



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Utilização da benzidamina para desenvolver modelo *ex vivo* de permeação

Patrick José Mendes Brás

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

Orientador: Prof. Doutora Luiza Augusta Tereza Gil Breitenfeld Granadeiro
Co-orientador: Mestre Rita Manuela Palmeira de Oliveira

Covilhã, Junho de 2012

Agradecimentos

À Professora Doutora Luiza Granadeiro, minha orientadora, pelo apoio e total disponibilidade que permitiu a concretização do trabalho.

À Dra. Rita Palmeira de Oliveira, minha co-orientadora, pela oportunidade que me disponibilizou ao realizar este trabalho, simpatia e apoio prestado ao longo do projeto.

Ao Professor Doutor Bruno Sarmento e Dra. Fernanda Andrade pela colaboração e esclarecimentos prestados nas questões técnicas do aparelho.

Ao Professor Doutor Pedro Oliveira e Doutor Marco Alves pela disponibilidade e cooperação que me permitiram obter muitos dos resultados presentes nesta dissertação.

À Oviger pelo fornecimento das amostras animais, fundamentais para a elaboração deste trabalho.

À Dra. Maria João Silva e Dra. Catarina Ferreira pela cooperação no tratamento das amostras animais.

À Dra. Alexandra Esteves pela oportunidade que me proporcionou em estagiar na farmácia do Calendário, simpatia e conhecimentos transmitidos ao longo do estágio.

À Dra. Catarina Carvalho, farmacêutica adjunta da farmácia do Calendário, pela ajuda nos momentos mais complicados que surgiram durante o estágio.

Aos técnicos e auxiliares de farmácia pela simpatia que me receberam e conhecimentos transmitidos.

Aos meus amigos, em especial aos colegas de casa, que me acompanharam ao longo destes cinco anos e que sempre me ajudaram a ultrapassar os momentos mais difíceis.

Aos meus pais pela estimulação e preocupação ao longo da minha formação académica, e por me terem ajudado a vencer todos os obstáculos com que me deparei.

Resumo

O presente relatório encontra-se dividido em dois capítulos. O primeiro capítulo corresponde à investigação realizada no Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS) da Universidade da Beira Interior e o segundo ao estágio realizado em farmácia comunitária.

O primeiro capítulo deste relatório descreve a investigação desenvolvida, com o objetivo de escolher um modelo para estudar a permeação através do epitélio vaginal. Desta forma pretende-se que este possa ser aplicado no desenvolvimento de novos fármacos e de novas formulações administradas por esta via.

A mucosa vaginal devido à elevada área de superfície e vascularização pode aumentar a biodisponibilidade de algumas substâncias em comparação com outras vias. Esta via pode ser utilizada tanto para a aplicação de fármacos com vista a ação tópica como para ação sistémica. Existem, no entanto, algumas desvantagens associadas a esta via, como por exemplo, a especificidade do género, a influência na relação sexual e na higiene pessoal e as mudanças ao longo da idade do epitélio vaginal podem afetar a taxa e a extensão da absorção de fármacos. As alterações dos parâmetros farmacocinéticos ao nível da absorção, metabolismo e eliminação de fármacos, determinam a necessidade de aprofundar o estudo da permeação de fármacos de administração tópica no epitélio vaginal.

O modelo desenvolvido consiste no estudo da permeação do epitélio vaginal de suíno por uma substância, através do método de *Ussing Chambers*. A benzidamina, um fármaco anti-inflamatório com ação antisséptica, foi a substância estudada. A espectrofotometria foi o método de quantificação escolhido.

Concluimos que o método de recolha e preparação da amostra era adequado, contudo o método de quantificação da benzidamina deve ser alterado, uma vez que está sujeito a inúmeras interferências. Uma vez que o tampão utilizado foi o HBSS, o pH 5 parece ser o ideal para o estudo da permeação da benzidamina.

No segundo capítulo são descritos os conhecimentos adquiridos e as atividades realizadas ao longo do estágio realizado na farmácia do Calendário. Este estágio teve como principal propósito um primeiro contato com a prática farmacêutica, permitindo aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso e conhecer a organização e funcionamento da farmácia comunitária.

Palavras-chave

Epitélio vaginal, administração tópica, benzidamina, *Ussing Chamber*, farmácia comunitária.

Abstract

This work is divided in two chapters. The first chapter relates to research developed at Health Sciences Research Centre (CICS) of the University of Beira Interior and the second to training held in the community pharmacy.

The first chapter of the work describes the research developed with the aim of choosing a model to study drug permeation through vaginal epithelium. This model is intended to be applied to the development of new drugs and delivery systems administered by this route.

The vaginal mucosa is able to increase the bioavailability of certain substances in comparison with other routes, due to its high surface area and vasculature. The vaginal route can be used for either topical or systemic delivery of drugs. There are, however, some disadvantages associated with this route, such as, the specificity of the genus, the influence on sex and personal hygiene and changes over the age of the vaginal epithelium that can affect the rate and the extension of drug absorption. Changes at the pharmacokinetic parameters of absorption, metabolism and elimination of drugs, determine the need for further study of the permeation of drugs topically applied in vaginal epithelium.

The model consists of studying permeation of porcine vaginal epithelium by a substance using the method of Ussing Chambers. Benzydamine, an anti-inflammatory drug with antiseptic action, was the studied drug. Spectrophotometry was the quantification method chosen.

We conclude that the method of collection and sample preparation was appropriate. However, the quantification method of benzydamine should be changed, since it is subject to numerous interference. For the selected, HBSS, pH 5 seems to be optimal for studying the permeation of benzydamine.

The second chapter describes the knowledge and the activities carried out during the training held at Calendário pharmacy. This training had the main purpose of promoting the first contact with the pharmaceutical practice, allowing to apply and consolidate the knowledge acquired throughout college and learn the organization and operation of community pharmacy.

Keywords

Vaginal epithelium, topical administration, benzydamine, Ussing Chamber, community pharmacy

Índice

Capítulo 1 - Estágio em investigação: Utilização da benzidamina para desenvolver modelo <i>ex vivo</i> de permeação	1
1 Introdução	1
1.1 Escolha de um modelo de permeação do epitélio vaginal	2
1.1.1 Características do epitélio vaginal humano	2
1.1.2 Modelos para o estudo da mucosa vaginal	4
1.1.3 Mecanismos de transporte através do epitélio vaginal	6
1.2 Benzidamina	7
1.2.1 Características farmacológicas	7
1.2.2 Farmacocinética	8
1.2.3 Efeitos na inflamação	10
1.2.4 Efeito no metabolismo do ácido araquidónico	11
1.2.5 Efeitos enzimáticos	11
1.3 Métodos de estudo de permeação	11
1.3.1 <i>Ussing Chamber</i>	12
1.3.1.1 Tipos de câmaras	12
1.3.1.2 Tipos de medições transepiteliais	12
1.3.1.3 Limitações da técnica	13
2 Material e métodos	14
2.1 Preparação de HBSS	14
2.2 Preparação da solução de benzidamina	14
2.3 Epitélio vaginal e intestinal de suínos	14
2.3.1 Preparação das amostras	14
2.4 Membranas artificiais	14
2.5 Metodologia para ensaios em <i>Ussing Chamber</i>	14
2.6 Método de doseamento da benzidamina	16
2.6.1 Espetroscopia Ultravioleta-Visível	16
2.6.2 RMN	16
3 Resultados e Discussão	17
3.1 Estudo A	17
3.1.1 Estudo da permeação de benzidamina através de epitélio vaginal de suíno	17
3.1.2 Estudo da permeação de benzidamina através de epitélio vaginal de suíno destruído	18
3.1.2.1 Comparação entre a permeação da benzidamina através do epitélio vaginal de suíno íntegro e destruído	19

3.1.3 Estudo da permeação de benzidamina através de membranas artificiais	20
3.1.3.1 Membrana de celulose com poro 5-13µm	20
3.1.3.2 Membrana de celulose com poro 35-40µm	22
3.1.4 Estudo do comportamento dos interferentes libertados pelo tecido	23
3.2 Estudo B	23
3.2.1 Variabilidade interindividual das amostras	23
3.2.2 Influência do pH do meio na permeação de benzidamina através de membranas biológicas	26
3.3 Estudo C	27
3.3.1 Controlo da viabilidade celular	27
3.3.1.1 Resistência transepitelial do epitélio vaginal de suíno	27
3.3.1.2 Resistência transepitelial do epitélio intestinal de suíno	28
3.3.1.3 Medição da resistência transepitelial através de um multímetro	29
3.3.1.4 Medição da resistência em modo <i>short-circuit</i>	30
3.4 Estudo D	31
3.4.1 Método de quantificação: espectrofotometria versus RMN	31
4 Conclusão	35
Capítulo 2 - Estágio em farmácia comunitária	37
1 Introdução	37
2 Organização da farmácia	37
2.1 Recursos humanos	37
2.1.1 Quadro técnico	37
2.1.2 Funções e responsabilidades	37
2.2 Caraterização geral do espaço	38
2.2.1 Caraterização do espaço exterior	38
2.2.2 Caraterização do espaço interior	39
2.2.2.1 Zona de atendimento ao público	39
2.2.2.2 Gabinete de atendimento personalizado	39
2.2.2.3 Gabinete de estética	39
2.2.2.4 Área de armazenamento	39
2.2.2.5 Zona de receção de encomendas	40
2.2.2.6 Gabinete da diretora técnica	40
2.2.2.7 Armazém secundário	40
2.2.2.8 Laboratório	41

2.2.2.9 Instalações sanitárias	41
2.3 Sistema informático	41
2.4 Princípios básicos da legislação farmacêutica em vigor	41
3 Informação e documentação científica	42
3.1 Biblioteca básica e publicações obrigatórias	42
3.2 Centros de documentação e informação	42
4 Medicamentos e outros produtos de saúde	43
4.1 Medicamento em geral	43
4.2 Medicamentos genéricos	43
4.3 Psicotrópicos e estupefacientes	44
4.4 Preparações oficinais e magistrais	44
4.5 Medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos	44
4.6 Produtos fitoterapêuticos	44
4.7 Produtos de alimentação especial e dietéticos	44
4.8 Produtos cosméticos e dermofarmacêuticos	45
4.9 Dispositivos médicos	45
4.10 Medicamentos e produtos de uso veterinário	46
5 Aprovisionamento e armazenamento	46
5.1 Seleção de fornecedores	46
5.2 Armazenamento	47
5.3 Utilização informática na gestão de medicamentos e produtos farmacêuticos	48
5.3.1 Elaboração de uma encomenda	48
5.3.2 Receção de encomendas	48
5.3.3 Devoluções	49
5.4 Controlo de prazos de validade	49
5.5 Margens legais de comercialização	50
6 Interação farmacêutico-utente-medicamento	50
7 Dispensa de medicamentos	51
7.1 Medicamentos sujeitos a receita médica	51
7.1.1 Subsistemas de saúde e participações	54
7.2 Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes	55
7.3 Função do sistema informática na dispensa de medicamentos	55
7.3.1 Venda suspensa	56
7.3.2 Venda a crédito	56
8 Automedicação	56
8.1 Situações passíveis de automedicação	57
8.2 Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)	57
9 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	57
9.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	58

9.2 Produtos dietéticos para alimentação especial	58
9.3 Produtos dietéticos infantis	59
9.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	59
9.5 Medicamentos de uso veterinário	60
9.6 Dispositivos médicos	60
10 Outros cuidados de saúde prestados na farmácia	60
10.1 Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	61
10.1.1 Determinação do colesterol total e dos triglicéridos	61
10.1.2 Determinação dos níveis de glicemia	61
10.1.3 Determinação da hemoglobina	62
10.1.4 Determinação dos valores de ácido úrico	62
10.1.5 Determinação da creatinina	62
10.2 Medição da pressão arterial	63
10.3 Determinação dos parâmetros antropométricos	63
10.4 Determinação dos níveis de PSA	64
10.5 Teste de gravidez	64
10.6 Teste de infecção urinária	64
10.7 Protocolo da diabetes	65
11 Preparação de medicamentos	65
11.1 Preparação de manipulados	65
11.2 Material e equipamento de laboratório	66
11.3 Matérias-primas e reagentes	66
11.4 Regimes de preços e participações	66
12 Contabilidade e gestão	67
12.1 Processamento de receituário	67
12.2 Faturação mensal	68
12.3 Mecanismos fiscais relativos ao IRS, IVA e IRC	68
12.4 Gestão de recursos humanos	69
13 Conclusão	69
Referências bibliográficas	71

Lista de Figuras

Figura 1 – Histologia do epitélio vaginal humano

Figura 2 – Variação do pH vaginal conforme a idade

Figura 3 – Cortes histológicos da mucosa vaginal humana (a) e de suínos (b) demonstrando semelhanças morfológicas

Figura 4 – Estrutura molecular da benzidamina

Figura 5 – Metabólitos da benzidamina

Figura 6 – Câmara de difusão vertical

Figura 7 – Funções disponíveis no equipamento

Figura 8 – Comparação entre a permeação de benzidamina, através do epitélio vaginal de suíno íntegro e destruído, para o compartimento recetor

Figura 9 – Comparação da concentração de benzidamina obtida até às 5 horas, no compartimento recetor, entre o suíno A e B

Figura 10 – Comparação da concentração de benzidamina obtida ao longo de 22 horas, no compartimento recetor, entre o suíno A e B

Figura 11 – Comparação da concentração de benzidamina obtida ao longo do tempo no compartimento recetor a pH 5 e pH 7.4

Figura 12 – Resistência transepitelial do epitélio vaginal suíno numa das experiências representativas

Figura 13 – Resistência transepitelial do epitélio vaginal suíno

Figura 14 – Resistência transepitelial em função do tempo

Figura 15 – Comparação entre a concentração de benzidamina obtida através da espectroscopia e RMN no compartimento recetor

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Comparação entre os modelos para estudos da mucosa vaginal humana

Tabela 2 – Espessura (μm) do epitélio escamoso estratificado humano e de porco

Tabela 3 – Fluxo ($\text{dpm}/\text{cm}^2/\text{min}$) \pm desvio padrão de água tritiada através do epitélio escamoso estratificado humano e de porco

Tabela 4 – Parâmetros farmacocinéticos da benzidamina em humanos

Tabela 5 – Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo de 60 minutos através do epitélio vaginal de suíno integro

Tabela 6 – Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo de 60 minutos através do epitélio vaginal de suíno destruído

Tabela 7 – Comparação entre os resultados obtidos através de epitélio vaginal integro e destruído

Tabela 8 – Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo de 22 horas através de uma membrana de celulose (poro 5-13 μm)

Tabela 9 – Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo de 22 horas através de uma membrana de celulose (poro 5-13 μm)

Tabela 10 – Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo de 22 horas através de uma membrana de celulose (poro 35-40 μm)

Tabela 11 – Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de interferentes, obtidos ao longo de 13 horas através do epitélio vaginal de suíno

Tabela 12 – Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo de 22 horas para o suíno A

Tabela 13 – Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo de 22 horas para o suíno B

Tabela 14 – Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo do tempo no compartimento recetor a diferentes pH's (5 e 7.4)

Tabela 15 – Resistência transepitelial do epitélio vaginal obtida através de um multímetro

Tabela 16 – Comparação entre o doseamento dos interferentes do tecido por espectroscopia e RMN no compartimento dador (epitelial)

Tabela 17 – Comparação entre o doseamento dos interferentes do tecido por espectroscopia e RMN no compartimento recetor (seroso)

Tabela 18 – Comparação entre o doseamento de benzidamina por espectroscopia e RMN no compartimento dador

Tabela 19 – Comparação entre o doseamento de benzidamina por espectroscopia e RMN no compartimento recetor

Tabela 20 – Valores de referência de colesterol e triglicéridos

Tabela 21 – Valores de referência da glicémia

Tabela 22 – Valores de referência da hemoglobina

Tabela 23 – Valores de referência do ácido úrico

Tabela 24 – Valores de referência da creatinina

Tabela 25 – Valores de referência de pressão arterial

Tabela 26 – Valores de referência do IMC

Tabela 27 – Valores de referência do PSA

Lista de Acrónimos

ANF	Associação Nacional de Farmácias
CEDIME	Centro Tecnológico do Medicamento
CEFAR	Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia
CETMED	Centro Tecnológico do Medicamento
CICS	Centro de Investigação em Ciências da Saúde
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde
COOPROFAR	Cooperativa dos Proprietários de Farmácia
COFANOR	Cooperativa dos Farmacêuticos do Norte
FC	Farmácia do Calendário
HBSS	Hank's Balanced Salt Solution
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IRC	Imposto sobre o Rendimento das pessoas Coletivas
IRS	Imposto sobre o Rendimento de pessoas Singulares
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
PSA	Antigénio Específico da Próstata
PVP	Preço de Venda ao Público
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SNS	Sistema Nacional de Saúde

Capítulo 1 - Investigação

1 Introdução

As membranas mucosas, tal como a pele, constituem uma barreira protetora contra agentes externos (bactérias, vírus, fármacos e outras substâncias) [1]. O estudo da permeação transepitelial de fármacos é, deste modo, fundamental para garantir a eficácia e segurança da utilização da pele e das mucosas como vias de administração de fármacos durante o tratamento de patologias a este nível.

A pele é constituída por três camadas: epiderme, derme (que contem vasos sanguíneos) e hipoderme. Um fármaco terá que atingir a derme alcançar a circulação sistémica [2].

De forma semelhante à pele, a mucosa é revestida por múltiplas camadas de células epiteliais escamosas estratificadas que formam a barreira contra agentes externos. No caso particular do epitélio vaginal, apesar de ser normalmente considerado uma superfície mucosa, este não possui células caliciformes e não apresenta direta libertação de mucinas, não se tratando, por isso, de uma verdadeira mucosa [3]. Devido à presença desta barreira vários fármacos de aplicação vaginal, nasal e bucal apresentam fraca absorção e, por vezes, nem chegam a atingir a circulação sistémica. Deste modo, os seus efeitos terapêuticos estão frequentemente restritos localmente, após administração tópica [1].

A administração de fármacos através da via vaginal tem sido utilizada ao longo dos tempos, sendo tão antiga como a própria medicina e farmácia. Os primeiros registos remontam a 1850 a.C. no Egipto onde foram aplicadas preparações vaginais no tratamento de afeções genitais e na contraceção [4].

A mucosa vaginal devido à elevada área de superfície e vascularização pode aumentar a biodisponibilidade de algumas substâncias em comparação com outras vias [4]. Esta via pode ser utilizada tanto para a aplicação de fármacos com vista a ação tópica como para ação sistémica [4]. Quando se compara a administração tópica de fármacos na mucosa vaginal com a administração por via oral, a via vaginal é vantajosa quando se pretende obter efeitos sistémicos, uma vez é que se trata de uma via não invasiva e apresenta uma rede de vasos sanguíneos densa facilitando a absorção dos fármacos [5]. Além disso, os fármacos administrados por esta via não sofrem metabolismo de primeira passagem nem estão expostos à degradação pelo ácido gástrico ou degradação enzimática no trato gastrointestinal [3-6]. Existem, no entanto, algumas desvantagens associadas a esta via, como por exemplo, a especificidade do género, a influência na relação sexual e na higiene pessoal, e as mudanças ao longo da idade do epitélio vaginal que podem afetar a taxa e a extensão da absorção de fármacos [5].

Entre os fármacos utilizados com o objetivo de atingir a circulação sistêmica encontram-se, por exemplo, as hormonas anticoncepcionais, proteínas e péptidos [4]. No entanto, esta via tem sido mais utilizada para a administração tópica de fármacos, por exemplo para o tratamento local de infeções genitais [3].

As alterações existentes ao nível dos parâmetros farmacocinéticos devido a alterações ao nível da absorção, metabolismo e eliminação de fármacos, determinam a necessidade de aprofundar o estudo da permeação de fármacos de administração tópica no epitélio vaginal [4, 7].

Este trabalho tem como objetivo principal escolher um modelo adequado para estudar a permeação através do epitélio vaginal, para aplicar ao desenvolvimento de novos fármacos e de novas formulações administradas por esta via.

1.1 Escolha de um modelo de permeação do epitélio vaginal

O epitélio é um dos tecidos primários de mamíferos, que reveste a superfície externa do corpo, bem como as cavidades do interior do corpo. A sua classificação é baseada em características como o número de camadas, forma e especialização das células.

Para caracterizarmos um modelo de permeação do epitélio vaginal é importante estabelecermos dois parâmetros decisivos: Espécie a estudar e molécula de referência.

1.1.1 Características do epitélio vaginal humano

A mucosa vaginal é composta por epitélio escamoso estratificado, não queratinizado e espesso. Este tipo de epitélio possui uma superfície menos diferenciada do que outros epitélios, como a mucosa oral, sendo mais flexível [8, 9]. A superfície da maioria das mucosas é húmida devido a secreções das glândulas no tecido interior ou adjacente, no entanto na mucosa vaginal não existem estruturas glandulares. Esta mucosa permanece húmida devido a secreções de glândulas do cérvix, não sendo por isso uma verdadeira mucosa [3, 4, 8].

O epitélio é suportado por tecido conectivo, que desempenha um papel importante na sua manutenção e resposta a agressões. É constituído por colagénio numa matriz com elementos vasculares, neuronais, leucócitos polimorfonucleares, linfócitos e alguns nódulos linfáticos [8, 9].

As camadas superficiais do epitélio da mucosa escamosa estratificada formam uma barreira de permeabilidade que protege o tecido mais profundo de substâncias potencialmente nocivas que podem penetrar e iniciar alterações patológicas. Devido à sua localização nas células diferenciadas terminais do epitélio e à sua natureza lipídica, a barreira de permeabilidade é relativamente inerte e a sua função não depende dos processos metabólicos ativos envolvidos

na penetração através do epitélio simples, como acontece na mucosa intestinal. Deste modo, a função barreira da mucosa pode ser mantida por extensos períodos de tempo *ex vivo* [8].

