
Data: _____ Hora: _____		
Observações:		

Anexo II - Poster e certificado

Avaliação da libertação de fosfenitoína em preparações líquidas mucoadesivas ou termossensíveis

Liliana T. Santos ^{a,b,*}, Patrícia C. Pires ^{a,b,#}, Adriana O. Santos ^{a,b,\$}

^a Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS-UBI), Universidade da Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal

^b Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal

e-mails: *lilianasantos96@hotmail.com, #patriciapires93@gmail.com, \$asantos@fcsaude.ubi.pt

Objetivo

Estudar o efeito de diferentes concentrações de um polímero termossensível e de um polímero mucoadesivo na libertação de fosfenitoína, correlacionando com a viscosidade das formulações.

Introdução

Na via intranasal o volume de administração e o tempo para a absorção são reduzidos. A fosfenitoína, pro-fármaco solúvel da fenitoína, permite aumentar a dosagem do fármaco em solução. Para aumentar o tempo de retenção das preparações, promovendo uma maior absorção do fármaco, podem usar-se polímeros com propriedades mucoadesivas e/ou gelificação *in situ*¹.

Materiais e métodos

As formulações foram caracterizadas quanto à viscosidade, em viscosímetro cone-prato (*Brookfield DV3T*), e quanto à libertação de fármaco, em câmaras de *Ussing* horizontais (*Harvard Apparatus, NaviCyte*), com doseamento da fosfenitoína por absorvência a 210 nm (espectrofotómetro de placas UV-visível, *xMark, Bio-Rad*). A análise estatística foi efetuada utilizando o software *Prism*, da *GraphPad*.

Resultados

Viscosidade em repouso e gelificação

- À temperatura de 32 °C (temperatura mínima média da cavidade nasal) as preparações com polímero termossensível a 15% apresentaram viscosidade muito superior às preparações com polímero termossensível a 12% ou polímero mucoadesivo (Tabela 1).
- A gelificação não ocorre com polímero termossensível a 12% (Figura 1).
- A adição de fármaco (FOS) ao veículo T15% aumentou a viscosidade e antecipou a temperatura de gelificação de 35 para 29 °C (Figura 1).

Tabela 1 - Viscosidade em repouso a 32 °C.

Formulação	Viscosidade em repouso	IC ^{95%}	n	R ²
T15%	51523*	44668 a 59429	1	0,9976
T15% + FOS	96383*	89743 a 103514	3	0,9991
T12%	26	25,24 a 26,54	1	
T12% + FOS	31	30,97 a 31,68	3	
M0,5%	17,97**	17,83 a 18,12	2	0,9978
M0,5% + FOS	18,28**	18,21 a 18,35	3	0,9995
M0,2%	3,31**	3,14 a 3,48	1	0,9793
M0,2% + FOS	3,50**	3,47 a 3,53	3	0,9870

*Valor determinado por regressão linear após transformação logarítmica das variáveis; **valor determinado por regressão não linear ("one-phase decay"); n - número de replicados; FOS - fosfenitoína; IC^{95%} - intervalo de confiança a 95%; M - polímero mucoadesivo; R² - coeficiente de determinação da regressão linear; T - polímero termossensível.

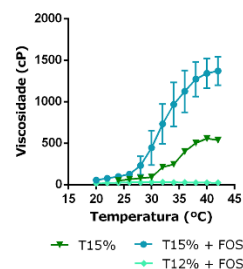


Figura 1 - Perfil de viscosidade em função da temperatura. FOS - fosfenitoína; M - polímero mucoadesivo; T - polímero termossensível.

Libertação

- Todas as formulações reduziram a velocidade de libertação do fármaco relativamente a uma solução aquosa.
- A libertação decresceu na seguinte ordem (todas formulações + FOS): M0,2 > M0,5% = T12% > T15%.
- Existe alguma correlação positiva entre viscosidade e libertação, mas esta não é perfeita. O polímero mucoadesivo, apesar de conferir muita baixa viscosidade, já interfere na libertação do fármaco.

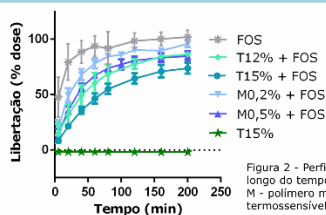


Figura 2 - Perfil de libertação do fármaco ao longo do tempo, a 32 °C. FOS - fosfenitoína; M - polímero mucoadesivo; T - polímero termossensível.

Conclusão

Foram preparadas diversas formulações mucoadesivas e/ou termossensíveis de fosfenitoína, com propriedades reológicas variáveis. O polímero mucoadesivo parece ter propensão para reter o fármaco na preparação, mesmo não aumentando muito a sua viscosidade, mas retendo sempre menos do que as preparações que gelificam na cavidade nasal.

Referências

¹ Pires, P. C. & Santos, A. O. Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies. *J. Control. Release* 270, 89-100 (2018).

Agradecimentos:

Projeto POCI-01-0145-FEDER-007491;
Projeto UID/Multi/00709/ 2013;
Projeto CENTRO-01-0145-FEDER-000013.

FCT

COMPETE 2020

PORTUGAL 2020

ERDF



Figura 12 - Certificado da apresentação de comunicação em painel na 10ª edição do Congresso Nacional BeInMed - *Beira Interior Medical Meeting*, janeiro de 2019.