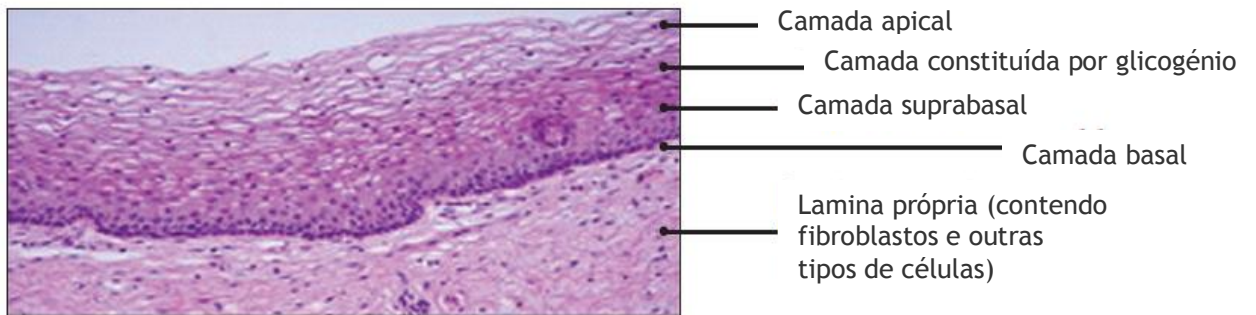


Figura 1: Histologia do epitélio vaginal humano, adaptado de Costin et al [9].

O epitélio vaginal está sujeito a várias alterações fisiológicas, entre elas, alterações cíclicas na espessura do epitélio, gravidez, alteração na concentração de enzimas, variações ao longo da idade, produção de fluido, extensão da descarga vaginal e variações do pH [5, 6]. O pH vaginal é, normalmente, ácido em mulheres saudáveis, representando um papel fundamental na prevenção da proliferação de microrganismos patogénicos. Este encontra-se entre 3.5 e 4.5, sofrendo alterações durante o ciclo menstrual, verificando-se uma redução a meio do ciclo e um aumento durante a menstruação. Além da interferência do ciclo menstrual, o pH também pode ser alterado na presença de infeções bacterianas, que elevam o pH para valores entre 5.0-6.5, e pela idade [4, 6, 10].

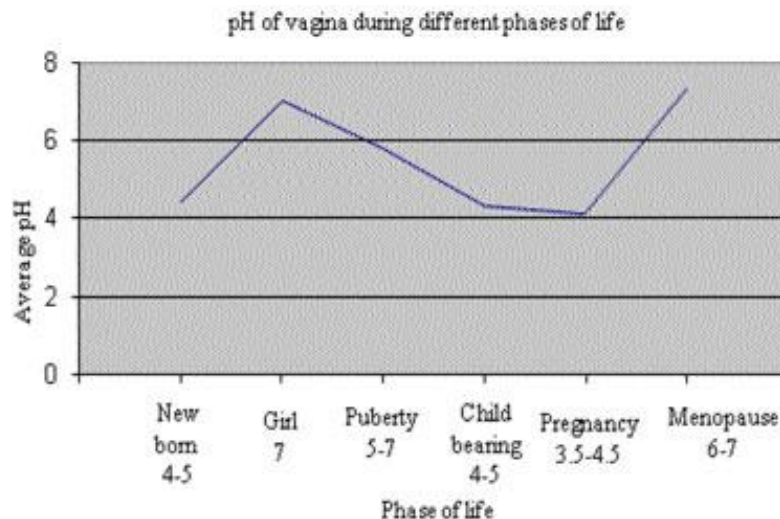


Figura 2: Variação do pH vaginal conforme a idade [7].

1.1.2 Modelos para o estudo da mucosa vaginal

A disponibilidade de tecidos humanos para fins experimentais está muitas vezes limitada devido a requisitos éticos e regulamentares sendo utilizado, em alternativa, animais experimentais, células, tecidos e sistemas de cultura de órgãos como modelo de tecido humano [5, 8].

É importante compreender a morfologia do epitélio vaginal humano ao selecionar um modelo experimental apropriado para estudar a permeabilidade de fármacos. Entre os vários modelos (suínos, coelhos, roedores, macacos e cultura celular), o epitélio vaginal de suínos apresenta uma grande semelhança com o humano em termos de anatomia, fisiologia, metabolismo e patologia [8]. Um estudo demonstrou que, devido à semelhança das características da vagina de suínos com a humana em termos de pH, secreções e resposta inflamatória, este é um bom modelo para estudar a irritação vaginal [8, 11].

Tabela 1: Comparação entre os modelos para estudos da mucosa vaginal humana, adaptado de Squier et al [8].

Modelo	Características	Vantagens	Desvantagens
Suíno	Mucosa vaginal com superfície não queratinizada	Assemelha-se estruturalmente e funcionalmente ao humano	Pode ser dispendioso para manter; Os animais crescem e podem se tornar difíceis de manusear
Suíno - <i>ex vivo</i>	Mucosa vaginal com superfície não queratinizada e tecido conectivo	Assemelha-se estruturalmente ao humano, e em alguma extensão, funcionalmente; Fácil de obter e económico; Sem considerações regulamentares	Sem sistema vascular - limita a resposta funcional
Humano - <i>ex vivo</i>	Mucosa vaginal não queratinizada e tecido conectivo	Mantem-se viável pelo menos até 12 horas após a remoção do tecido	Difícil de obter; Faixa etária limitada; Tecido fresco-transferência potencial de agentes infecciosos

Vários estudos demonstraram semelhanças significativas entre a mucosa vaginal humana e de suínos ao nível da histologia, ultraestrutura, composição da barreira e permeabilidade. Estes estudos revelaram semelhanças na morfologia entre as espécies, dado que, ambas possuem um epitélio superficial escamoso, estratificado e não queratinizado (figura 3) [8, 9].

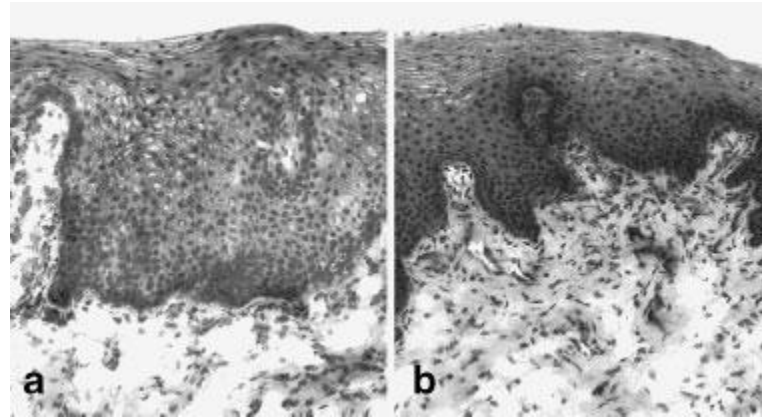


Figura 3: Cortes histológicos da mucosa vaginal humana (a) e de suínos (b) demonstrando semelhanças morfológicas [8].

Tabela 2: Espessura (μm) do epitélio escamoso estratificado humano e de porco, adaptado de Squier et al [8].

Local	Humano	Porco
Mucosa vaginal	150-200 μm	116 μm

Estruturalmente, o epitélio vaginal de suínos assemelha-se ao dos humanos, inclusive na organização dos grânulos revestidos por membrana e lamelas lipídicas intercelulares que constituem a barreira de permeabilidade. Além disso, verificam-se concentrações idênticas de lípidos, incluindo ceramidas, glicosil ceramidas e colesterol, que são componentes da barreira de permeabilidade, entre o epitélio vaginal de suínos e humanos.

Um estudo, em que foi utilizado água tritiada como padrão comparativo, demonstrou que a permeabilidade da mucosa vaginal de suínos a 37 °C é muito semelhante aos valores para os humanos (tabela 3), verificando-se o mesmo para outros compostos como a água e a vasopressina. No entanto, para compostos lipossolúveis, como a r-arecolina e oxitocina, observou-se diferenças na permeabilidade entre o epitélio vaginal humano e de suínos [8].

Tabela 3: Fluxo ($\text{dpm}/\text{cm}^2/\text{min}$) \pm desvio padrão de água tritiada através do epitélio escamoso estratificado humano e de porco, adaptado de Squier et al [8].

Local	Humano	Porco
Mucosa vaginal	4155 \pm 70	4667 \pm 282

O tecido de suínos é facilmente adquirido em matadouros e mantém a sua função de barreira pelo menos até 12 horas após a morte do animal. Após a recolha do tecido é necessário proceder ao seu armazenamento, que pode ser congelado em azoto líquido não se tendo verificado alterações significativas na permeabilidade da água ou na estrutura histológica da mucosa oral de suínos e humanos. O mesmo se verificou para a permeação da água através da mucosa vaginal humana [8].

O armazenamento de tecido, também, é possível pelo simples congelamento para estudos de permeação [12].

O tecido conjuntivo mucosal contém células inflamatórias que, possivelmente, mantêm a reatividade por 12 horas após a remoção do animal. Esta característica, que não se manifesta em outros modelos epiteliais, é importante para avaliar o efeito irritante na mucosa dos agentes terapêuticos aplicados topicamente [8].

1.1.3 Mecanismos de transporte através do epitélio vaginal

A difusão de fármacos através das mucosas é influenciada pelas propriedades físico químicas do agente testado, ou seja, o peso molecular, solubilidade, taxa de dissolução, lipofilicidade, características de ionização e estabilidade química, tal como pelas características da membrana.

Os fatores fisiológicos também representam um papel importante no processo de difusão, como por exemplo, alterações cíclicas na espessura do epitélio vaginal, volume de produção de fluido, idade, gravidez e alterações do pH vaginal [5, 6]. Entre os fatores fisiológicos o que causa maiores alterações é a idade, que influencia a espessura da camada epitelial, a concentração de diversas enzimas, a produção de fluido vaginal e a extensão da descarga vaginal [6]. As alterações no pH vaginal podem influenciar a libertação de fármacos sensíveis ao pH a partir de sistemas de libertação vaginal e o grau de ionização dos fármacos, afetando a absorção dos mesmos. As moléculas lipofílicas permeiam mais rapidamente que moléculas hidrofílicas, tal como as moléculas no estado não ionizado [5, 7].

Os fármacos atravessam a membrana vaginal através de três vias principais, a via transcelular, onde a passagem através das células depende da concentração, a via paracelular, mediada pelas *tight junctions*, e ainda o transporte mediado por vesículas ou recetores [6]. Para a maioria dos fármacos aplicados na mucosa, a via transcelular de difusão parece predominar [5, 6]. No entanto, a maior parte dos compostos hidrofóbicos são, principalmente, absorvidos através da via paracelular, enquanto os hidrofílicos são absorvidos através de poros presentes na mucosa vaginal [6].

Apesar da semelhança entre os epitélios vaginais do ser humano e do suíno na permeação de moléculas hidrofílicas, esta semelhança não se verifica para as moléculas lipossolúveis. Deste

modo, a mucosa vaginal de suínos é considerada um bom modelo de permeabilidade *in vitro* para a mucosa vaginal de humanos, especialmente no caso de compostos hidrofílicos. No entanto, para estudar a permeação de fármacos lipofílicos a extrapolação para o ser humano deve ser cautelosa, uma vez que ocorrem grandes diferenças na permeação destes fármacos [5].

1.2 Benzidamina

Na cavidade vaginal é frequente o desenvolvimento de infecções, as vaginites, que envolvem irritação vulvovaginal, prurido, dor ao urinar e são acompanhadas por secreções anormais [13, 14]. Entre as infecções vaginais mais comuns encontram-se a bacteriose vaginal, candidose vulvovaginal e tricomoníase. O cloridrato de benzidamina apresenta-se como uma abordagem terapêutica possível, por possuir uma ação antisséptica, antibacteriana e anti-inflamatória, tendo sido aplicado com sucesso em ginecologia [13-15].

1.2.1 Características farmacológicas

A benzidamina (1-benzil-3-(3 dimetilaminopropoxi)1H - indazol cloridrato)[16] é uma amina terciária com uma aplicação terapêutica generalizada, devido à sua atividade anti-inflamatória (AINE), analgésica e antipirética [13, 17, 18]. É utilizada frequentemente em várias preparações devido à baixa incidência de efeitos adversos quando aplicada localmente, sendo útil, em ginecologia, no tratamento de infecções por *Trichomonas vaginalis* e *Gardnerella vaginalis*. Além da sua eficácia como anti-inflamatório, também atua como um bom antisséptico, diretamente proporcional ao pH do ambiente, contra vários microrganismos em aplicações tópicas, a uma concentração de 1.5 mg/mL [13, 17]. Apresenta, ainda, atividade antibacteriana contra estirpes resistentes a antibióticos de largo espectro, como a ampicilina, cloranfenicol e tetraciclina, em concentrações utilizadas em desinfetantes bucais (3 mmol/L).

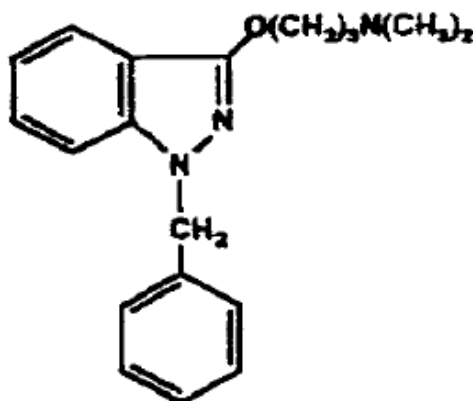


Figura 4: Estrutura molecular da benzidamina, adaptado de Quane et al. [17].

O mecanismo de ação da benzidamina não está totalmente esclarecido, contudo muitos efeitos farmacológicos são conhecidos. A sua absorvência e fluorescência na região do ultravioleta (excitação 306 nm; emissão 362nm) podem estar associadas com um possível efeito farmacológico [17].

A benzidamina é uma base, normalmente formulada como um sal de cloridrato, que é altamente lipossolúvel na sua forma não ionizada (Coeficiente de partição-octanol/água=3.71), ao contrário de outros fármacos anti-inflamatórios que são normalmente ácidos ou metabolizados a ácidos [17, 19]. Este fármaco apresenta um pK_a na forma catiónica de 9.2 [19].

1.2.2 Farmacocinética

A benzidamina é pouco absorvida através da pele e mucosas sendo rapidamente absorvida através do trato gastrointestinal [17, 20]. A difusão e a solubilidade deste fármaco estão dependentes do pH do meio, verificando-se a pH 9 uma maior fração não-ionizada. No entanto, verificou-se um aumento da permeação deste através das membranas com o aumento do pH na faixa de 5 a 7.6, em que para valores de pH superiores esta relação deixa de se verificar, possivelmente, devido a uma diminuição da solubilidade [19].

A benzidamina apresenta uma baixa capacidade de ligação a proteínas, que conjugada com a sua elevada solubilidade lipídica na forma não-ionizada, leva, possivelmente, a uma livre difusão para as células. O seu volume de distribuição é um pouco superior ao da água corporal, o que sugere alguma ligação aos tecidos. A distribuição assemelha-se a vários fármacos básicos lipossolúveis embora seja absorvido pelos tecidos em menor extensão [17].

Tabela 4: Parâmetros farmacocinéticos da benzidamina em humanos [17].

Parâmetros	Valor
Clearance sistémica	170 ml/min
Volume de distribuição	10 L
Tempo de meia-vida	7.7 h
Pico de concentração plasmática de desinfetante bucal	0,05 $\mu\text{mol/L}$
Concentração oral local após desinfetante bucal	4 mmol/L
Pico de concentração plasmática após dose oral	1,5 $\mu\text{mol/L}$
Absorção gastrointestinal	Rápida e completa
Ligação a proteínas plasmáticas	< 20 %

A forma como ocorre a eliminação da benzidamina ainda não foi totalmente esclarecida, alguns autores demonstraram que 50 a 60% é excretada na forma inalterada na urina, no entanto outros apenas verificaram uma eliminação de 5%. Uma vez que a benzidamina, na forma de base, é muito lipossolúvel deve apresentar uma elevada reabsorção passiva no tubo renal, o que sugere uma pequena eliminação na forma inalterada [17].

Vários metabolitos oxidados são excretados na forma inativa na urina, sendo que o N-óxido de benzidamina atinge concentrações plasmáticas de $0.6\mu\text{mol/L}$. Além deste, outros metabolitos podem estar presentes no plasma [17].

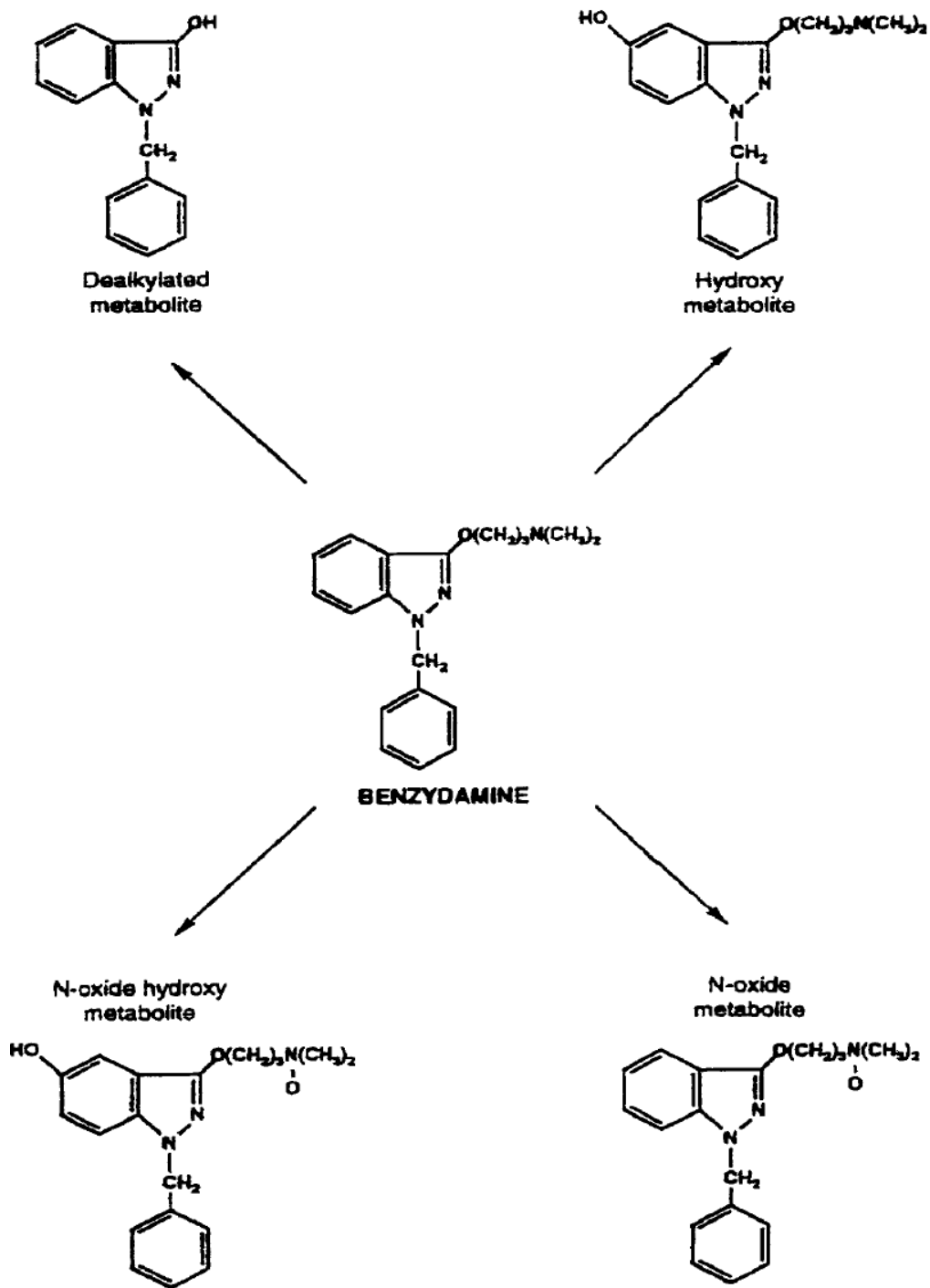


Figura 5: Metabolitos da benzidamina [17].

1.2.3 Efeitos na inflamação

Estudos com animais demonstraram que as propriedades da benzidamina assemelham-se às do grupo dos fármacos anti-inflamatórios não esteroides. Reduz a inflamação induzida localmente, o edema, a formação de granulomas e apresentou atividade antipirética e anti-

exsudativa. No entanto, difere dos outros AINE'S uma vez que atua em fatores locais da inflamação, não interagindo com os mecanismos fisiológicos sistêmicos.

A benzidamina inibe a vasoconstrição dos vasos sanguíneos, a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular induzida pela histamina, diminuindo, deste modo, as alterações vasculares que podem ocorrer durante a inflamação [17].

1.2.4 Efeito no metabolismo do ácido araquidônico

A benzidamina é um inibidor fraco da síntese de prostaglandinas, ao contrário dos AINE's acídicos, não sendo, por isso, tóxica para o trato gastrointestinal. Em algumas condições, a síntese de prostaglandinas E2 é induzida pela benzidamina [17, 21]. Além disso, inibe também a lipoxigenase, que pode contribuir para a sua atividade anti-inflamatória. No entanto, não inibe a síntese de leucotrienos, eliminando uma ação de 5-lipoxigenase, reduzindo apenas a síntese do ácido hidroxicicosatetraenóico, um produto da lipoxigenase envolvido na leucostase. Deste modo, a ação da benzidamina é mais provável na 12-lipoxigenase, que está envolvida na síntese de ácido hidroxicicosatetraenóico, em vez da 5-lipoxigenase (envolvida na síntese de leucotrienos)[17].

1.2.5 Efeitos enzimáticos

A benzidamina apresenta um pequeno número de efeitos em enzimas, que estão envolvidas com a síntese de prostaglandina ou no processo oxidativo dos neutrófilos ou monócitos. Reduz a lipólise através da inibição direta da lipase triglicéridica sensível a hormonas em células de gordura estimuladas com noradrenalina, bem como inibe a glucosamina-6-fosfato sintetase, uma enzima envolvida na síntese de mucopolisacarídeos. Porém, as concentrações necessárias para a inibição da glucosamina-6-fosfato são muito elevadas, 2-4mmol/L, sendo pouco provável ocorrer dentro de todos os tecidos [17].

1.3 Métodos de estudo de permeação

Para mimetizar a permeação transmucosal de um ser vivo deverá ser tido em conta o fluxo sanguíneo que envolve essas mucosas. Deste modo, para estudos de permeação *in vitro* podem ser utilizados dois tipos de células de difusão, as células do tipo *Ussing* e as células de Franz, exatamente para representar esta situação [22]. Tradicionalmente, para estudos de permeação têm sido utilizado as células de Franz, um método simples mas que apresenta algumas desvantagens e limitações, como a formação de bolhas de ar ao retirar as amostras do compartimento recetor e a falta de controlo da viabilidade [12, 22, 23]. Apesar da semelhança com as células de Franz, a *Ussing chamber* está equipada com circulação e oxigenação das soluções tampão, quer do lado recetor como dador, e ainda permite medir parâmetros elétricos através da membrana controlando assim a viabilidade do tecido [12, 24].

1.3.1 Ussing Chamber

A técnica de *Ussing Chamber* é um sistema *in vitro* desenvolvido por Hans Ussing (1948), originalmente utilizado para caracterizar o transporte de íons através de membranas biológicas. No entanto, também tem sido utilizado para estudar a absorção de fármacos através de vários tipos de membranas e epitélios, incluindo o vaginal. É constituído por duas semi-câmaras separadas por uma membrana que permite a medição de propriedades electrofisiológicas, tais como, potenciais eléctricos, correntes curto-circuito, resistência e condutância de tecidos e linhagens de células [24-27].

1.3.1.1 Tipos de câmaras

Este método permite a aplicação de dois tipos de câmaras de difusão, as câmaras de difusão vertical e horizontal. O sistema de difusão vertical é utilizado em estudos de transporte, dispondo de câmaras para aplicação de culturas celulares e câmaras para aplicar porções de tecido [28]. Este sistema é constituído por câmaras de difusão, com oxigenação do tecido, agitação do meio, e um banho que permite controlar a temperatura e adaptar a condições experimentais. Além do sistema de oxigenação e de aquecimento, este sistema permite ainda a medição dos parâmetros eléctricos [27, 28].

1.3.1.2 Tipos de medições transepiteliais

1.3.1.2.1 Voltagem transepitelial

Os íons têm a capacidade de atravessar o tecido epitelial seja, por exemplo, por gradiente de concentração ou transportadores. Esta passagem de íons, através do epitélio, gera uma diferença de potencial que é designada como potencial do transporte ativo. Este potencial de transporte deve-se à distribuição assimétrica de canais de íons entre o lado apical e basolateral das células. O movimento de cargas positivas ou negativas entre o lado apical e o lado basolateral dá origem a uma voltagem que corresponde à diferença de potencial entre os dois lados da membrana [26, 29].

1.3.1.2.2 Resistência transepitelial

Duas características diferenciam o epitélio dos outros tecidos, uma polaridade e uma estrutura que mantem a integridade física e funcional. A polaridade está associada à distribuição assimétrica de proteínas dos dois lados da membrana e o conjunto destas proteínas, que fazem parte das *tight junctions*, ligam as células entre si. A formação e a permeabilidade destas proteínas determinam a resistência e a integridade do tecido [29]. A resistência é uma medida útil para avaliar a integridade do tecido. Grandes alterações da resistência estão associadas a efeitos indesejáveis na integridade do tecido, e também funcionam como indicador de permeabilidade [24, 30-32]. A integridade das *tight junctions* pode ser medida eletricamente através da resistência, que é influenciada pelo tratamento do tecido e o *design* da câmara. Um erro nestes dois pontos pode tornar a medição eléctrica da resistência transepitelial impossível [29].

1.3.1.2.3 Medição em *Open circuit* ou em *Short-circuit*

As medições elétricas transepiteliais podem ser realizadas em *short-circuit* ou em *open circuit*. Em condições *short-circuit*, é induzida no epitélio uma corrente de forma a manter a voltagem transepitelial a 0 mV. O ajuste (*clamping*) do potencial a 0 mV elimina a influência das forças de difusão transepiteliais (difusão passiva) sendo observado apenas o movimento relacionado com o potencial do transporte ativo. Durante as medições a voltagem é intermitentemente ajustada para valores diferentes de 0 mV, permitindo assim estimar a resistência transepitelial e monitorizar a integridade do tecido. A *short-circuit current* (I_{SC}) é calculada através da lei de Ohm:

$$I_{SC} = \frac{V_{te}}{R_{te}} \quad (1)$$

O transporte iónico transepitelial nas condições de *short-circuit* pode não refletir com precisão o estado do transporte das células, uma vez que a própria reserva de energia das células pode esgotar e, em último caso, danificar o tecido. Outra abordagem, que pode resolver este problema, é ajustar a corrente em vez da voltagem (*current clamp*). Neste caso, o tecido não está exposto a uma voltagem mas sim a pulsos de corrente que são transmitidos através de um gerador de pulsos. No entanto, a corrente que passa através do tecido gera apenas uma pequena deflexão na voltagem deixando a célula intacta a maior parte do tempo durante as medições. O sinal medido, a corrente, é depois transformado em voltagem [24, 26, 27, 29].

1.3.1.3 Limitações da técnica

Tal como outras técnicas *in vitro*, a de *Ussing chamber* também possui algumas limitações. A remoção do tecido suprime ou diminui drasticamente a ação de qualquer substância endócrina e qualquer influência dos nervos centrais, o que poderá influenciar a absorção. No entanto, mantem-se preservado o sistema nervoso entérico e o sistema imunitário local [27]. Além disso, apresenta uma área de superfície pequena e a falta de uma circulação ativa [30].

A viabilidade do tecido constitui outra limitação. O estudo histológico de tecido de suíno após 2 horas de experiência demonstrou um edema inicial em todos os tecidos conjuntivos, bem como a descamação de muitas células na superfície luminal. No entanto, as *tight junctions* permaneceram intactas.

De forma a minimizar a perda de viabilidade do tecido, as experiências devem ser realizadas durante um período limitado, podendo ser adicionados nutrientes específicos ao tampão e os próprios parâmetros elétricos servem como controlo da viabilidade [27].

2 Material e métodos

2.1 Preparação de HBSS

A solução salina de Hanks (HBSS - Hanks' balanced salt solution) foi preparada de acordo com as informações do produto disponibilizadas pela SIGMA[®]. É composta por: KH₂PO₄ (0,4 mM), KCl (5,4 mM), NaCl (137 mM), D-glucose (5,6 mM), Na₂HPO₄ (0,3 mM) e NaHCO₃ (4,2 mM). Os reagentes foram adquiridos ao laboratório Panreac Quimica S.A.[®], com exceção da D-glucose e o bicarbonato de sódio que foram fornecidos pela Sigma-Aldrich[®]. Esta solução foi preparada a dois pH's, a pH 5 e 7.4.

2.2 Preparação da solução de benzidamina

A solução de cloridrato de benzidamina foi preparada em meio HBSS, conforme o pH utilizado nas experiências (pH 5 e 7.4). O cloridrato de benzidamina foi fornecido pela Sigma-Aldrich[®].

2.3 Epitélio vaginal e intestinal de suínos

Os epitélios vaginal e intestinal foram adquiridos num matadouro local (*Oviger*, Alcains, Castelo Branco). As amostras foram preparadas imediatamente após a sua recolha.

2.3.1 Preparação das amostras

Após a remoção da camada adiposa em excesso, o epitélio foi imerso em HBSS e armazenado a -20°C envolvido em papel de alumínio.

Para a realização das experiências o tecido foi descongelado em HBSS, num banho a 37°C e destacada cuidadosamente a superfície epitelial do tecido.

2.4 Membranas artificiais

As membranas artificiais utilizadas foram fornecidas pela VWR[®], com um poro de 5 a 13 µm, e pela ALBET LabScience[®], com um poro de 35 a 40 µm.

2.5 Metodologia para ensaios em *Ussing Chamber*

O equipamento, fornecido pela Warner Instruments[®], é constituído por câmaras verticais de difusão e eléctrodos que permitem a medição dos parâmetros eléctricos. As membranas (biológicas e artificiais) foram colocadas entre as semi-câmaras de difusão (com uma área de exposição de 0,64 cm² e um volume de 6 mL). Foi adicionado a cada compartimento da câmara, dador e recetor, HBSS com um determinado pH. O compartimento dador corresponde à camada epitelial do tecido e o compartimento recetor à camada serosa. Estas câmaras foram oxigenadas através de uma bomba de ar e mantidas a 37°C através de um banho termostaticado. Após a montagem das câmaras permitiu-se um período de estabilização de aproximadamente 40 minutos.

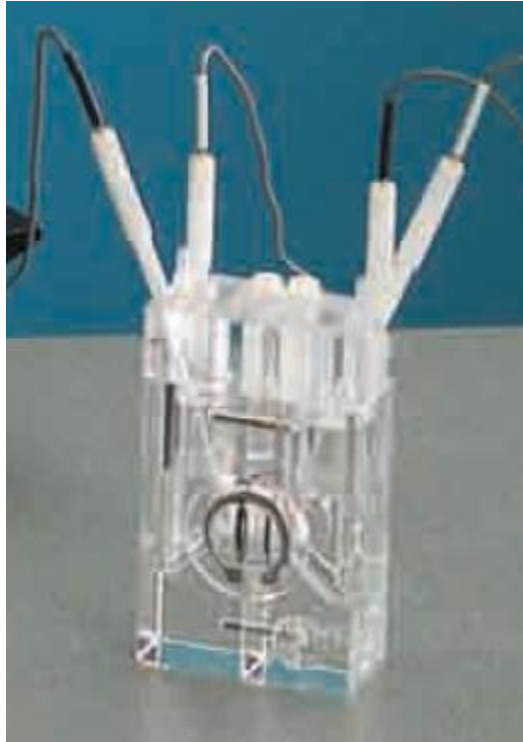


Figura 6: Câmara de difusão vertical [33].

Os ensaios foram realizados em dois modos, em *open* e *clamp* da voltagem, selecionado no equipamento (figura 7). No modo *clamp* da voltagem foi aplicada uma corrente de forma a manter a voltagem transepitelial a 0 mV [29].



Figura 7: Funções disponíveis no equipamento.

2.6 Método de doseamento da benzidamina

As alíquotas recolhidas ao longo do tempo foram quantificadas através de dois métodos de deteção, a espectroscopia Ultravioleta-visível e Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

2.6.1 Espectroscopia Ultravioleta-Visível

No espectrofotómetro Ultravioleta-visível, fornecido pela Pharmacia Biotech[®], utilizou-se um comprimento de onda de 306 nanómetros (nm) para a quantificação da benzidamina [13].

Com o objetivo de elaborar uma reta de calibração foram preparadas várias soluções padrão de benzidamina, com diferentes concentrações, e registadas as respetivas absorvências no espectrofotómetro a 306 nm. Deste modo, a partir da reta de calibração e da leitura de absorvência das alíquotas retiradas do sistema foi calculada a respetiva concentração de benzidamina. Como branco foi utilizado a solução de HBSS.

2.6.2 RMN

Os espetros de RMN da benzidamina foram obtidos num espectrofotómetro Bruker Avance III e registados a 600 MHz. Às alíquotas recolhidas foi adicionado uma concentração de fumarato conhecida de modo a quantificar a benzidamina.

3 Resultados e Discussão

3.1 Estudo A

Este estudo, que designamos por A para facilidade de compreensão, teve como objetivo estabelecer o protocolo de trabalho. As variáveis estudadas foram:

- Permeação através do epitélio vaginal de suíno;
- Permeação através de membrana artificial de celulose;
- Intervalos de tempo estudados variaram entre 1 hora e 22 horas de ensaio.

As condições utilizadas ao longo das experiências foram as seguintes:

- Solução salina (HBSS) a pH 5;
- Concentração da molécula de referência em estudo (benzidamina) de 50µg/mL.

3.1.1 Estudo da permeação de benzidamina através de epitélio vaginal de suíno

Demos início à otimização do protocolo testando a permeação do fármaco modelo, a benzidamina, através do epitélio vaginal de suíno. O meio utilizado foi o tampão HBSS a pH 5 e a benzidamina foi quantificada por espectrofotometria a 306nm. A tabela 5 apresenta os resultados obtidos, nas condições referidas, numa das experiências representativas.

Tabela 5: Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo de 60 minutos, através do epitélio vaginal de suínos integro.

Tempo (min)	Absorvência(306nm) - Compartimento recetor	Concentração de benzidamina (µg/ml)	Absorvência(306nm) - Compartimento dador	Concentração de benzidamina (µg/ml)
0 (Controlo*)	0,013	0,82**	0,008	0,50**
15	0,008	0,50	0,603	38,88
30	0,008	0,50	0,700	45,14
45	0,012	0,75	0,707	45,59
60	0,013	0,82	0,717	46,24

*Controlo - meio em contacto com o epitélio; ** Valor calculado com base na absorvência medida

A interferência na quantificação da benzidamina pelo binómio epitélio vaginal/meio HBSS foi um dos principais aspetos que se tornou evidente nesta primeira abordagem.

Pela análise dos resultados obtidos, verifica-se que existe uma tendência para o aumento da concentração ao longo do tempo no compartimento recetor indicando uma possível permeação do fármaco, ainda que em baixas concentrações. No entanto, no compartimento

dador não foi possível quantificar a benzidamina corretamente, como se pode observar na tabela anterior.

As experiências efetuadas demonstraram uma ausência de reprodutibilidade e, como já referimos, este fato sugere a existência de fatores que interferem na quantificação da benzidamina por espectrofotometria.

Uma das hipóteses discutidas foi a eventual falta de sensibilidade do método de doseamento, que poderá não ser o mais favorável, bem como a existência de um interferente no doseamento do fármaco detetado na leitura do controlo (meio em contacto com o epitélio). Por vezes os valores de absorvência foram tão diminutos que se colocou a hipótese de não existir qualquer tipo de permeação ou de o equipamento não estar a ser utilizado da melhor forma. Para testar estas hipóteses foram efetuadas duas experiências em que foi estudada a permeação de benzidamina através de epitélio vaginal destruído e de membranas artificiais.

3.1.2 Estudo da permeação de benzidamina através de epitélio vaginal de suíno destruído

A permeação da benzidamina, através de uma membrana previamente destruída (orifício efetuado com um alfinete), realizou-se nas mesmas condições que a experiência anterior (3.1.1). Na tabela 6 podemos observar os resultados obtidos no ensaio representativo das experiências efetuadas.

Tabela 6: Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, ao longo de 60 minutos, através do epitélio vaginal de suíno destruído.

Tempo (min)	Absorvência (306nm)- Compartimento recetor	Concentração de benzidamina (µg/ml)	Absorvência(306nm)- Compartimento dador	Concentração de benzidamina (µg/ml)
0 (Controlo*)	0,026	1,66**	0,009	0,56**
15	0,016	1,01	0,680	43,85
30	0,029	1,85	0,727	46,88
45	0,020	1,27	0,722	46,56
60	0,018	1,14	0,728	46,95

*Controlo - meio em contacto com o epitélio; ** Valor calculado com base na absorvência medida

Os resultados obtidos mais uma vez apresentam valores de alguma forma erráticos, isto é, sem relação tempo/concentração. Verificou-se que no compartimento recetor não existe uma linearidade na concentração, que deveria aumentar ao longo do tempo, porém os valores são, sensivelmente, mais elevados do que os adquiridos para o tecido com a função barreira integra (tabela 5). No compartimento dador não verificamos uma redução da concentração, que pelo contrário aumenta ao longo do tempo, tal como verificado na experiência anterior.

Ao longo destes ensaios considerámos que o fator tempo deveria ser alterado, bem como a utilização de recipientes de plástico, como eppendorf's, para a recolhas das alíquotas. Estes recipientes alteram os resultados, talvez devido a uma adsorção ao material ou precipitação do fármaco.

3.1.2.1 Comparação entre a permeação da benzidamina através do epitélio vaginal de suíno íntegro e destruído

As experiências realizadas demonstraram que ocorreu uma maior permeação da benzidamina através do epitélio destruído, em comparação com o epitélio íntegro. Este fato comprova que o epitélio constituiu uma barreira à passagem do fármaco o que valida as condições da obtenção da amostra biológica e a preparação da mesma.

Tabela 7: comparação entre os resultados obtidos através de epitélio vaginal íntegro e destruído.

Tempo (minutos)	Compartimento recetor (lado seroso)		Compartimento dador (lado epitelial)	
	Concentração de benzidamina epitélio íntegro (µg/mL)	Concentração de benzidamina epitélio destruído (µg/mL)	Concentração de benzidamina epitélio íntegro (µg/mL)	Concentração de benzidamina epitélio destruído (µg/mL)
0 (controlo*)	0,82	1,66**	0,50	0,56**
15	0,50	1,01	38,88	43,85
30	0,50	1,85	45,14	46,88
45	0,75	1,27	45,59	46,56
60	0,82	1,14	46,24	46,95

*Controlo - meio em contacto com o epitélio; ** Valor calculado com base na absorvência medida

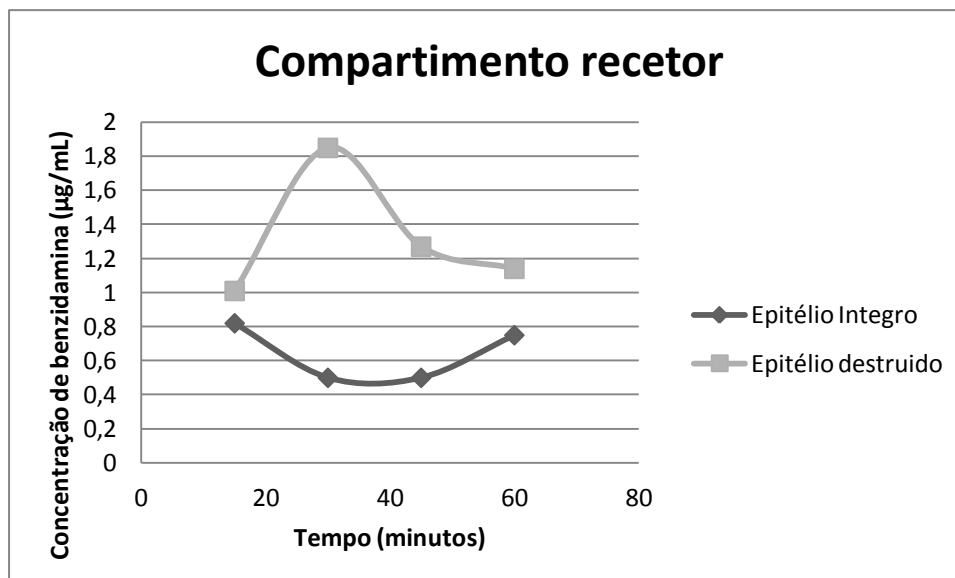


Figura 8: Comparação entre a permeação de benzidamina, através do epitélio vaginal de suíno íntegro e destruído, para o compartimento recetor.

3.1.3 Estudo da permeação de benzidamina através de membranas artificiais

O estudo da permeação da benzidamina através de membranas artificiais teve como objetivo principal verificar se o método de quantificação da benzidamina estaria sujeito a fatores interferentes associados à presença do tecido.

Deste modo, testou-se duas membranas de celulose com diferente porosidade, bem como a adição de diferentes concentrações de fármaco no compartimento doador.

3.1.3.1 Membrana de celulose com poro de 5-13 µm

Foram realizados dois ensaios com diferentes concentrações de benzidamina, a 10 µg/mL e a 50 µg/mL, numa membrana de celulose com um poro de 5 a 13 µm de forma a estabelecer uma comparação dos perfis de permeação. Na tabela 8 podemos observar os resultados obtidos.

Tabela 8: Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo de 22 horas através de uma membrana de celulose (poro 5-13µm).

Tempo (horas)	Absorvência(306 nm) - Compartimento recetor	Concentração de benzidamina (µg/ml)	Absorvência(306nm) - Compartimento dador	Concentração de benzidamina (µg/ml)
0 (Controlo*)	0,001	0,305**	0,001	0,305**
1	0,008	0,760	0,159	10,565
2	0,004	0,500	0,152	10,110
3	0,003	0,435	0,149	9,916
4	0,008	0,760	0,139	9,266
5	0,004	0,500	0,142	9,461
22	0,024	1,799	0,144	9,591

*Controlo - meio em contacto com a membrana de celulose; ** Valor calculado com base na absorvência medida

No compartimento dador verifica-se uma ligeira descida na concentração, ainda que não linear, ao passo que durante as primeiras horas no compartimento recetor os valores variam muito sendo inconclusivos. Após cerca de 22 horas observa-se no compartimento recetor um ligeiro aumento na concentração de benzidamina.

O valor de absorvência do branco, praticamente nulo, sugere que a interferência verificada quando se aplica tecido seja de algum componente libertado pelo mesmo.

Por outro lado, com uma concentração de benzidamina cinco vezes maior (tabela 9), 50 µg/mL, os resultados encontram-se dentro do expectável, em que ao longo do tempo se verifica uma diminuição da concentração do compartimento dador e um aumento no compartimento recetor. Pela análise dos resultados obtidos consideramos também a hipótese do método de quantificação da benzidamina não ser suficientemente sensível e preciso para concentrações baixas.

Tabela 9: Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo de 22 horas através de uma membrana de celulose (poro 5-13 μm).

Tempo (horas)	Absorvência(306nm) - Compartimento recetor	Concentração de benzidamina ($\mu\text{g/ml}$)	Absorvência(306nm) - Compartimento dador	Concentração de benzidamina ($\mu\text{g/ml}$)
0 (Controlo*)	0,003	0,435**	0,003	0,435**
1	0,014	1,149	0,767	50,045
2	0,021	1,604	0,722	47,123
3	0,024	1,799	0,755	49,266
4	0,028	2,058	0,748	48,812
5	0,039	2,773	0,731	47,708
22	0,207	13,682	0,592	38,682

*Controlo - meio em contacto com a membrana de celulose; ** Valor calculado com base na absorvência medida

3.1.3.2 Membrana de celulose com poro 35-40 μm

O estudo da permeação da benzidamina através de uma membrana de celulose com um poro maior do que o utilizado anteriormente (3.1.3.1) apenas teve como objetivo verificar se o modelo num todo permitiria identificar diferenças interindividuais, uma vez que as membranas a estudar são provenientes de diferentes animais, mesmo que sejam da mesma espécie. A tabela 10 apresenta os resultados obtidos ao longo desta experiência.

Tabela 10: Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo de 22 horas através de uma membrana de celulose (35-40 μm).

Tempo (horas)	Absorvência (306 nm) - Compartimento recetor	Concentração de benzidamina ($\mu\text{g/ml}$)	Absorvência (306 nm) - Compartimento dador	Concentração de benzidamina ($\mu\text{g/ml}$)
0 (Controlo*)	0,003	0,435**	0,004	0,500**
1	0,023	1,734	0,789	51,474
2	0,038	2,708	0,795	51,864
3	0,047	3,292	0,775	50,565
4	0,055	3,812	0,756	49,331
5	0,078	5,305	0,747	48,747
22	0,306	20,110	0,612	39,981

*Controlo - meio em contacto com a membrana de celulose; ** Valor calculado com base na absorvência medida

Analisando o perfil de permeação da benzidamina entre dois poros diferentes verificou-se que, no compartimento recetor, quanto maior o poro maior a permeação do fármaco, estando de acordo com o esperado. Os dados do compartimento dador indicam, também, uma

permeação do fármaco. O aumento do tempo de experiência demonstrou ser favorável para o estudo, porque determina maiores variações de concentração entre diferentes tempos.

3.1.4 Estudo do comportamento dos interferentes libertados pelo tecido

A experiência com as membranas de celulose demonstrou que os componentes libertados pelo tecido causam variações erráticas nas leituras espectrofotométricas. Para estudar a influência dos fatores libertados pelo tecido nas leituras de absorvência ao longo do tempo, efetuámos experiências em que o sistema era composto apenas pelo tecido e HBSS na câmara, sem qualquer adição de fármaco. Os resultados obtidos podem ser observados na tabela 11.

Tabela 11: Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de interferentes, obtidos ao longo de 13 horas através de epitélio vaginal de suíno.

Tempo (minutos)	Absorvência(306nm) - Compartimento recetor	Concentração de interferentes (µg/ml)*	Absorvência(306nm) - Compartimento dador	Concentração de interferentes (µg/ml)*
0	0,039	2,497	0,027	1,723
30	0,039	2,497	0,052	3,335
60	0,046	2,948	-	-
90	0,048	3,184	-	-
120	0,043	2,952	-	-
184	0,039	2,774	-	-
768	0,540	40,176	0,346	22,303

*Valor calculado através da reta de calibração preparada a partir da benzidamina, com base na absorvência medida

A análise dos resultados obtidos revela que à medida que o tempo aumenta existe uma tendência para o tecido libertar uma maior quantidade de interferentes. Verifica-se, também, que ao fim de aproximadamente 13 horas o compartimento recetor apresenta uma maior influência que o compartimento dador, possivelmente devido à diferente composição entre o lado epitelial e seroso.

3.2 Estudo B

3.2.1 Variabilidade interindividual das amostras

Para estudar a influência da variabilidade interindividual na permeação da benzidamina, realizou-se a comparação entre tecido proveniente de suínos diferentes, em que as condições utilizadas foram as mesmas, isto é, benzidamina a 50 µg/mL e HBSS a pH 5. A tabela 12 apresenta o perfil de permeação obtido para o tecido do suíno A e a tabela 13 para o tecido do suíno B.

Tabela 12: Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo de 22 horas para o suíno A.

Tempo (horas)	Absorvência(306nm) - Compartimento recetor	Concentração de benzidamina (µg/ml)	Absorvência(306nm) - Compartimento dador	Concentração de benzidamina (µg/ml)
1	0,022	1,669	0,83	54,136
2	0,038	2,708	0,826	53,877
3	0,043	3,032	0,805	52,513
4	0,044	3,097	0,803	52,383
5	0,055	3,812	0,779	50,825
22	0,792	51,669	0,982	64,006

Tabela 13: Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo de 22 horas para o suíno B.

Tempo (horas)	Absorvência(306nm) - Compartimento recetor	Concentração de benzidamina (µg/ml)	Absorvência(306nm) - Compartimento dador	Concentração de benzidamina (µg/ml)
1	0,018	1,409	0,757	49,396
2	0,032	2,318	0,794	51,799
3	0,038	2,708	0,793	51,734
4	0,05	3,487	0,733	47,838
5	0,07	4,786	0,757	49,396
22	0,788	51,409	0,805	52,513

Pela análise dos resultados não foi observada uma variabilidade interindividual significativa entre as amostras. Contudo apenas se comparam dois tecidos o que não é suficiente para concluir que essa variabilidade não se verifica. As figuras 9 e 10 representam graficamente os resultados obtidos entre as 0 e as 5 horas e entre as 0 e as 22 horas, respetivamente.

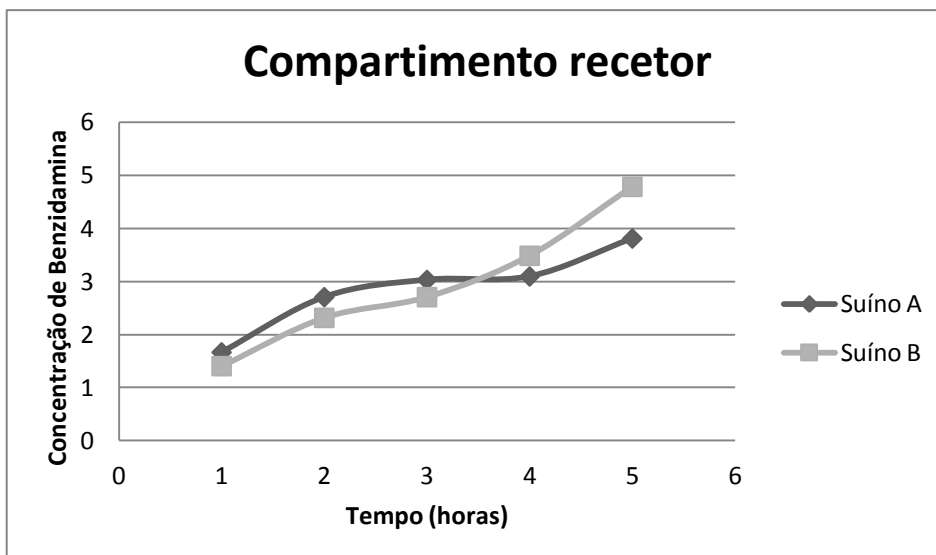


Figura 9: Comparação da concentração de benzidamina obtida até às 5 horas, no compartimento recetor, entre o suíno A e B.

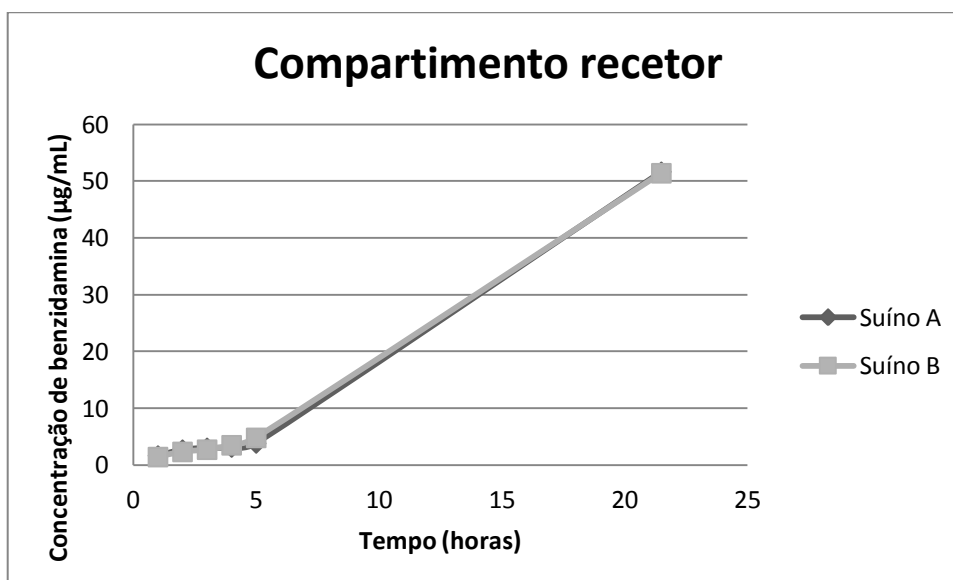


Figura 10: Comparação da concentração de benzidamina obtida ao longo de 22 horas, no compartimento recetor, entre o suíno A e B.

A leitura efetuada após aproximadamente 22 horas também não apresenta uma diferença significativa entre a concentração de fármaco que permeou através dos dois tecidos.

Devemos evidenciar que esta semelhança verificada, através dos resultados obtidos, poderá estar relacionada com a recolha das amostras no matadouro ter sido efetuada no mesmo dia e, possivelmente, os animais abatidos pertenciam ao mesmo lote e à mesma vara. Além disso, o ensaio efetuado apenas compara dois tecidos, não representando uma amostra significativa para retirar conclusões.

3.2.2 Influência do pH do meio na permeação de benzidamina através de membranas biológicas

A permeação dos fármacos através de membranas biológicas está condicionada pela proporção entre a fração ionizada e não ionizada em que estes se encontram. Esta fração está então dependente do pH do meio [19].

Para estudar a influência do pH no perfil de permeação comparou-se a permeação da benzidamina em pH 5 e pH 7.4. De forma a eliminar uma possível variabilidade interindividual entre tecidos provenientes de animais diferentes esta experiência foi realizada apenas com porções de epitélio vaginal de um suíno. Sendo assim, adicionamos a benzidamina aos compartimentos dadores das duas câmaras de forma a obter uma concentração de 50µg/mL. A tabela 14 apresenta os resultados obtidos nestas condições.

Tabela 14: Valores de absorvência, e respetivo cálculo da concentração de benzidamina, obtidos ao longo do tempo no compartimento recetor a diferentes pH's (5 e 7.4).

Tempo (horas)	Absorvência (306nm) - pH 5	Concentração de benzidamina (µg/ml) - pH 5	Absorvência (306nm) - pH 7.4	Concentração de benzidamina (µg/ml) - pH 7.4
1	0,018	1,409	0,021	1,222
2	0,032	2,318	0,034	2,125
3	0,038	2,708	0,038	2,403
4	0,050	3,487	0,047	3,028
5	0,070	4,786	0,049	3,167
22	0,788	51,409	0,447	30,806

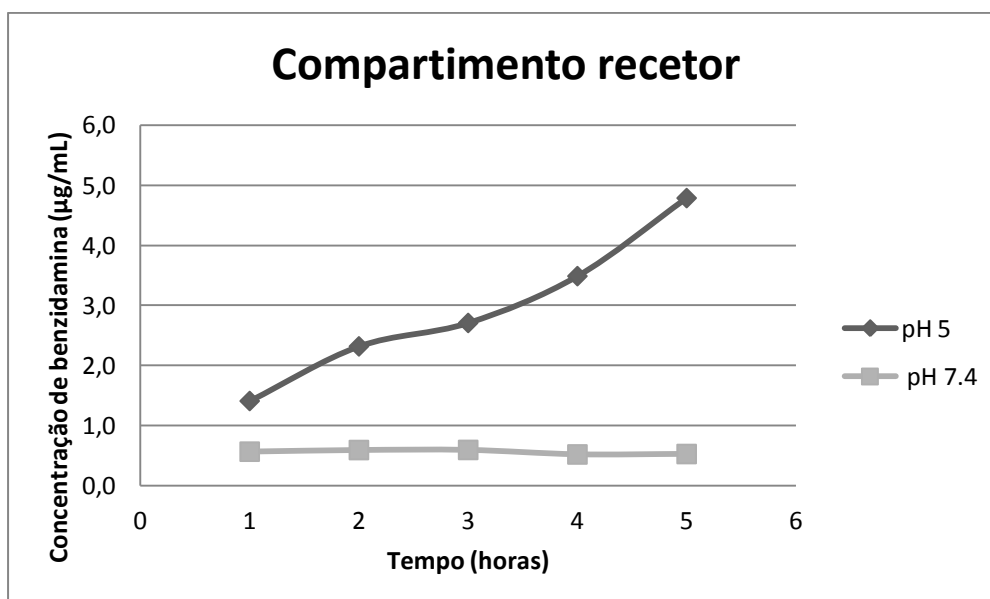


Figura 11: Comparação da concentração de benzidamina obtida ao longo de 5 horas, no compartimento recetor, a pH 5 e a pH 7.4.

A análise da tabela 14 e da figura 11 demonstram um aumento da permeação de benzidamina ao longo do tempo, ainda que a um ritmo inferior no caso do pH 7.4 até às 5 horas. Após cerca de 22 horas já se verifica, no compartimento recetor, uma elevada concentração de fármaco. Além disso, o aumento da concentração no compartimento recetor com pH 7.4 é menos pronunciado quando comparado com o aumento verificado a pH 5.

Uma possível explicação para a diminuição da permeabilidade a pH 7.4 é a formação de contra-íões entre a benzidamina na forma não-ionizada e os componentes do meio (HBSS), o que possivelmente diminui o coeficiente de solubilidade.

Através dos resultados obtidos identificou-se que o pH influencia a permeação da benzidamina, provavelmente, devido à ionização da mesma conforme o pH do meio. No entanto, os resultados não estão de acordo com o esperado, uma vez que, um estudo realizado com membrana artificial refere que o coeficiente de permeabilidade da benzidamina aumenta, significativamente, à medida que o pH do meio vai aumentando, para um pH na faixa de 5 a 7.6. Esse estudo indica, também, que esse aumento na permeabilidade se deve à maior fração de benzidamina na forma não ionizada à medida que o pH aumenta. Deste modo, seria exetável uma maior concentração de benzidamina no compartimento recetor a pH 7.4 do que a pH 5, dado que esta apresenta-se menos ionizada a este pH. Porém, o estudo referenciado realizou-se com uma membrana artificial não estando sujeita aos mesmos mecanismos de transporte e à interferência do tecido epitelial nas leituras [19].

3.3 Estudo C

3.3.1 Controlo da viabilidade tecidular

A garantia de que o tecido *ex vivo* se encontra viável é de extrema importância para validar o estudo de permeação de fármacos, assegurando assim a integridade do tecido e ainda que, o mesmo, apresenta as mesmas características que se verificam *in vivo*, tais como os mecanismos de transporte.

Este ensaio teve como objetivo avaliar a viabilidade tecidular através da *Ussing Chamber*. Este método, além de nos possibilitar um sistema para estudos de permeação, também nos permite controlar a variação dos parâmetros elétricos, através dos elétrodos presentes nos dois compartimentos (dador e recetor). Entre os parâmetros elétricos que o aparelho nos possibilita medir interessa-nos, no caso do controlo da viabilidade, controlar a resistência transepitelial.

3.3.1.1 Resistência transepitelial do epitélio vaginal de suíno

Para o controlo da viabilidade tecidular do epitélio vaginal suíno, mediu-se a resistência transepitelial de vários epitélios vaginais provenientes de suínos diferentes. No equipamento o sistema selecionado foi o modo *OPEN* (Figura 7). Nas experiências realizadas permitiu-se a

estabilização do sistema durante cerca de 40 minutos, seguindo-se então a adição de benzidamina de forma a obter uma concentração de 50 µg/mL.

A resistência transepitelial obtida nas experiências realizadas apresentou sempre um padrão de oscilação de valores entre 250 e 99999 Ohms ao longo do tempo. De forma a melhor visualizar essa oscilação encontra-se representado na figura 12 a resistência transepitelial durante aproximadamente 10 minutos.

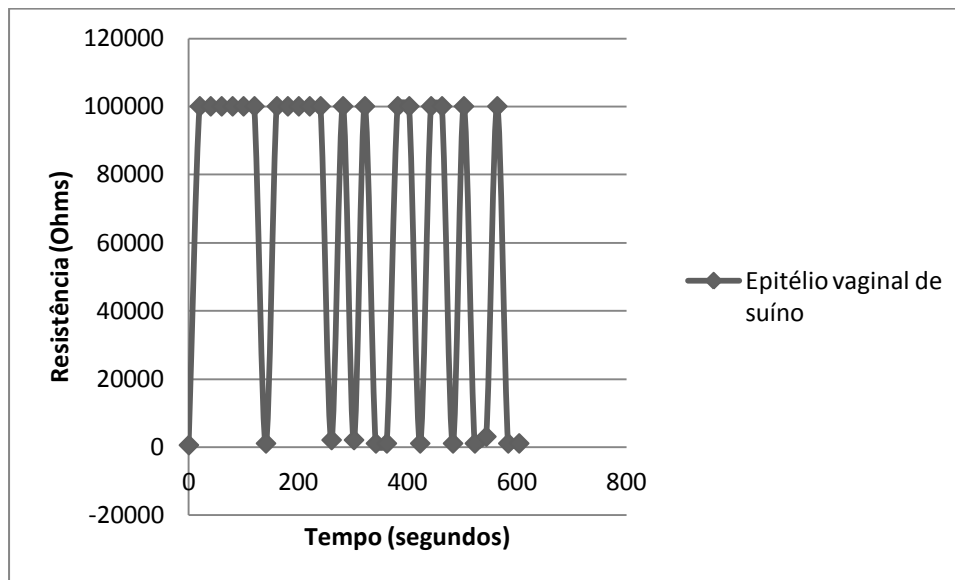


Figura 12: Resistência transepitelial do epitélio vaginal suíno numa das experiências representativas.

Através da análise da figura 12 verifica-se uma grande oscilação entre os valores não permitindo retirar conclusões sobre a viabilidade tecidular. Além disso, a adição do fármaco ao meio não alterou este padrão de oscilação.

3.3.1.2 Resistência transepitelial do epitélio intestinal de suíno

Dado a grande oscilação da resistência obtida no epitélio vaginal de suínos e a hipótese de esta ser característica do mesmo, estudamos, nas mesmas condições, o epitélio intestinal de suínos.

A figura 13 apresenta a resistência transepitelial durante os 10 minutos iniciais para o epitélio intestinal de suíno.

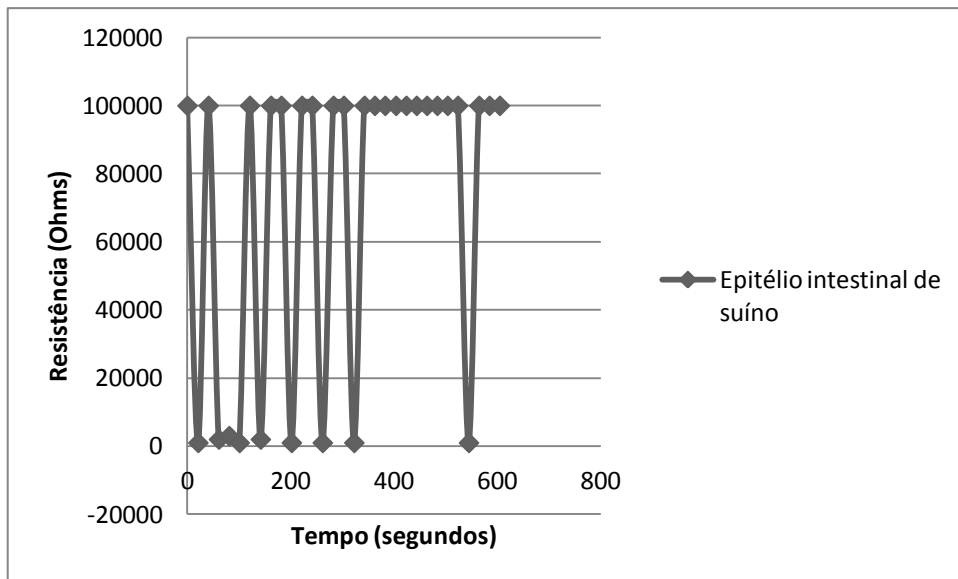


Figura 13: Resistência transepitelial do epitélio vaginal suíno.

Os resultados obtidos indicam uma oscilação semelhante à verificada no epitélio vaginal, que varia entre 250 e 99999 Ohms, o que demonstra que este tipo de variação não é característica do epitélio vaginal.

3.3.1.3 Medição da resistência transepitelial através de um multímetro

Os valores de resistência obtidos nas experiências anteriores suscitaram a dúvida sobre o correto funcionamento do equipamento. Para verificar esta questão, utilizamos um multímetro para a medição da resistência transepitelial do epitélio vaginal de suíno.

A partir do epitélio vaginal de um suíno isolamos três porções que foram colocadas nas câmaras do sistema *Ussing Chamber*, onde foi ligado um multímetro. A tabela 15 apresenta os valores de resistência obtidos através do multímetro.

Tabela 15: Resistência transepitelial do epitélio vaginal obtida através de um multímetro.

	Epitélio 1 ^a	Epitélio 1B	Epitélio 1C
Resistência transepitelial (KΩ)	9.93	9.29	8.74

Os valores de resistência obtidos por multímetro demonstram uma resistência na ordem dos 9 KΩ. A resistência verificada indica-nos que as leituras anteriores no equipamento se devem a uma falha técnica, isto é, o equipamento não nos permitiu compensar corretamente a resistência do sistema, nas condições de ensaio.

3.3.1.4 Medição da resistência em modo *Short-circuit*

Os valores de resistência resultantes da medição em modo *open* (figura 7) dos epitélios vaginal e intestinal de suíno não foram conclusivos. Dado que se encontra descrito para o epitélio vaginal humano uma resistência na ordem dos 500-670 Ω , registada através do modo *short-circuit*, estudamos o epitélio vaginal de suínos nas mesmas condições. Para tal seleccionou-se no módulo *function* o modo *clamp* de voltagem no aparelho (figura 7)[25, 34]. Esta experiência teve como objetivo verificar se o aparelho funciona nestas condições e se os valores de resistência resultariam em dados coerentes. Deste modo, procedeu-se à montagem de duas câmaras com tecido epitelial de suíno, proveniente do mesmo animal, em HBSS a pH 5. Os resultados obtidos encontram-se na figura 14.

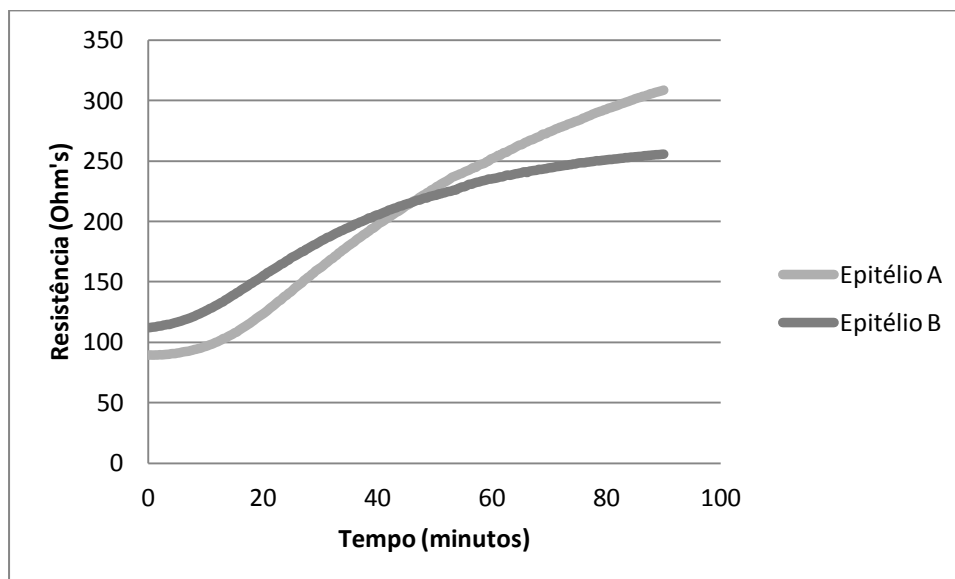


Figura 14: Resistência transepitelial em função do tempo.

Através da análise da figura 14 verifica-se que em modo *short-circuit* não ocorre a grande variação na resistência que se observa no modo *open* (figura 7). Além disso, os valores de resistência apresentam uma tendência para a estabilização, que resulta, possivelmente, de uma adaptação do tecido ao meio. Deste modo, para estudar a viabilidade é necessário um tempo de estabilização mais elevado e a utilização de epitélio vaginal fresco, garantindo assim que este ainda se encontra viável.

A análise dos resultados obtidos em 3.3.1.1, 3.3.1.2, 3.3.1.3, 3.3.1.4 permite-nos colocar a hipótese de que a elevada oscilação da resistência se deve a um erro técnico, uma vez que tudo indica ter havido défice da compensação da resistência no ajuste das condições iniciais (figura 7- *Fluid res comp*).

3.4 Estudo D

3.4.1 Método de quantificação: espectrofotometria versus RMN

Outra das críticas que fizemos ao nosso trabalho foi o método de quantificação da benzidamina [13]. Demos, então, início à aplicação da quantificação da benzidamina por RMN [19].

Este estudo teve como objetivo verificar se o RMN é um método mais reprodutível e sensível para a detecção da benzidamina que a espectroscopia. Para tal estudamos a permeação da benzidamina através do epitélio intestinal de suíno, quantificando o fármaco por espectroscopia e RMN.

Da mesma forma que o realizado para o epitélio vaginal, procedeu-se à montagem de uma câmara apenas com tecido intestinal de suíno, sem qualquer adição de fármaco, e uma câmara com o mesmo tecido onde foi adicionado benzidamina (concentração final 50 µg/mL). Esta experiência foi realizada a pH 7.4.

Na tabela 16 e 17 estão representados os resultados obtidos, no compartimento dador e recetor, respetivamente, através da espectroscopia e do RMN da câmara que contém tecido intestinal de suíno, sem qualquer adição de fármaco.

Tabela 16: Comparação entre o doseamento dos interferentes do tecido por espectroscopia e RMN no compartimento dador (epitelial).

Tempo (horas)	Espectroscopia		RMN
	Absorvência (306nm)	Concentração de interferentes (µg/mL)	Concentração de interferentes (µg/mL)
1	0,082	5,458	0
2	0,087	5,806	0
3	0,101	6,778	0

Tabela 17: Comparação entre o doseamento dos interferentes do tecido por espectroscopia e RMN no compartimento recetor (seroso).

Tempo (horas)	Espectroscopia		RMN
	Absorvência (306nm)	Concentração de interferentes (µg/mL)	Concentração de interferentes (µg/mL)
1	0,032	1,986	0
2	0,043	2,750	0
3	0,044	2,819	0

Os resultados obtidos através da espectroscopia demonstram, tal como para o epitélio vaginal, que o tecido liberta componentes que interferem nas leituras e que ao longo do tempo essa interferência é maior. Por outro lado, os componentes do tecido não parecem interferir com o doseamento através do RMN.

Na tabela 18 e 19 estão representados os resultados do doseamento efetuado através de espectroscopia e RMN, no compartimento dador e recetor, respetivamente, em que o compartimento recetor contém 50 µg/mL de benzidamina:

Tabela 18: Comparação entre o doseamento de benzidamina por espectroscopia e RMN no compartimento dador.

Tempo (horas)	Espectroscopia		RMN
	Absorvência (306nm)	Concentração de benzidamina (µg/mL)	Concentração de benzidamina (µg/mL)
1	0,629	43,444	27,880
2	0,656	45,319	24,820
3	0,615	42,472	21,820

Tabela 19: Comparação entre o doseamento de benzidamina por espectroscopia e RMN no compartimento recetor.

Tempo (horas)	Espectroscopia		RMN
	Absorvência (306nm)	Concentração de benzidamina ($\mu\text{g/mL}$)	Concentração de benzidamina ($\mu\text{g/mL}$)
1	0,031	1,917	0
2	0,030	1,847	0
3	0,049	3,167	0

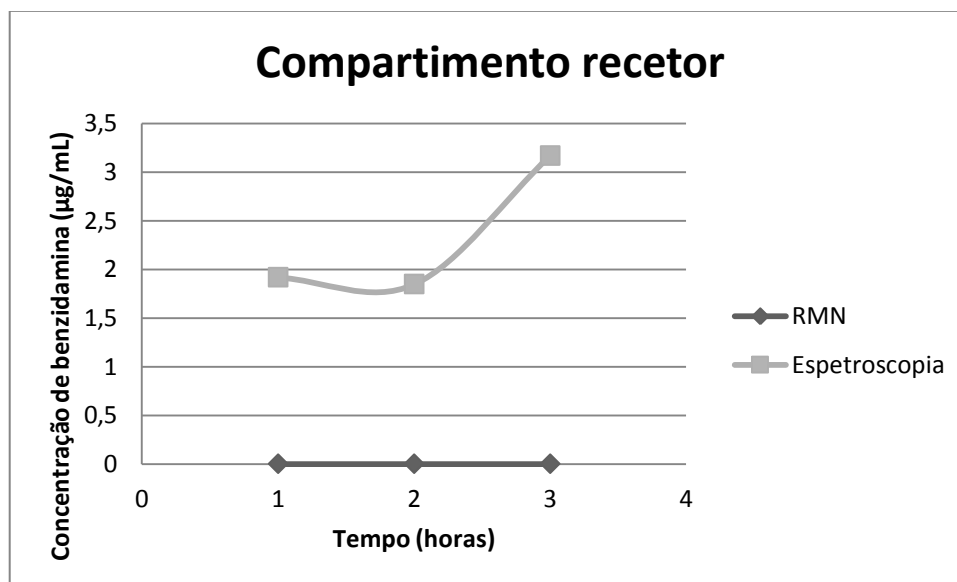


Figura 15: Comparação entre a concentração de benzidamina obtida através da espectroscopia e RMN no compartimento recetor.

Através do RMN observa-se que após 3 horas não ocorreu permeação de benzidamina para o compartimento recetor. Pelo contrário, através da espectroscopia, detetaram-se baixas concentrações que deverão corresponder à interferência de componentes libertados pelo tecido, como observado na experiência anterior.

No compartimento dador, através do RMN, verifica-se um decréscimo da concentração de benzidamina ao longo do tempo, sugerindo a hipótese da ocorrência de permeação através do tecido. No entanto, este decréscimo não é acompanhado por um aumento da concentração de benzidamina no compartimento recetor, que poderá dever-se à adsorção do fármaco ao tecido ou que, para concentrações baixas, o método não apresenta sensibilidade. A possibilidade de adsorção ao tecido é suportada por estudos que sugerem a existência de uma adsorção ao tecido, funcionando como reservatório para o fármaco, e ainda que inicialmente

o gradiente de concentração através da mucosa não deverá ser linear até que o fármaco equilibre dentro do tecido [35].

Comparando os dados obtidos no compartimento dador entre a espectroscopia e o RMN constata-se uma diferença significativa possivelmente devida à interferência do tecido nas leituras espectrofotométricas.

4 Conclusão

Os resultados obtidos ao longo deste trabalho de investigação permitiram concluir que:

- O protocolo da preparação das amostras é eficaz;
- O método de quantificação por espectroscopia está sujeito a muitas interferências e não deve ser utilizado para a quantificação de benzidamina a baixas concentrações;
- A utilização do meio HBSS pode limitar os estudos de pH;
- Tudo indica haver permeação transepitelial vaginal da benzidamina a pH 5 neste modelo experimental.

O presente trabalho de investigação, ainda em desenvolvimento, permitiu-nos estabelecer as bases necessárias para realizar estudos de permeação em epitélio vaginal. Com base nos conhecimentos adquiridos será possível explorar as potencialidades da técnica de *Ussing Chamber* aplicada a permeação de fármacos.

Capítulo 2 - Estágio em farmácia comunitária

1 Introdução

A farmácia comunitária é uma instituição prestadora de serviços de saúde que tem como principal objetivo a satisfação das necessidades dos utentes, contribuindo para resolver os seus problemas de saúde e bem-estar. O farmacêutico, como especialista do medicamento, é responsável pela dispensa de medicamentos, bem como pela revisão da terapêutica, educação para a saúde, farmacovigilância e seguimento terapêutico, promovendo o uso racional do medicamento. Este conjunto de processos é designado por cuidados farmacêuticos, que coloca o farmacêutico com um papel preponderante na farmácia comunitária [36].

O estágio teve como principal propósito um primeiro contato com a prática farmacêutica, permitindo aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso e conhecer a organização e funcionamento da farmácia comunitária. O meu estágio realizou-se na Farmácia do Calendário (FC) com a duração de 400 horas.

No presente relatório exponho as atividades desenvolvidas e os conhecimentos adquiridos durante o estágio, com ênfase para a importância do farmacêutico na farmácia comunitária.

2 Organização da farmácia

2.1 Recursos humanos

2.1.1 Quadro técnico

O quadro técnico da farmácia é constituído por seis elementos:

- Farmacêutico e Diretor técnico: Dra. Alexandra Esteves
- Farmacêutico Adjunto: Dra. Catarina Carvalho
- Técnicos de Farmácia: Ana Faria e Juliana Silva
- Ajudantes Técnicos de Farmácia: Alice Campos e Hernâni Carvalho
- Auxiliar de limpeza: Natália

2.1.2 Funções e responsabilidades

O diretor técnico é o responsável máximo pela farmácia, competindo-lhe o dever de assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia, garantir a prestação de um aconselhamento adequado aos utentes sobre os medicamentos, promover o uso racional do medicamento, assegurar que só são dispensados aos utentes medicamentos sujeitos a receita

médica quando estes não apresentam a mesma, em casos de força maior, manter o bom estado de conservação dos medicamentos e produtos, e um aprovisionamento suficiente de medicamentos na farmácia. Além disso, deve também assegurar que a farmácia se encontra com boas condições de higiene e segurança, que os funcionários mantêm o asseio e a higiene, que cumprem as regras deontológicas da atividade farmacêutica e os princípios e deveres previstos na legislação reguladora da atividade farmacêutica [].

Deve também ser nomeado, pelo proprietário da farmácia, e registado no INFARMED o farmacêutico, ou os farmacêuticos, que substitua o diretor técnico em casos em que o mesmo não possa estar presente na farmácia [37].

Quanto aos restantes elementos da equipa, além das funções gerais, como o atendimento ao público e armazenamento dos medicamentos, é atribuído pelo diretor técnico responsabilidades referentes às diferentes zonas da farmácia, promovendo uma boa dinâmica e organização no seio desta. De uma forma geral:

- Ana Faria: Responsável pelo gabinete de testes bioquímicos
- Juliana Silva: Responsável pelo programa terapêutico com cloridrato de metadona e pelo armazém secundário
- Hernâni Carvalho: Responsável pela receção de encomendas e controlo do receituário
- Alice Campos: Responsável pela zona do balcão.

2.2 Caracterização geral do espaço

A FC localiza-se na avenida de França, freguesia de Calendário, na cidade de Vila Nova de Famalicão. Abrange uma vasta área habitacional e encontra-se na proximidade de outros locais de prestação de serviços de saúde como o centro de saúde de Vila Nova de Famalicão e uma clínica privada.

2.2.1 Caracterização do espaço exterior

A farmácia encontra-se devidamente identificada por um letreiro, com o respetivo nome, “Farmácia do Calendário”, e a típica cruz verde onde são disponibilizadas informações como a temperatura, data e hora e alguns serviços prestados pela farmácia.

Do exterior é ainda possível observar informações sobre as farmácias de serviço, horário de funcionamento, nome do diretor técnico, serviços prestados pela farmácia, um postigo de atendimento e uma montra que se encontra decorada conforme a altura do ano. De forma a facilitar o acesso a indivíduos portadores de deficiência a farmácia contém uma rampa amovível, contornando assim o degrau existente.

2.2.2 Caracterização do espaço interior

A FC é um estabelecimento com uma dimensão considerável, sendo que a totalidade do espaço divide-se por dois pisos. No rés-do-chão encontra-se a zona de atendimento, o gabinete de estética, gabinete de atendimento personalizado, armários de gavetas, zona de receção de encomendas e o gabinete da diretora técnica. Neste andar, encontra-se ainda um pequeno *hall* de entrada onde se encontra o postigo de atendimento noturno. A cave é constituída por um laboratório, uma grande área de armazenamento (dividida em duas partes distintas) e instalações sanitárias.

2.2.2.1 Zona de atendimento ao público

Trata-se de uma zona ampla, com um ambiente acolhedor, devidamente iluminada e climatizada. Numa primeira zona estão colocados expositores com produtos de puericultura e dermocosmética devidamente divididos por marca e, dentro destes, por gama e uma balança automática. Após esta zona encontram-se cinco postos de atendimento, cada um deles equipados com um terminal informático, leitor de código de barras, respetiva caixa e impressora, o que proporciona um atendimento mais personalizado e com maior privacidade [36].

Imediatamente atrás dos balcões encontram-se expositores com alguns produtos, como champôs, produtos de higiene oral, multivitamínicos, espaço animal, entre outros. Além dos expositores, também possui módulos com gavetas onde se encontram produtos de elevada rotação, como por exemplo, anti trombóticos, anticoagulantes e contraceptivos orais.

2.2.2.2 Gabinete de atendimento personalizado

É uma zona que permite um atendimento privado e personalizado do utente. Aqui são realizados os testes bioquímicos, como a medição da glicémia, colesterol total, hemoglobina, triglicéridos, ácido úrico e PSA, e a medição da tensão arterial, através de um dispositivo automático. De forma a salvaguardar a privacidade dos utentes que se encontram no programa de tratamento com metadona, é neste gabinete que se disponibiliza este serviço.

2.2.2.3 Gabinete de estética

O gabinete de estética encontra-se na zona de atendimento ao público, onde são disponibilizados vários tratamentos de beleza. Por vezes, algumas marcas de dermocosmética disponibilizam alguns tratamentos gratuitos de forma a promoverem os seus produtos.

2.2.2.4 Área de armazenamento

Nesta zona existe um conjunto de gavetas deslizantes onde se encontram as diferentes especialidades farmacêuticas, organizadas da seguinte forma: medicamentos éticos; medicamentos genéricos; soluções e suspensões orais; preparações vaginais; injetáveis; enemas; gotas, soluções oftálmicas e colírios; preparações para asmáticos e soluções de

nebulização; produtos veterinários; carteiras; ampolas bebíveis; soluções tópicas: cremes, geles e pomadas. Dentro destes grupos, os produtos estão dispostos por ordem alfabética. Esta zona é controlada em termos de temperatura e humidade através de um aparelho automático.

Além das gavetas deslizantes, a farmácia possui armários onde estão organizados alguns produtos. Num primeiro armário encontram-se, por exemplo, produtos de desinfeção e tratamento de feridas como pensos, gazes, ligaduras, betadine®, álcool etílico, algalias e coletores de urina, entre outros. Em seguida, num segundo armário estão preparações de alimentação infantil e probióticos. No último, estão alguns produtos de higiene íntima, champôs anti-parasitários, chás, cremes, entre outros, organizados em diferentes prateleiras.

Existe também um frigorífico onde são colocados os produtos e medicamentos que necessitam de refrigeração, a uma temperatura entre os 2-8 °C, como por exemplo, as insulinas, vacinas, alguns colírios, entre outros.

2.2.2.5 Zona de receção de encomendas

Os fornecedores entregam as encomendas através de uma porta traseira que dá acesso à zona de receção de encomendas, onde são colocadas até ser dada a entrada das mesmas. Esta zona é constituída por uma secretária na qual se encontram os dispositivos necessários para o efeito, como o computador equipado com leitor de código de barras, impressora de papel, *fax*, *scanner* e impressora de código de barras. É nesta zona que também se efetuam encomendas e devoluções.

2.2.2.6 Gabinete da diretora técnica

É neste espaço que ocorrem reuniões relacionadas com os assuntos administrativos e burocráticos, como por exemplo, reuniões com delegados de informação médica. É, também, neste local onde é arquivada toda a documentação referente à gestão e contabilidade da farmácia.

2.2.2.7 Armazém secundário

Este local, no piso -1, destina-se ao armazenamento de produtos que se encontram em excesso, sendo constituído por dois locais distintos. Numa primeira zona são armazenados, em prateleiras, medicamentos éticos, genéricos e medicamentos não sujeitos a receita médica, organizados por ordem alfabética. Ainda nesta zona, encontra-se armários de correr onde se armazenam soluções e suspensões orais, colírios, sistemas transdérmicos, entre outros, e mais três módulos de prateleiras onde são guardados pensos, meias de descanso, produtos de higiene oral, produtos de emagrecimento, entre outros. Na segunda zona de armazenamento, estão guardados medicamentos que existem em grande quantidade, produtos de dermocosmética, leites e papas, fraldas, entre outros.

2.2.2.8 Laboratório

Localizado no piso -1, é composto por uma bancada de trabalho lisa, um lavatório, um exaustor, armários e material corrente de laboratório. No entanto, esta zona apenas é utilizada para reconstituir preparações extemporâneas e armazenamento e preparação da metadona, uma vez que não se preparam manipulados. Quando estes são necessários, é realizado o pedido à Farmácia Aliança, na Maia, onde se procede à preparação dos mesmos, com a qual tem um regime de sociedade. Além disso, é neste local que se armazenam os estupefacientes e psicotrópicos, em armários específicos.

No laboratório está disponível, para consulta, várias fontes de informação como por exemplo, o Índice Nacional Terapêutico, a Farmacopeia Portuguesa V, VI, VII e VIII, Formulário Galénico Português, bem como fichas de segurança das matérias-primas.

2.2.2.9 Instalações sanitárias

A casa de banho é utilizada pelos funcionários e, por vezes, por utentes quando é necessário realizar recolhas de urina para testes de gravidez ou testes de infeções urinárias.

2.3 Sistema informático

Os recursos informáticos são, cada vez mais, uma ferramenta indispensável no dia-a-dia da farmácia, permitindo uma otimização das tarefas realizadas, o que resulta numa economia de tempo e diminuição de erros.

A farmácia dispõe de seis computadores, cinco para atendimento ao público, e um para gestão administrativa e de encomendas. O *software* instalado é o SIFARMA clássico, que constitui um instrumento muito útil, facilitando a prestação de um melhor serviço quer aos utentes como aos funcionários. Este sistema auxilia o atendimento, permitindo efetuar vendas a crédito, suspensas ou ambas, consultar a existência de um produto em *stock* e a sua localização, anular vendas, verificar qual o grupo terapêutico que um determinado medicamento pertence e quais os seus similares, entre outros. Proporciona também uma boa gestão de encomendas, permitindo efetuar encomendas, dar entrada no sistema, bem como uma boa gestão de *stocks*, controlo dos prazos de validade e faturação de receitas.

2.4 Princípios básicos da legislação farmacêutica em vigor

O exercício da profissão farmacêutica tem uma dimensão ética que é regulada pelo código deontológico da ordem dos farmacêuticos e por diversos diplomas legais em vigor, devendo o farmacêutico cumprir todas estas disposições.

A Ordem dos Farmacêuticos (OF) é uma associação pública que representa e defende a profissão farmacêutica em território nacional. Desta forma, exerce a autorregulação da profissão com os seus direitos e deveres orientados por uma conduta moral e profissional.

Compete também à OF criar condições para que as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF) sejam elaboradas, revistas, e implementadas no âmbito do Sistema de Gestão da Qualidade da OF (SGQOF)

O INFARMED tem por objetivo a proteção da saúde pública, mediante a avaliação, regulamentação e controlo das atividades, relacionadas com os medicamentos de uso humano e produtos de saúde, garantindo dessa forma a qualidade, segurança e eficácia destes.

A Associação Nacional das Farmácias (ANF) representa a maior parte das farmácias portuguesas e defende moral, profissional e economicamente os proprietários destas. A sua constante exigência nos padrões de qualidade dos serviços prestados tende a tornar os cidadãos mais confiantes no setor farmacêutico.

Os medicamentos também são regidos por uma legislação específica, que os distingue de todos os outros produtos de saúde. O Estatuto do Medicamento estabelece o regime jurídico a que obedecem os medicamentos de uso humano (inclusive os medicamentos radiofarmacêuticos, homeopáticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas), nas suas áreas de fabrico, controlo de qualidade, segurança e eficácia, introdução no mercado e sua comercialização [38].

3 Informação e documentação científica

3.1 Biblioteca básica e publicações obrigatórias

A introdução constante no mercado de novidades terapêuticas e a exigência, cada vez maior, dos utentes sobre as características e efeitos dos medicamentos, impõem ao farmacêutico uma atualização constante dos seus conhecimentos. Assim, é importante que o farmacêutico disponha na farmácia de fontes de informação fidedignas, que possa aceder facilmente, de forma a dar resposta às dificuldades e dúvidas que possam existir.

A FC tem disponível para consulta várias publicações, entre as quais, as publicações obrigatórias segundo a deliberação nº 414/CD/2007 do INFARMED: o Prontuário Terapêutico e a Farmacopeia Portuguesa VIII. Além destas publicações obrigatórias, a FC ainda possui o Índice Nacional Terapêutico, o Formulário Galénico Português circulares informativas, entre outras.

3.2 Centro de documentação e informação

Além das publicações disponíveis na farmácia, existem vários centros de informação e de documentação sobre os medicamentos, que o farmacêutico pode contactar com vista a esclarecer qualquer dúvida rapidamente. Quando surgem casos especiais como, por exemplo, um utente estrangeiro que solicita na farmácia um medicamento que contem um nome

diferente no nosso País, é possível contatar o centro de Informação de Medicamentos para esclarecer a qual corresponde.

Os centros de informação disponíveis são, por exemplo:

- CIMI - Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde
- CIM- Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos
- CEFAR- Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia da Associação Nacional de Farmácias
- CETMED- Centro Tecnológico do Medicamento da Associação Nacional de Farmácias
- CEDIME- Centro Informação sobre Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias

4 Medicamentos e outros produtos de saúde

4.1 Medicamento em geral

O estatuto do medicamento define medicamento 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”*[38].

Quanto à dispensa na farmácia os medicamentos são classificados como sujeitos a receita médica e não sujeitos a receita médica. Para ser considerado um medicamento sujeito a receita médica, o medicamento tem que cumprir uma das seguintes premissas: *“constituir, direta ou indiretamente, um risco, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; sejam com frequência utilizados em quantidade considerável para fins diferentes daquele a que se destinam, se daí puder resultar qualquer risco, direto ou indireto, para a saúde; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade e ou efeitos secundários seja indispensável aprofundar; sejam prescritos pelo médico para serem administrados por via parentérica.”* Todos os medicamentos que não preencham estes requisitos são considerados não sujeitos a receita médica [38].

4.2 Medicamentos genéricos

Segundo o estatuto do medicamento, o medicamento genérico é um *“medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”*[38].

4.3 Psicotr3picos e estupefacientes

Os medicamentos psicotr3picos e estupefacientes constituem um grupo de f3rmas que, atuam no sistema nervoso central e podem levar a depend3ncia f3sica, psicol3gica e a toler3ncia. Devido a estas propriedades, estes encontram-se sujeitos a legisla33o espec3fica, constando no decreto-lei n3 15/93, de 22 de janeiro, todas as subst3ncias inclu3das neste grupo [39].

4.4 Prepara33es oficinais e magistrais

Segundo o estatuto do medicamento, uma f3rmula magistral 3 “*qualquer medicamento preparado numa farm3cia de oficina ou servi3o farmac3utico hospitalar, segundo uma receita m3dica e destinado a um doente determinado*”. J3 um preparado oficial 3 definido como “*qualquer medicamento preparado segundo as indica33es compendiais de uma farmacopeia ou de um formul3rio oficial, numa farm3cia de oficina ou em servi3os farmac3uticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farm3cia ou servi3o*”[38].

4.5 Medicamentos e produtos farmac3uticos homeop3ticos

O estatuto do medicamento descreve o medicamento homeop3tico como um “*medicamento obtido a partir de subst3ncias denominadas stocks ou mat3rias-primas homeop3ticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter v3rios princ3pios*”[38].

4.6 Produtos fitoterap3uticos

A fitoterapia consiste na utiliza33o das partes ativas das plantas, ou seja, nas propriedades preventivas e curativas das plantas, de forma a obter um benef3cio terap3utico. Cabe ao farmac3utico, conhecer as aplica33es dos diferentes produtos, bem como os seus efeitos adversos, devendo alertar os utentes, que na sua maioria pensam que por serem produtos naturais n3o apresentam contraindica33es.

4.7 Produtos de alimenta33o especial e diet3ticos

O decreto-lei n.3 227/99, de 22 de junho engloba v3rios produtos diet3ticos, entre os quais: “*preparados para lactentes; leites de transi33o e outros alimentos de complemento; alimentos para beb3s; g3neros aliment3cios, com valor energ3tico baixo ou reduzido, destinados ao controlo de peso; alimentos diet3ticos destinados a fins medicinais espec3ficos; alimentos pobres em s3dio, incluindo os sais diet3ticos hiposs3dicos ou ass3dicos; alimentos sem gl3ten; alimentos adaptados a esfor3os musculares intensos, sobretudo para os desportistas; alimentos destinados a pessoas que sofrem de perturba33es do metabolismo dos gl3cidos (diab3ticos)*”[40].

Mais especificamente, o decreto-lei n.º 216/2008, de 11 de novembro, regula os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos, definindo-os como: *“uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando -se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos”*[41].

4.8 Produtos cosméticos e dermofarmacêuticos

Um produto cosmético, segundo o decreto-lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, é definido como *“qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”*[42].

4.9 Dispositivos médicos

De acordo com o decreto-lei n.º 145/2009, de 17 de junho, um dispositivo médico é *“qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, 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 conceção”*[43].

Estes são ainda divididos em dispositivos médicos ativos e não ativos. De acordo com o mesmo decreto (decreto-lei n.º 145/2009, de 17 de junho), considera-se um dispositivo médico ativo *“qualquer dispositivo médico cujo funcionamento depende de uma fonte de energia elétrica, ou outra não gerada diretamente pelo corpo humano ou pela gravidade, e que atua por conversão dessa energia, não sendo considerados como tal os dispositivos destinados a transmitir energia, substâncias ou outros elementos entre um dispositivo médico ativo e o doente, sem qualquer modificação significativa e sendo que o software, por si só, é*

considerado um dispositivo médico ativo”. Os dispositivos não ativos são todos os que não se incluem nesta definição [43].

4.10 Medicamentos e produtos de uso veterinário

A definição, segundo o decreto-lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, de medicamento veterinário é *“toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico -veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”*[44].

Por outro lado, um produto de uso veterinário, de acordo com o decreto-lei n.º 232/99, de 24 de junho, é definido como: *“a substância ou mistura de substâncias destinadas quer aos animais, para tratamento ou prevenção das doenças e dos seus sintomas, manejo zootécnico, promoção do bem-estar e estado hígido-sanitário, correção ou modificação das funções orgânicas ou para diagnóstico médico, quer às instalações dos animais e ambiente que os rodeia ou a atividades relacionadas com estes ou com os produtos de origem animal”*[45].

5 Aprovisionamento e Armazenamento

O aprovisionamento corresponde ao conjunto de funções e atividades que tem como objetivo colocar à disposição do utente, produtos farmacêuticos de qualidade com o menor tempo e custo possível, satisfazendo as suas necessidades. Este processo é fundamental para um bom funcionamento da farmácia, o que requer uma boa gestão, permitindo assim uma rotação dos produtos armazenados, evitando a acumulação excessiva de produtos ou a rutura dos mesmos e atualização com novos produtos colocados no mercado. Além disso, minimiza a perda de capital em produtos sem escoamento, salvaguardando a viabilidade financeira da farmácia.

5.1 Seleção de fornecedores

A aquisição dos produtos farmacêuticos pode ser realizada diretamente ao laboratório ou armazéns e cooperativas de farmacêuticos.

A obtenção de produtos farmacêuticos a armazéns e cooperativas assegura o fornecimento diário e com rapidez de medicamentos e produtos farmacêuticos de rotatividade diária nas farmácias. Além disso, estes fornecedores disponibilizam o fornecimento de medicamentos várias vezes ao dia o que permite a obtenção dos mesmos, quando ocorre rutura de *stock*, com rapidez para satisfazer a necessidade de cada utente.

A FC tem como fornecedores principais a COOPROFAR® (Cooperativa dos Proprietários de Farmácia) e a Botelho&Rodrigues®, a quem são realizadas encomendas regulares que chegam várias vezes por dia, permitindo satisfazer rapidamente as necessidades dos utentes em caso

de rutura ou inexistência de produtos em *stock*. Além destes, ainda recebe encomendas da COFANOR® (Cooperativa dos Farmacêuticos do Norte) e da Alliance Healthcare®, mas com menor frequência.

A seleção dos fornecedores é realizada de acordo com vários critérios como a frequência e a rapidez da entrega, condições de pagamento e bonificações que oferecem, frequência de erros quer na faturação ou envio de medicação, entre outros.

No caso de aquisição direta aos laboratórios, a principal vantagem é a negociação direta proporcionando benefícios económicos principalmente na compra de grandes quantidades. Esta negociação é realizada por delegados de informação médica que se deslocam à farmácia onde apresentam as vantagens que a empresa que representam oferece. A maioria dos produtos obtidos a partir dos laboratórios são medicamentos não sujeitos a receita médica, genéricos e produtos de dermocosmética. A grande desvantagem na compra direta a laboratórios reside nos tempos de entrega que são normalmente longos.

5.2 Armazenamento

Após ser dada a entrada da encomenda, procede-se ao seu armazenamento, em que o local e as condições de armazenamento devem cumprir critérios específicos de cada produto, como a temperatura, luminosidade e humidade de forma a manter a qualidade dos mesmos.

Aquando o armazenamento dos produtos, deve-se ter em conta a regra “*first expired, first out*”, para que os que tem um prazo de validade mais antigo sejam os primeiros a sair, promovendo a rotatividade dos mesmos, evitando perdas monetárias para a farmácia e a degradação dos mesmos.

Quanto à organização, como referido anteriormente, os medicamentos encontram-se arrumados em módulos com gavetas deslizantes, organizados por ordem alfabética, agrupados por forma farmacêutica. Existem dois grandes grupos que são os éticos e os genéricos, onde se encontram os comprimidos, cápsulas, supositórios e pequenos emplastos. Ainda em gavetas deslizantes encontram-se soluções e suspensões orais; gotas, soluções oftálmicas e colírios; injetáveis; sistemas dispersíveis (saquetas); preparações vaginais; medicamentos e produtos veterinários; ampolas bebíveis e preparações para asmáticos e soluções para inalação/nebulização. Os psicotrópicos e estupefacientes são armazenados no laboratório, em armário específico, estando fora do alcance de pessoas estranhas ao serviço. Esta zona encontra-se devidamente controlada em termos de temperatura e humidade através de termómetros e higrómetros

Os produtos de frio estão armazenados no frigorífico que é regulado por termómetro e são os primeiros a serem armazenados.

Na zona de atendimento ao público estão os lineares de exposição onde se encontram os produtos de dermocosmética, puericultura, higiene oral e atrás do balcão, armazenados em gavetas, estão produtos protocolo da diabetes, testes de gravidez, analgésicos, anti-inflamatórios, anticoncepcionais, entre outros.

Os produtos que se encontram em excesso são armazenados na zona de armazenamento secundário, por ordem alfabética e devidamente separados.

O correto armazenamento permite um atendimento com maior rapidez e menor probabilidade de erros.

5.3 Utilização informática na gestão de medicamentos e produtos farmacêuticos

5.3.1 Elaboração de uma encomenda

Todos os produtos têm uma ficha no sistema informático onde, conforme a sua rotatividade, hábitos de prescrição e preferências dos utentes, está definido o *stock* mínimo e máximo.

O sistema informático, sempre que é realizada uma venda ou uma devolução, atualiza o *stock* automaticamente. Quando um produto atinge o *stock* mínimo o sistema coloca-o numa proposta de encomenda, que contem este tipo de produtos, e posteriormente é revista pelo operador, podendo ser alterada conforme as necessidades da farmácia. A maioria destas encomendas são depois transmitidas, via *modem*, para os grossistas, repondo assim rapidamente o *stock*, uma vez que chegam várias encomendas por dia. Caso, após efetuar a encomenda, surja um utente com um pedido urgente, que não se encontra nas instalações da farmácia, é possível ligar com o grossista e efetuar o pedido via telefone, chegando com o próprio pedido de encomenda ou na entrega seguinte.

Quando são realizados pedidos diretos ao laboratório, estes são encomendados através de delegados médicos onde se processa uma nota de encomenda, porém estas entregas são mais demoradas.

A FC tem relações comerciais com algumas farmácias (por exemplo a Farmácia da Estação de Nine, Farmácia Aliança, entre outras) onde, quando um produto se encontre esgotado ou rateado nos grossistas, pode-se fazer o pedido via telefone, tentando resolver as necessidades dos utentes.

5.3.2 Receção de encomendas

As encomendas são entregues pelos grossistas através da porta traseira da farmácia, onde é necessário, por vezes, uma assinatura e carimbo na guia de transporte. A encomenda depois é rececionada através do sistema informático, onde se deve verificar se vem acompanhada da

respetiva fatura em duplicado. Cumprido este requisito, pode-se dar início ao processamento da encomenda, através do sistema informático selecionando a opção “encomendas-gestão de entregas” que contem todas as encomendas pedidas aos grossistas. Selecionando o fornecedor correto, dá-se o início à leitura ótica dos produtos, preferencialmente os produtos de frio em primeiro, com especial atenção para os prazos de validade. No final da leitura ótica confirmam-se as quantidades e os preços, corrigindo eventuais erros, transfere-se os produtos em falta para outro fornecedor, para ser efetuada outra encomenda, e seguidamente valida-se a receção da encomenda onde é pedido o número da encomenda. Caso, a entrega contenha psicotrópicos e estupefacientes ou benzodiazepinas, é pedido também o código de barras da folha que os acompanha, onde em seguida é atribuído um número que é registado nessa mesma folha. No final, para os produtos de venda livre, são impressas as etiquetas com o respetivo nome, preço, código, e código de barras do produto.

Quando a encomenda vem acompanhada por produtos ou medicamentos que são novos para a farmácia é necessário criar uma ficha do produto. Essa ficha é criada no sistema onde se tem que preencher vários dados da mesma como o código do produto, o *stock* mínimo e máximo, o prazo de validade, a necessidade de retirar etiqueta na entrega, o preço de venda ao público e de custo para a farmácia, o grossista preferencial, entre outros.

5.3.3 Devoluções

A realização da devolução de um produto ao fornecedor deriva de vários motivos, entre os quais, o produto estar faturado pelo fornecedor mas não ter chegado com a encomenda, o produto recebido não corresponder ao pedido, o produto ou a embalagem encontrar-se danificado, o prazo de validade esgotar-se num curto prazo, entre outras. Estes casos são facilmente resolvidos pela devolução dos mesmos, onde, por exemplo no caso de um produto em falta, numa próxima encomenda o fornecedor o pode enviar com a devida nota de crédito.

O sistema informático permite criar uma nota de devolução onde se coloca o código correspondente ao fornecedor que enviou o produto, o produto, a quantidade e o motivo, atualizado assim automaticamente o *stock*. Para devoluções aos fornecedores são impressas 3 cópias da nota de devolução, em que uma fica arquivada na farmácia e as outras duas vão com o produto devolvido para os fornecedores.

5.4 Controlo de prazos de validade

O controlo dos prazos de validade é um ponto importante na gestão da farmácia. É necessário controlar os prazos de validade tanto para salvaguardar a saúde do doente como para não existir perdas a nível económico na farmácia. Assim, no momento em que um produto dá entrada na farmácia é verificado o seu prazo de validade e confrontado com o prazo dos outros produtos iguais já existentes. No armazenamento também é tido em conta este fator,

colocando no armazém principal os produtos que contem um prazo de validade mais antigo, guardando os restantes no armazém secundário. Quando são armazenados no armazém secundário quantidades elevadas do mesmo produto, estes são identificados quando possuem prazos de validade diferentes.

Mensalmente é realizada a emissão de uma lista, através do sistema informático, com os produtos cujo prazo de validade caduca, no caso dos medicamentos de uso humano nos próximos 3 meses, nos medicamentos de uso veterinário nos próximos 6 meses e nos produtos de protocolo da diabetes nos próximos 5 meses. Esta listagem é constituída pelo nome do produto, o código, o local onde está armazenado, o prazo de validade e a quantidade dos mesmos. Os produtos que já tenham expirado ou que expirem nos 3 meses seguintes são recolhidos e os que, na realidade, ainda possuem um prazo mais longo são anotados para que se proceda à atualização do sistema informático.

Os produtos recolhidos são devolvidos posteriormente com as respetivas notas de devolução aos fornecedores. Os produtos de dermocosmética são acondicionados por marca e devolvidos aos delegados de cada marca.

5.5 Margens legais de comercialização

O preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) é impresso na cartonagem dos mesmos, que inclui uma margem de lucro que é fixa para qualquer farmácia [38]. Este preço tem sofrido várias reduções ultimamente, e durante este período de transição, é possível que o preço impresso na cartonagem não corresponda ao PVP. É necessário, por isso, confirmar sempre se o preço cobrado ao utente não é superior ao impresso na cartonagem. Apesar do PVP destes medicamentos ser fixo, é permitido aos fabricantes, distribuidores e farmácias a realização de descontos, desde que este desconto se aplique à parte não comparticipada do medicamento [46].

O preço dos produtos de venda livre, como, por exemplo, os produtos de dermocosmética, puericultura e alguns medicamentos, é determinado pela farmácia, de acordo com o preço de custo, que é acrescido de IVA e a respetiva margem de lucro. Posteriormente, estes produtos são etiquetados com o respetivo preço.

6 Interação farmacêutico-utente-medicamento

O atendimento é um ponto primordial na farmácia, que envolve uma dispensa responsável e cuidadosa aos utentes, reproduzindo a imagem que este tem da farmácia e do farmacêutico. Deve ser acompanhado por um aconselhamento com toda a informação indispensável à administração correta do medicamento, promovendo a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos, seguindo sempre os princípios éticos e deontológicos.

O atendimento ao utente deve ser personalizado, adaptando a postura e a linguagem conforme o nível sociocultural e a idade do utente. Esta relação deve ser de confiança, honestidade e competência para que o utente se sinta seguro sobre a dispensa e o aconselhamento prestado pelo farmacêutico.

A informação prestada pelo farmacêutico deve ser clara e precisa, garantindo que o utente entendeu perfeitamente a posologia, a indicação terapêutica, contra indicações, interações, efeitos adversos e modo de acondicionamento do produto dispensado. Além disso, cabe ao farmacêutico notificar as suspeitas de reações adversas, derivadas do uso de medicamentos, sempre que julgue necessário ao Sistema Nacional de Farmacovigilância.

O farmacêutico está obrigado, salvo algumas exceções, ao sigilo profissional devendo por isso garantir a privacidade máxima do utente, sempre que seja pedido por este ou quando o farmacêutico ache pertinente que as informações fornecidas não sejam do conhecimento de terceiros [47]. Para este efeito a FC dispõe de um gabinete de atendimento.

A FC está inserida num meio urbano, localizado perto de um centro de saúde e de clínicas tendo, por isso, uma população de utentes relativamente heterogénea. A primeira impressão dos novos utentes acerca da farmácia está relacionada com a relação dos profissionais de saúde com os mesmos, colocando o atendimento como um ponto-chave na fidelização dos utentes. Apesar de se encontrar num meio muito heterogéneo, já possui uma vasta carteira de clientes habituais.

7 Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos consiste na cedência de medicamentos, sujeitos a receita médica ou para automedicação, ao utente. Ao efetuar a dispensa o farmacêutico deve assegurar que é fornecida a medicação indicada, bem como disponibilizar todas as informações referentes ao tratamento, como a via de administração, posologia, efeitos adversos, entre outras, promovendo a segurança do utente e a efetividade do tratamento.

7.1 Medicamentos sujeitos a receita médica

A dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica só é efetuada mediante a apresentação da mesma, pois a sua utilização, mesmo sob vigilância médica, constitui um risco. Existem quatro tipos de receitas médicas:

- a) Receita eletrónica, que possuem um prazo de validade de 30 dias após a emissão;
- b) Receita eletrónica renovável, que pode conter até 3 vias, com um prazo de validade de 6 meses após a emissão;
- c) Receita manual, com um prazo de validade de 30 dias a contar da data de emissão;

- d) Receita manual renovável, que pode conter até 3 vias, com um prazo de validade de 6 meses após a sua emissão [48].

As prescrições eletrônicas apresentam vantagens em relação às manuais, na medida em que se diminui o risco de erro ou confusão da dispensa dos medicamentos prescritos, facilitando o trabalho dos farmacêuticos. Além disso, a prescrição é acompanhada pelo código correspondente de cada medicamento sendo mais um método de confirmação que se dispensa o que é prescrito.

Atualmente, para efeitos de comparticipação é obrigatório a prescrição eletrónica de medicamentos, exceto em situações em que, pela sua natureza subjetiva ou objetiva, dificultem ou impeçam o uso da prescrição eletrónica, sendo permitida a prescrição em receita manual desde que esteja devidamente identificada com o regime de exceção.

De acordo com a portaria n.º 198/2011, de 18 de maio, as prescrições eletrónicas estão sujeitas às seguintes regras de prescrição:

- a) *“Deve ser emitida informaticamente na hora da prescrição sendo rapidamente materializada;*
- b) *Podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos na mesma receita com limite máximo de duas embalagens por medicamento. Por outro lado, podem ser prescritas numa só receita até quatro embalagens, apenas no caso de os medicamentos prescritos se encontrarem sob a forma de embalagem unitária;*
- c) *A prescrição de medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos não pode estar presente na mesma receita de outros medicamentos;*
- d) *A decisão do médico de autorizar ou não a troca de um medicamento de marca por um genérico deve ser assinalada no campo da receita para o efeito. O preenchimento simultâneo ou o não preenchimento destes mesmos campos equivalem à concordância do médico com a dispensa do medicamento genérico;*
- e) *A receita eletrónica é válida pelo prazo de 30 dias a contar da data da sua emissão. Não obstante, podem ser emitidas receitas eletrónicas renováveis, que podem conter até três vias, passando o prazo de validade de cada via a ser de seis meses contando desde a data de prescrição”[48].*

O farmacêutico, antes de dispensar o medicamento ao doente, deve proceder à verificação da receita confirmando a validade da mesma. Assim, a receita eletrónica deve conter os seguintes elementos:

- a) Número da receita e local de prescrição;
- b) Identificação do médico prescriptor, com a indicação do nome profissional especialidade médica (se aplicável) número da cédula profissional e contacto telefónico;
- c) Nome e número de utente e de beneficiário de subsistema (se aplicável);
- d) Entidade financeira responsável;
- e) Regime especial de comparticipação de medicamentos, (representado pelas siglas «R» e/ou «O») (se aplicável);
- f) Designação do medicamento, através da denominação comum da substância ativa, da marca e código do medicamento representado em dígitos;
- g) Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens e posologia;
- h) Identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos (se aplicável);
- i) Data de prescrição;
- j) Assinatura, manuscrita ou digital, do prescriptor [49].

Além destes elementos deve apresentar ainda os códigos de barras correspondentes:

- a) Ao número da receita e local de prescrição;
- b) Ao número da cédula profissional;
- c) Ao número de utente e de beneficiário de subsistema (se aplicável);
- d) Ao código do medicamento.

Após verificação da validade da receita, o farmacêutico, como especialista do medicamento, deve verificar, por exemplo, se a medicação é indicada para o doente, o risco de interações, especialmente em idosos, a dosagem, entre outros. Em caso de dúvida é possível contactar o médico prescriptor.

O passo seguinte será a dispensa dos medicamentos. Nesta fase, o farmacêutico após localizar o medicamento no armazém, eventualmente com a ajuda do sistema informático, passa ao aconselhamento. Aqui deve fornecer todas as informações importantes ao utente, confirmando que o mesmo entende tudo o que lhe é dito. Se for medicação habitual, o farmacêutico pode questionar o utente sobre, por exemplo, quando costuma administrar o medicamento, evitando perguntas de resposta “sim” ou “não” para não influenciar a resposta do mesmo. Caso seja medicação nova deve-se questionar o utente sobre uma eventual medicação que esteja a tomar, verificar se não existem interações e fornecer todas as informações relativas à indicação terapêutica, posologia, duração do tratamento, acondicionamento, entre outros.

Segue-se o processamento da venda no sistema informático onde cada profissional tem um código de acesso para efetuar as vendas. Através de um aparelho de leitura ótica procede-se à leitura dos códigos de barras dos produtos, em seguida preenche-se os campos correspondentes ao regime de comparticipação: nome, eventualmente o número de contribuinte do utente, e fecha-se posteriormente a venda. Posteriormente, coloca-se na impressora a receita onde é registado, no verso, os dados da venda e que o utente tem que assinar. No final recebe-se o pagamento e fornece-se o recibo ao utente, devidamente carimbado e assinado pelo farmacêutico.

7.1.1 Subsistemas de Saúde e comparticipações

As receitas são na sua maioria referentes ao Sistema Nacional de Saúde (SNS), que é composto por dois regimes, o regime geral e o regime especial.

A comparticipação do Estado no preço dos medicamentos faz-se por escalões de comparticipação, que são divididos de acordo com a classificação farmacoterapêutica dos fármacos. Assim sendo para o regime geral:

- a) *“O escalão A é de 95 % do preço de venda ao público dos medicamentos;*
- b) *O escalão B é de 69 % do preço de venda ao público dos medicamentos;*
- c) *O escalão C é de 37 % do preço de venda ao público dos medicamentos;*
- d) *O escalão D é de 15 % do preço de venda ao público dos medicamentos”[50].*

No caso do regime especial, a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos incluídos no Escalão A é acrescida de 5% e nos Escalões B, C e D é acrescida de 15% para os pensionistas cujo rendimento total anual não exceda 14 vezes o salário mínimo nacional [50].

Certas doenças, como a Hemofilia e o Alzheimer, são sujeitas a um regime de comparticipação especial, sendo escrito na receita o despacho correspondente a cada uma.

Existem ainda outros regimes de comparticipação além do SNS, como a Assistência na Doença aos Servidores Cíveis do Estado (ADSE), Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública (SAD/PSP), entre outros.

Para os produtos protocolo, como as tiras e lancetas para a medição da glicémia em pessoas com diabetes *mellitus*, existe um regime de comparticipação específico. As receitas com estes produtos são identificadas com o regime DS.

Em casos de complementaridade em que o utente beneficia da comparticipação de mais do que um organismo, deve-se tirar a cópia da receita e colocar, no verso desta, a cópia do cartão de identificação do outro organismo. Posteriormente cada receita segue em separado para o respetivo organismo de comparticipação.

7.2 Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes constituem um grupo de fármacos que, atuam no sistema nervoso central e podem levar a dependência física, psicológica e a tolerância. Devido a estas propriedades, estes são sujeitos a uma legislação especial, existindo um grande controlo na sua dispensa, que apenas pode ser realizada mediante apresentação de receita médica especial. As receitas manuais, utilizadas até à introdução de prescrições eletrónicas, apresentavam impressos próprios, de cor amarela em papel autocopiativo constituída por um original e dois duplicados corretamente preenchida onde devia constar:

- a) Nome e morada do médico
- b) N.º de inscrição na O.M.
- c) Data e assinatura do médico
- d) Nome, sexo, idade e morada do doente
- e) Número do Bilhete de Identidade ou Cédula Pessoal do doente
- e) Nome comercial ou genérico do medicamento, bem como a dosagem, forma farmacêutica, número e tamanho da embalagem [51].

Com a introdução das prescrições eletrónicas estas possuem um impresso semelhante aos outros medicamentos, no entanto apenas podem conter este tipo de medicação. Ao realizar a venda destes, através do sistema informático, é necessário preencher vários campos, entre eles, o nome, número de bilhete de identidade com a data de emissão e a idade de quem recebe a medicação. Após o preenchimento destes campos, é impresso no verso da receita original os respetivos dados da venda, seguida da assinatura do adquirente, e são impressos dois recibos que são anexados às duas cópias. O original da receita é depois enviado para a respetiva entidade, de forma a obter a comparticipação, sendo que um duplicado fica guardado na farmácia durante 3 anos e o outro é enviado ao INFARMED, que é a entidade responsável pelo controlo destes.

7.3 Funções do sistema informático na dispensa de medicamentos

O sistema informático, nomeadamente o SIFARMA clássico, permite realizar várias funções no processamento das vendas simplificando o atendimento do farmacêutico. Através da leitura ótica dos códigos de barras dos produtos e medicamentos o programa permite o correto processamento das receitas, após a introdução do regime de comparticipação, e da impressão do recibo, onde consta o preço de venda ao público e os dados do utente. No caso de MNSRM e produtos de venda livre apenas é impresso o recibo, após o preenchimento de alguns campos, como o nome do utente e o número de contribuinte. Caso o utente possua o cartão

Farmácias Portuguesas permite ainda a atribuição de pontos conforme o que é vendido, e ainda a troca dos respetivos pontos por produtos, já definidos conforme o número de pontos.

O programa é regularmente atualizado em termos de preço de venda dos medicamentos e produtos garantido a cobrança correta dos mesmos e a confiança do utente na venda.

Existem, ainda, alguns regimes de venda especial que o sistema permite efetuar, entre elas a venda suspensa e a venda a crédito.

7.3.1 Venda suspensa

A venda suspensa efetua-se em situações em que o utente necessita de medicação para a qual não possui receita médica para a mesma, como por exemplo em casos de medicação crónica. Para o utente não perder o direito à comparticipação é selecionado no programa a opção “venda suspensa” e processada a venda. Neste caso não se preenche campo onde se coloca o organismo, sendo apenas necessário preencher os dados do utente. Posteriormente fecha-se a venda e é impresso um comprovativo de venda suspensa, que é entregue ao utente. O utente efetua o pagamento na totalidade e quando levar a receita e o respetivo comprovativo de venda suspensa é devolvido o valor correspondente à comparticipação.

7.3.2 Venda a crédito

A venda a crédito apenas é possível após a criação de uma conta na farmácia e restringe-se a clientes habituais. No sistema seleciona-se a opção “venda a crédito” e no final da venda é pedido o número de cliente ou o nome e apelido do mesmo. O utente não necessita então de efetuar o pagamento na hora, ficando o valor da venda acumulado na conta até atingir um determinado montante acordado com a farmácia. No final da venda é impresso um comprovativo da venda que é assinado pelo utente e arquivado na farmácia.

De realçar que o sistema permite a realização de uma venda suspensa e a crédito, em simultâneo.

8 Automedicação

A farmácia, sendo uma entidade prestadora de serviços de saúde, é um local onde o utente recorre, muitas vezes, em primeiro lugar de forma a obter um aconselhamento seguro. Nestes casos o farmacêutico deve avaliar a situação do doente e, caso necessário, encaminhar o mesmo para o médico. Em situações cujos sintomas sejam facilmente resolvidos cabe ao farmacêutico avaliar o uso de medidas não farmacológicas e/ou medicamentos não sujeitos a receita médica de forma a resolver o problema do utente.

A automedicação exige por parte do farmacêutico um cuidado adicional sobre grupos de indivíduos sensíveis como crianças, idosos, grávidas, mulheres a amamentar, doentes crónicos, entre outros, em que por vezes esta pode não ser indicada.

8.1 Situações passíveis de automedicação

Entre as situações passíveis de automedicação, descritas no despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, as situações que mais surgem na farmácia são: constipações, tosse seca/com expetoração, dores de cabeça e de garganta, obstipação, diarreia, alergias, entre outros casos [52].

8.2 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Todos os medicamentos que não preencham os requisitos para serem considerados MSRM encontram-se na categoria de MNSRM [53]. O farmacêutico ao dispensar MNSRM deve, em primeiro lugar, avaliar se a toma destes não irá omitir sintomas associados a uma patologia grave, obtendo para isso todas as informações relativas aos sintomas experienciados pelo doente. Com todas as informações disponibilizadas pelo utente, através de um questionário sobre sintomas, duração, doenças crónicas, entre outros, o farmacêutico deve promover a utilização racional dos MNSRM garantindo sempre a máxima segurança.

Após a seleção do tratamento adequado o farmacêutico deve fornecer o aconselhamento, respetivo ao medicamento, tal como a via de administração, posologia, duração do tratamento, contraindicações e interações bem como efeitos adversos que poderão surgir.

Finalmente, o farmacêutico deve frisar que a utilização de MNSRM apresentam alguns riscos para a saúde, desmistificando a ideia que, por vezes, os utentes têm de que estes não trazem qualquer problema para a saúde, garantindo que os mesmos o utilizam por um período relativamente curto de tempo e que, em caso de agravamento de sintomas, consultam um médico.

9 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

A farmácia, apesar de se centrar na dispensa de medicamentos, possui também uma vasta gama de outros produtos que exige, mais uma vez, um conhecimento por parte do farmacêutico sobre as aplicações dos mesmos, de forma a prestar um aconselhamento adequado.

9.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Um produto de cosmética, como referido anteriormente, é *“qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”*[42].

Estes produtos, apesar de não serem medicamentos, são muitas vezes prescritos por médicos para tratamento, ou adjuvante no tratamento, de várias patologias. No entanto, estes são mais procurados pelos utentes sem qualquer indicação médica. O INFARMED é a entidade que os regula.

A FC possui vários destes produtos expostos, essencialmente, ao longo da zona de atendimento como, por exemplo, produtos de higiene íntima, cremes para o dia-a-dia, loções vernizes, produtos para o banho, fotoprotetores, para certas condições da pele, como acne, psoríase, pele atópica, bem como produtos específicos para bebés, entre outros. São várias as linhas disponíveis na farmácia entre as quais estão, por exemplo, a Vichy®, La Roche-Posay®, Avène®, Rene Furterer®, Mustela®, Aderma®, entre outras. Estas marcas, ao longo do ano, promovem ações de formação, disponibilizando todas as informações sobre os seus produtos e aplicações, com ênfase para as novidades colocadas no mercado.

O farmacêutico deve ter a capacidade de selecionar o produto ideal para cada utente, e caso necessário, combinação de produtos que podem ser utilizados, aplicando o aconselhamento adequado e retirando qualquer dúvida dos utentes, garantindo a máxima segurança na utilização dos mesmos. Para tal é necessário, que o farmacêutico possua conhecimentos sobre as características da pele como a sua fisiologia e histologia.

9.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

A alimentação do indivíduo deve ser ajustada ao seu estado nutricional, quer para manter ou recuperar de uma deficiência nutricional, devido a condições fisiológicas especiais, ou ainda, como adjuvante no tratamento de uma condição patológica. São vários os produtos para alimentação especial, disponíveis na farmácia, com vista a suprir as necessidades nutricionais dos utentes.

Este tipo de produtos é classificado de acordo com três categorias:

- a) *“Produtos alimentares nutricionalmente completos, com fórmula dietética padrão, os quais, consumidos em conformidade com as instruções do fabricante, podem constituir a única fonte alimentar para as pessoas a que se destinam;*

- b) *Produtos alimentares nutricionalmente completos, com fórmula dietética adaptada a uma doença, anomalia ou situação sanitária específica, os quais, consumidos em conformidade com as instruções do fabricante, podem constituir a única fonte alimentar para as pessoas a quem se destinam;*
- c) *Produtos alimentares nutricionalmente incompletos, com fórmula dietética padrão ou fórmula dietética adaptada a uma doença, anomalia ou situação sanitária específica, os quais não são adequados a uma utilização como fonte alimentar única”* [41].

Dada a especificidade destes produtos e a sensibilidade dos doentes, o farmacêutico deve facultar cuidadosamente todas as informações relativas à sua utilização bem como possíveis problemas que possam surgir.

9.3 Produtos dietéticos infantis

As necessidades nutricionais dos lactentes são estabelecidas quer pela exigência de uma elevada taxa de crescimento, quer pela tolerância dos seus órgãos, ainda imaturos. O aleitamento materno é a forma ideal de alimentação, fornecendo todos os nutrientes adequados ao seu crescimento durante os primeiros 6 meses de vida. No entanto, nem sempre é possível a amamentação através do leite materno, recorrendo-se por isso a fórmulas disponíveis no mercado para o efeito.

A FC possui uma vasta gama destes produtos, essencialmente de leites para lactentes, de transição, para fins medicinais específicos, e farinhas e boiões de várias marcas como o Enfalac[®], Aptamil[®], Nutribén[®], S-26[®], Miltina[®], entre outros. Dentro destas marcas existe produtos para fins específicos como leites hipoalergénicos, anti-regurgitação, anti-cólicas, anti-obstipantes, leites para prematuros com uma composição particular, entre outros. Alguns destes produtos são comparticipados pelo estado, sendo que, por exemplo, no caso de crianças com fenilcetonúria a comparticipação chega aos 100%.

9.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

A fitoterapia consiste na utilização das partes ativas das plantas, ou seja, nas propriedades preventivas e curativas das plantas, com o objetivo de obter um efeito terapêutico benéfico. Cabe ao farmacêutico, conhecer as aplicações dos diferentes produtos, bem como os seus efeitos adversos, devendo alertar os utentes, que na sua maioria pensam que por serem produtos naturais não apresentam contra-indicações.

Na FC existem vários produtos deste género, que são procurados essencialmente para casos de ansiedade, obstipação, má digestão, insónia, obesidade, entre outros. Entre as marcas mais comercializadas na FC estão o Chá Moreno[®], Herbis[®] e Bekunis[®].

Além dos produtos de fitoterapia, também são muito solicitadas as vitaminas, por várias faixas etárias, de forma a manter a forma física e mental. Estão disponíveis, na FC, vários produtos desta gama como Pharmaton®, Centrum®, Q.I. Plus®, entre outras.

9.5 Medicamentos de uso veterinário

Os medicamentos de uso veterinário são procurados por os utentes na farmácia de forma a tentar resolver o problema do seu animal, e por vezes, talvez devido à conjuntura económica atual, mesmo antes de recorrer ao veterinário. Cabe, por isso, ao farmacêutico verificar as condições que são passíveis dispensa sem recorrer ao veterinário e as que são necessárias reencaminhar para o médico veterinário.

A FC tem disponível para os produtos e medicamentos de uso veterinário, uma gaveta, na zona de armazenamento, e ainda um pequeno expositor na zona de atendimento ao público. A maior parte das vendas remetem-se para desparasitantes internos, como por exemplo o Drontal plus® ou o Tenil Vet®, e externos, como o Advantix® e Frontline®. Além destes, ainda possui medicamentos para o tratamento de infeções em bovinos, cães e gatos, para o tratamento de insuficiência cardíaca de cães e gatos, e produtos de higiene e limpeza da pele de uso auricular cutâneo, entre outros.

9.6 Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos incluem uma ampla variedade de produtos, utilizados de forma a proporcionar uma maior qualidade de vida, permitindo o diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou mesmo atenuação da doença. São vários os dispositivos médicos disponíveis na FC, como por exemplo, testes de gravidez, sacos coletores de urina, termómetros, preservativos, entre muitos outros. Dada a diversidade destes produtos é necessário um aconselhamento adequado, por parte do farmacêutico, para que os utentes possam retirar o máximo benefício com os mesmos.

10 Outros cuidados de Saúde prestados na Farmácia

A Farmácia, como entidade prestadora de serviços, além da dispensa de medicamentos também disponibiliza outros cuidados de saúde como o controlo da Pressão Arterial, medição da glicémia, colesterol, infeções urinárias, entre outros. Para tal, a FC dispõe de um gabinete de atendimento personalizado onde o farmacêutico pode, em condições de privacidade, realizar os mesmos e dar aconselhamento no sentido de promover o controlo dos fatores de risco.

10.1 Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

A análise dos parâmetros bioquímicos é realizada através de um aparelho eletrônico em que se aplica tiras de teste, conforme o tipo de análise requerido, onde é necessário colocar uma pequena quantidade de sangue. O sangue é obtido através de uma picada no dedo que se recolhe para um capilar, após a desinfecção do mesmo. Após a análise toda a bancada de trabalho é desinfetada.

Na FC realizam-se medições à glicemia, colesterol total, ácido úrico, triglicéridos, hemoglobina e creatinina. Após efetuar as medições devem ser dadas as recomendações necessárias para manter, ou em casos que estejam fora do intervalo aceitável, reduzir os valores obtidos.

10.1.1 Determinação do colesterol total e dos triglicéridos

O colesterol e os triglicéridos são lípidos que se encontram presentes no sangue e que são importantes para o organismo, no entanto, em concentrações elevadas são um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Este tipo de testes está disponível na FC e deve ser realizado em jejum. Os valores de referência são:

Tabela 20 - Valores de referência de colesterol e triglicéridos [54].

	<i>Colesterol Total (mg/dL)</i>	<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>
Normal	<200	<150
Normal/Alto	200-239	150-199
Elevado	≥240	200-499
Muito Elevado		≥500

10.1.2 Determinação dos níveis de glicemia

A Diabetes *Mellitus* é uma doença metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia causada por uma disfunção na ação ou secreção de insulina. Os tipos mais comuns são a diabetes do tipo I, em que não existe produção de insulina devido à destruição das células pancreáticas, e o tipo II, em que existe produção de insulina mas esta não é produzida em quantidades suficientes ou existe uma resistência tecidual à sua ação. Em doentes com elevados níveis glicêmicos é importante controlar estes níveis e o farmacêutico deve reforçar sempre os conselhos sobre uma alimentação saudável e a prática de exercício físico.

Tabela 21 - Valores de referência da glicémia [55].

<i>Categoria</i>	<i>Glicémia (mg/dL)</i>
Glicémia em jejum	60-110
Glicémia pós-prandial	< 140

10.1.3 Determinação da hemoglobina

A hemoglobina é uma proteína presente nos glóbulos vermelhos que permite o transporte de oxigénio. A determinação da hemoglobina no sangue é importante, uma vez, que pode indicar a presença de anemia ou hemorragias internas.

Tabela 22 - Valores de referência da hemoglobina [55].

<i>Categoria</i>	<i>Hemoglobina (g/dL)</i>
Normal - Homens	14-18
Normal- Mulheres	12-16

10.1.4 Determinação dos valores de ácido úrico

O ácido úrico é um produto resultante do metabolismo das proteínas purinas. Existem várias causas que podem causar hiperuricemia como: o aumento do catabolismo das proteínas purinas, devido a uma alimentação contendo teores elevados destas, diminuição da excreção renal ou a produção de ácido úrico em excesso. Níveis elevados de ácido úrico podem levar ao desenvolvimento de gota, que se caracteriza por processos inflamatórios nas articulações, provocando dor, inflamação e edema.

Tabela 23 - Valores de referência do ácido úrico [55].

<i>Categoria</i>	<i>Valor (mg/dL)</i>
Homens	<7
Mulheres	<6

Em casos de hiperuricemia o farmacêutico deve alertar o utente que deve moderar o consumo de carne e de álcool.

10.1.5 Determinação da creatinina

A creatinina é catabolito do metabolismo muscular da creatinina fosfato, sendo obtida também através da ingestão de carne. Esta é eliminada via renal, sendo um parâmetro

importante para diagnosticar vários problemas renais. A insuficiência renal leva à sua acumulação no sangue.

Tabela 24 - Valores de referência da creatinina [55].

<i>Categoria</i>	<i>Creatinina (mg/dL)</i>
Normal- Homens	<0,9
Normal - Mulheres	1,1

10.2 Medição da Pressão Arterial

A hipertensão arterial é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares com uma elevada prevalência em Portugal. Faz, por isso, parte do papel do farmacêutico incentivar o controlo da pressão arterial.

Antes de iniciar a medição da tensão arterial o utente deve repousar durante 5 minutos, eliminando a influência, por exemplo, de uma grande caminhada. A FC dispõe de um aparelho automático para a medição da mesma, durante a qual o utente deve permanecer sem falar. Após a medição anota-se os valores num cartão apropriado de modo a que seja possível avaliar a evolução da situação clínica. Nesta fase é importante, o farmacêutico, conforme o resultado, dar o devido aconselhamento incentivando a prática de exercício físico, uma alimentação saudável e, contrariamente, o consumo de álcool e tabaco.

Tabela 25 - Valores de referência de pressão arterial [56].

<i>Categoria</i>	<i>Pressão sistólica (mmHg)</i>	<i>Pressão diastólica (mmHg)</i>
Normal	120-129	80-84
Normal alto	130-139	85-89
Hipertensão grau I	140-159	90-99
Hipertensão grau II	160-179	100-129
Hipertensão grau III	≥180	≥110

10.3 Determinação dos parâmetros antropométricos

Na FC realizam-se determinações do Índice de Massa Corporal (IMC). Estes valores determinam o excesso de gordura e a distribuição da mesma, constituindo um fator de risco para doenças cardiovasculares.

O IMC é calculado através da divisão do peso pela altura (Kg/m^2), sendo classificado da seguinte forma:

Tabela 26 - Valores de referência do IMC [55].

IMC (kg/m ²)	Categoria
<18,5	Falta de peso
18,5-24,9	Normal
25,0-29,9	Excesso de peso
30,0-34,9	Obesidade moderada (grau I)
35,0-39,9	Obesidade grave (grau II)
>40	Obesidade mórbida (grau III)

10.4 Determinação dos níveis de PSA

O antigénio prostático específico (PSA), uma proteína produzida na glândula prostática, em algumas condições, como na hipertrofia benigna da próstata ou em cancro da próstata, encontra-se elevado. O teste do PSA não deve ser realizado após relações sexuais, após exercício física, entre outras situações que promovam a estimulação da próstata.

Tabela 27 - Valores de referência do PSA [55].

Categoria	(ng/mL)
Baixo risco	<10
Risco intermédio	10-20
Risco elevado	>20

10.5 Teste de gravidez

Os testes de gravidez disponíveis para comercialização na FC podem ser realizados na própria farmácia ou em casa, conforme a preferência do utente. Este teste permite detetar, através da urina, uma gravidez através da hormona produzida na placenta (hormona gonadotrófica coriónica humana) pouco tempo após a fixação do embrião na parede uterina. Para a realização deste teste é aconselhável utilizar a primeira urina da manhã, uma vez que esta hormona encontra-se mais concentrada. Caso o utente prefira realizar o teste em casa o farmacêutico deve explicar o modo de utilização de modo a garantir um resultado confiável.

10.6 Teste de infeção urinária

A FC disponibiliza o teste de infeções urinárias, realizado através de tiras colocadas em contato com a urina do utente, em que são avaliados quatro parâmetros: presença de leucócitos, nitritos, sangue e proteínas. A tira é constituída por quatro porções, que pouco tempo após o contato com a urina apresenta cores, conforme a presença e níveis dos quatro

parâmetros. O farmacêutico tem de comparar estes resultados com um padrão obtendo o resultado e em casos positivos encaminhar a situação para o médico.

10.7 Protocolo da diabetes

Em Portugal encontra-se implementado um Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes *Mellitus*, em que foram estabelecidos protocolos que permitiram o acesso facilitado dos utentes aos dispositivos de monitorização e tratamento da diabetes *mellitus*. Estes dispositivos, perante a apresentação de uma receita médica específica, são comparticipados a 85%, no caso de tiras de medição de glicémia capilar, da glicose e de corpos cetónicos na urina, e a 100%, no caso de seringas, agulhas e lancetas. Estas receitas apenas devem conter este tipo de produtos e são agrupadas em organismo próprio com o código DS, no caso do SNS, e com o código DJ para utentes de outros subsistemas de saúde.

11 Preparação de Medicamentos

A preparação de medicamentos nas farmácias tem vindo a decair ao longo dos anos, devido ao grande desenvolvimento da indústria farmacêutica que suprime a maior parte das necessidades da farmácia. Na FC não se procede à preparação de manipulados, apenas se preparam algumas suspensões e pouco mais. Quando se verifica a necessidade de algum manipulado, este é pedido à Farmácia Aliança, na Maia, com a qual tem uma parceria. A receita do mesmo é enviada, via *fax*, e confirmada via telefone a sua receção, prazo de entrega estimado e o preço do mesmo.

11.1 Preparação de manipulados

O medicamento manipulado é definido como “*qualquer fórmula magistral ou preparado officinal preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico*”[57]. As fórmulas magistrais são preparadas de acordo com a prescrição médica e os preparados officinais de acordo com a Farmacopeia, como referido anteriormente. O farmacêutico é responsável por estas preparações, garantindo a qualidade das mesmas e verificando a segurança do medicamento em relação à dose, às substâncias ativas presentes e à existência de interações [58].

A preparação decorre consoante a receita médica, de acordo com as normas de segurança e qualidade. Após a preparação é necessário preencher uma ficha de preparação, onde deve constar todo o controlo de qualidade realizado, que deve estar de acordo com os critérios definidos pela Farmacopeia Portuguesa, consoante a forma farmacêutica do medicamento [57]. Além disso, todas as preparações devem ser rotuladas com toda a informação necessária ao doente e deve indicar: “*nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral); fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico; número do lote atribuído ao medicamento preparado; prazo de utilização do medicamento preparado; condições de*

conservação do medicamento preparado; instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), etc.; via de administração; posologia; identificação da farmácia; identificação do farmacêutico diretor técnico”[].

11.2 Material e equipamento de laboratório

Para a preparação de medicamentos manipulados, a farmácia deve apresentar uma série de requisitos ao nível das instalações, equipamentos, documentação, matérias-primas, controlo de qualidade e rotulagem. O laboratório para a preparação destes deve ser composto por superfícies lisas, de fácil limpeza, devidamente iluminado e ventilado, com temperatura e humidade adequadas [36, 57]. Além disso, o laboratório deve estar equipado com: alcoómetro, almofarizes de vidro e de porcelana, balança de precisão sensível ao miligrama, banho de água termostaticado, cápsulas de porcelana, copos de várias capacidades, espátulas metálicas e não metálicas, funis de vidro, matrizes de várias capacidades, papel de filtro, papel indicador pH universal, pedra para a preparação de pomadas, pipetas graduadas de várias capacidades, provetas graduadas de várias capacidades, tamises com fundo e tampa, termómetro e vidros de relógio [59].

11.3 Matérias-primas e reagentes

A matéria-prima é definida como *“toda a substância ativa, ou não, que se emprega na preparação de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo”*. Estas devem ser adquiridas aos fornecedores com a garantia da máxima qualidade e segurança, obedecendo aos requisitos da respetiva monografia inscrita na Farmacopeia Portuguesa ou nas farmacopeias de outros Estados membros da comunidade Europeia, acompanhadas pelo respetivo boletim de análise [57].

11.4 Regimes de preços e participações

O cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado de acordo com o valor dos honorários da preparação, o valor das matérias-primas e com o valor dos materiais de embalagem. O cálculo dos honorários tem por base um fator (F) cujo valor é de 4 euros, sendo este atualizado anualmente. Este cálculo está dependente das formas farmacêuticas do produto acabado e das quantidades preparadas, que por exemplo, no caso da dispensa de substâncias a granel, não se aplicam valores de honorários.

O cálculo do valor das matérias-primas é determinado pelo valor de aquisição multiplicado por um fator, que está dependente das unidades em que forem utilizadas ou dispensadas. Por

fim, o valor das matérias de embalagem é determinado pelo valor de aquisição multiplicado pelo fator 1,2.

O PVP é então o resultado da aplicação da fórmula: (valor dos honorários+ valor das matérias-primas+ valor dos materiais de embalagem) x 1,3, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor [60].

Para o utente obter comparticipação deste tipo de medicamentos, deve apresentar uma prescrição médica, que deve indicar que é um manipulado, e apenas deve conter o mesmo. De acordo com o Despacho nº 4572/2005, de 14 de fevereiro, *“mantêm-se comparticipados em 50% os preparados oficinais incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis”*[61].

12 Contabilidade e gestão

A farmácia é um espaço de prestação de serviços de saúde ao público centrado no doente, porém também necessita de gerar capitais para se manter sustentável. Atualmente, com a crise financeira verificada em Portugal, uma má gestão e organização dos recursos pode por em causa a viabilidade das farmácias.

12.1 Processamento de receituário

A dispensa do receituário por parte dos utentes representa uma grande parte das vendas realizadas na farmácia. Para que a farmácia possa receber a comparticipação da respetiva entidade é necessário que a receita preencha uma série de requisitos para ser considerada válida.

O farmacêutico antes da dispensa da receita deve realizar uma primeira verificação da mesma, a ver se esta se encontra dentro do prazo de validade, se está assinada pelo médico, se contem as informações sobre o organismo, identificação do médico e do utente.

No verso da receita, após a dispensa dos medicamentos, é impresso um documento de faturação que deve incluir: identificação da farmácia e diretor técnico; data de dispensa e código do operador que dispensou a medicação; código do organismo participador; lote, série e número da receita; os códigos de barras correspondentes aos medicamentos dispensados, acompanhados do nome da especialidade, forma farmacêutica, dosagem e dimensão da embalagem; preço de cada medicamento e valor total da receita e a percentagem e valor monetário que o utente e o respetivo organismo participador pagam por cada medicamento e pelo total da receita.

Após este processamento, as receitas são verificadas uma segunda vez, confirmando a presença do código de barras ou vinheta do local, código de barras ou vinheta do prescritor e assinatura médica, número de beneficiário e nome do utente, data de prescrição, assinatura médica, correspondência entre os medicamentos prescritos e os medicamentos dispensados, posologia, dimensão da embalagem, número de embalagem, organismo faturado, rubrica, data e carimbo. Caso estejam em conformidade as receitas são agrupadas por organismos, por exemplo agrupa-se todas as do SNS, da ADSE, regime especial. O programa informático atribui um número dentro de cada entidade até formar lotes de 30 receitas. Antes da emissão dos lotes para enviar para a entidade, as receitas são ainda revistas novamente, confirmando os parâmetros descritos anteriormente, para confirmar se não passou despercebido algum ponto que não se encontre em conformidade. Em casos em que se verificam erros, o sistema informático permite resolver alguns, porém se não for possível através deste, deve-se contactar o médico ou utente.

12.2 Faturação mensal

As receitas vão sendo organizadas ao longo do mês pelos respetivos lotes. No final de cada mês procede-se ao fecho de todos os lotes, emitindo-se o respetivo verbete de identificação para cada organismo. Neste verbete deve constar:

- a) Nome da Farmácia e código da ANF;
- b) Mês e ano da respetiva fatura;
- c) Identificação do organismo;
- d) Código, tipo número sequencial do lote no total de lotes entregues no mês;
- e) Número de receitas do lote;
- f) Número de embalagens referentes a cada receita;
- g) Importância total do lote correspondente ao PVP;
- h) Importância total do lote paga pelo utente e importância total comparticipada pelo organismo [62].

Este documento é carimbado e anexado às receitas que correspondem ao lote.

Mensalmente, após o fecho dos lotes, é emitida uma relação resumo dos lotes de cada organismo e a fatura mensal global de medicamentos para cada entidade, contendo o que cada entidade tem de pagar à farmácia.

Após este processamento, as receitas são então enviadas para as entidades competentes, como o Centro de Conferência de Faturas do Serviço Nacional de Saúde (CCF) e a ANF as restantes. A ANF funciona como intermediária entre a farmácia e as várias entidades. Caso se verifique algum erro, as receitas são devolvidas à farmácia acompanhadas do motivo de devolução.

12.3 Mecanismos fiscais relativos ao IRS, IVA e IRC

O IVA é o imposto sobre o valor acrescentado que é aplicado nas vendas da farmácia a 6%, principalmente nos medicamentos, e a 23% para os outros produtos como os de dermocosmética. Este imposto é pago todos os meses ou de três em três meses, dependendo das compras e vendas realizadas.

Além deste imposto, também é aplicado o Imposto de Rendimento de pessoas Singulares (IRS) e o Imposto de Rendimento de pessoas Coletivas (IRC). O IRS é o imposto relativo ao ordenado dos funcionários e o IRC é calculado com base no rendimento gerado anualmente pela farmácia, determinando o que é cobrado à mesma pelas finanças.

12.4 Gestão de Recursos Humanos

A gestão dos recursos humanos é essencial para a farmácia atingir os objetivos desejados. Cabe ao diretor técnico, responsável máximo pelo funcionamento da farmácia, organizar os horários e a distribuição das funções pelos funcionários de forma a otimizar as atividades realizadas, levando a um aumento da qualidade dos serviços prestados na farmácia. Para isso é importante que seja apresentado aos funcionários condições de trabalho atrativas e promover o trabalho em equipa, mantendo os mesmos motivados.

A constante introdução no mercado de novos medicamentos e produtos obriga a uma atualização pelos profissionais dos conhecimentos para corresponder às necessidades dos utentes. É necessário, por isso, uma formação contínua dos profissionais. São várias as formações disponíveis, por vezes promovidas por marcas, quer na farmácia quer em outros locais, de forma a atualizar os profissionais das novidades disponíveis no mercado fornecendo todas as informações úteis para um bom aconselhamento. Ao longo do estágio tive a oportunidade de participar em várias formações, entre elas:

- Método de cuidados capilares da RENÉ FURTERER®
- Avéne® - O cuidado essencial das peles sensíveis
- Vichy® - Novidades

13 Conclusão

O estágio como um período de transição, entre uma longa etapa de aprendizagem e o contato com a prática do dia-a-dia do farmacêutico na farmácia de oficina, revelou ser uma experiência que superou as expectativas.

O estágio permitiu-me colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, observar o funcionamento de uma farmácia, contactar com os utentes e inclusive participar em ações de formação. Aprendi a trabalhar com o sistema informático, a dar entrada de

encomendas, a interpretar as receitas e conhecer os vários tipos de faturação consoante o receituário, entre outros, que complementaram os conhecimentos adquirido ao longo do curso. De uma forma geral, apercebi-me da responsabilidade que é exigida a um farmacêutico mas também da satisfação que proporciona garantir, dentro do possível, uma qualidade de vida aos doentes.

Esta etapa proporcionou-me um crescimento profissional e pessoal, constituindo um ponto fundamental para a integração no mercado de trabalho. Fica a noção que ainda existe um longo percurso a percorrer para tornar-me um profissional de excelência, mas que me foram fornecidas as bases necessárias para o alcançar.

Referências bibliográficas

1. Pauletti, G.M., J.H. Liu, and W.A. Ritschell, *Compositions and method for transmucosal drug delivery and cryoprotection*. 2003, Femina Pharma Incorporated.
2. Vaile, J.H. and P. Davis, *Topical NSAIDs for musculoskeletal conditions*. 1998. 56(5): p. 783-799.
3. das Neves, J. and M.F. Bahia, *Gels as vaginal drug delivery systems*. Int J Pharm, 2006. 318(1-2): p. 1-14.
4. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*, Wiley, Editor. 2008, Chapter 5.12 - Vaginal drug delivery.
5. van Eyk, A.D. and P. van der Bijl, *Porcine vaginal mucosa as an in vitro permeability model for human vaginal mucosa*. Int J Pharm, 2005. 305(1-2): p. 105-11.
6. Choudhury, A., S. Das, and M. Kar, *A Review on Novelty and Potentiality of Vaginal Drug Delivery*. International Journal of PharmTech Research, 2011. 3(2): p. 1033-1044.
7. Iyer, V., N. Bendgude, and S. Poddar, *Vaginal drug delivery*: <http://www.expresspharmaonline.com/20080715/research02.shtml>.
8. Squier, C.A., et al., *Porcine vagina ex vivo as a model for studying permeability and pathogenesis in mucosa*. J Pharm Sci, 2008. 97(1): p. 9-21.
9. Costin, G.E., et al., *Vaginal irritation models: the current status of available alternative and in vitro tests*. Altern Lab Anim. 39(4): p. 317-37.
10. Brabin, L., et al., *Factors affecting vaginal pH levels among female adolescents attending genitourinary medicine clinics*. Sex Transm Infect, 2005. 81: p. 483-487.
11. D'Cruz, O.J., D. Erbeck, and F.M. Uckun, *A study of the potential of the pig as a model for the vaginal irritancy of benzalkonium chloride in comparison to the nonirritant microbicide PHI-443 and the spermicide vanadocene dithiocarbamate*. Toxicol Pathol, 2005. 33(4): p. 465-76.
12. Newsam, J.M., et al., *Screening soft materials for their effect on skin barrier function by high throughput experimentation*. Journal of Materials Chemistry, 2005. 15(30): p. 3061.
13. Perioli, L., et al., *Formulation studies of benzydamine mucoadhesive formulations for vaginal administration*. Drug Dev Ind Pharm, 2009. 35(7): p. 769-79.
14. Perioli, L., et al., *New solid mucoadhesive systems for benzydamine vaginal administration*. Colloids Surf B Biointerfaces, 2011. 84(2): p. 413-20.
15. Pina-Vaz, C., et al., *Antifungal activity of local anesthetics against Candida species*. Infect Dis Obstet Gynecol, 2000. 8(3-4): p. 124-37.
16. *Resumo das características do medicamento - Tantum verde®*, disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10345&tipo_doc=rcm. 2006: Infarmed.

17. Quane, P.A., G.G. Graham, and J.B. Ziegler, *Pharmacology of benzydamine*. *Inflammopharmacology*, 1998. 6(2): p. 95-107.
18. Karavana Hizarcioglu, S.Y., et al., *Efficacy of topical benzydamine hydrochloride gel on oral mucosal ulcers: an in vivo animal study*. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2011. 40(9): p. 973-8.
19. Sarveiya, V., J.F. Templeton, and H.A. Benson, *Effect of lipophilic counter-ions on membrane diffusion of benzydamine*. *Eur J Pharm Sci*, 2005. 26(1): p. 39-46.
20. Settimi, L., et al., *Oral ingestion of a topical benzydamine hydrochloride-containing gynaecological preparation in association with television advertising in Italy: analysis of cases managed by a National Poison Control Centre*. *BMJ Open*. 2(1): p. e000204.
21. Jeremy, J.Y., R.M. Kirk, and D.P. Mikhilaidis, *Effect of benzydamine, a topically administered NSAID, on in vitro prostanoid synthesis by human and rat gastric mucosa and rat kidney, aorta and urinary bladder: lack of effect on cyclooxygenase but potent inhibition of receptor-linked prostanoid synthesis*. *Inflammopharmacology*, 1991. 1: p. 151-159.
22. Gudet, A.-L.C., A.F. Ganem-Quintanar, and P. Buri, *Simple method of in vitro diffusion of nicotine across porcine palatina mucosa*. *Eur J Pharm Biopharm*, 1997. 43: p. 259-264.
23. M, M.N., M. AS, and S. DM, *A Novel Approach in Development of Diffusion Cell for In-Vitro Diffusion Study*. *Research J. Pharm. and Tech*, 2009. 2: p. 315-319.
24. Clarke, L.L., *A guide to Ussing chamber studies of mouse intestine*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009. 296(6): p. G1151-66.
25. Bechgaard, E., K.J. Riis, and L. Jørgensen, *The development of an Ussing chamber technique for isolated human vaginal mucosa, and the viability of the in vitro system*. *Int Journal Pharm*, 1994. 106(3): p. 237-242.
26. Li, H., D.N. Sheppard, and M.J. Hug, *Transepithelial electrical measurements with the Ussing chamber*. *J Cyst Fibros*, 2004. 3 Suppl 2: p. 123-6.
27. Boudry, G., *The Ussing chamber technique to evaluate alternatives to in-feed antibiotics for young pigs*. *Anim.Res.*, 2005. 54: p. 219-230.
28. *Diffusion chamber system user's manual - Vertical Ussing and horizontal diffusion chamber systems*, Navicyte, Editor.
29. *Laboratory 05: Ussing chamber analysis of murine native tissues and polarized epithelial cells*, in *-Workshop on epithelial biology*, E. careCF, Editor. 2007: Lisboa
30. Moazed, B. and L.M. Hiebert, *An in vitro study with an ussing chamber showing that unfractionated heparin crosses rat gastric mucosa*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007. 322(1): p. 299-305.
31. Fortuna, A., et al., *Evaluation of the permeability and P-glycoprotein efflux of carbamazepine and several derivatives across mouse small intestine by the Ussing chamber technique*. *Epilepsia*. 53(3): p. 529-38.
32. Clarke, L.L., *A guide to ussing chamber studies of mouse intestine*. 2009.
33. *Guide to Ussing Chamber System*: Warner Instruments.

34. Levin, R.J., *Actions of spermicidal and virucidal agents on electrogenic ion transfer across human vaginal epithelium in vitro*. Pharmacol Toxicol, 1997. 81(5): p. 219-25.
35. Bijl, P.v.d., et al., *Transmucosal permeation of topically applied diclofenac and piroxicam*. J Appl Res, 2003. 3(4): p. 505-511.
36. *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, BPF*. Ordem dos Farmacêuticos, 2009.
37. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, do Ministério da Saúde, publicado no Diário da República, 1.ª série, N.º 168, 31 de agosto de 2007.
38. *Estatuto do Medicamento*. decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.
39. *Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos*. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.
40. Decreto-Lei n.º 227/99, de 22 de junho. Diário da República - I Série A.
41. Decreto-lei n.º 216/2008 de 11 de novembro, do Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas, publicado no Diário da República, 1.ª série, N.º 219, 11 de novembro de 2008
42. *Regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal*. Decreto-lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, do INFARMED- Gabinete Jurídico e Contencioso.
43. Decreto-lei n.º 145/2009 de 17 de junho, do Ministério da Saúde, publicado pelo Diário da República, 1.ª série, n.º 115, 17 de junho de 2009.
44. Decreto-lei n.º 314/2009 de 28 de outubro, do Ministério da Agricultura do desenvolvimento Rural e das Pescas, publicado pelo Diário da República, 1.ª série ,n.º 209, de 28 de outubro de 2009
45. *Estabelece as normas relativas ao fabrico, autorização de introdução no mercado, armazenamento, transporte, comercialização e utilização de produtos de uso veterinário*. Decreto-lei n.º 232/99, de 24 de junho, publicado pelo Gabinete Jurídico e Contencioso.
46. Decreto-Lei n.º 65/2007 de 14 de março, do Ministério da Saúde, publicado no Diário da República, 1.ª série, N.º 52, 14 de março de 2007.
47. Decreto-Lei n.º 288/2001 de 10 de novembro, do Ministério da Saúde, publicado no Diário da República, I-série-A, n.º 261, 10 de novembro de 2001.
48. Portaria n.º 198/2011, de 18 de maio, do Ministério da Saúde, publicado pelo Diário da República, 1ª. série, Nº 96, 18 de maio de 2011.
49. Portaria n.º 46/2012, de 13 de fevereiro, publicado pelo Diário de República, 1.ª série, Nº 31, de 13 de fevereiro de 2012
50. Decreto-Lei n.º 48-A/2010 de 13 de maio, do Ministério da Saúde, publicado no Diário da República, 1.ª série, N.º 93, 13 de maio de 2010.
51. *Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos*. Portaria n.º 981/98, de 8 de junho.

52. *Lista das situações de automedicação*, Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. INFARMED.
53. Decreto-Lei n.º 209/94 de 6 de agosto, publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso.
54. *Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*. National Cholesterol Education Program, 2001.
55. Barbara G. Wells , J.T.D., Terry L. Schwinghammer, Cindy W. Hamilton, *Pharmacotherapy Handbook*. 6 ed. 2007: MacGraw-Hill.
56. Cardiology, E.S.o., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary*. European Heart Journal, 2007.
57. *Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar*. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso.
58. *Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados*. Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril, publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
59. *Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante*. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso.
60. *Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem*. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico Contencioso.
61. *Mantêm a participação em 50% os preparados officinais incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados participáveis*. Despacho n.º 4572/2005, de 14 de fevereiro, publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico Contencioso.
62. Portaria n.º 3-B/2007 de 2 de janeiro, do Ministério da Saúde, publicado pelo Diário da República, 1ª série, n.º 1, 2 de janeiro de 2007.