



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

**Estudo da permeação vaginal de Clotrimazol pelo  
método de *Ussing chambers***

**Experiência profissionalizante na vertente de farmácia  
comunitária e investigação**

**Catarina Augusta Oliveira Cardoso**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em

**Ciências Farmacêuticas**

(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Dr.<sup>a</sup> Rita Palmeira de Oliveira

Co-orientador: Prof. Doutor Bruno Sarmento

**Covilhã, Junho de 2013**



*“Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive”*

Ricardo Reis



# Agradecimentos

Aos meus pais e ao meu irmão pelo apoio, o carinho e incentivo que sempre me transmitiram e sem os quais nada disto teria sido possível.

À Professora Rita Palmeira de Oliveira pela oportunidade que me deu em integrar e participar num projeto de investigação, pelo seu empenho e receptividade permanentes, pelo conhecimento e interesse que me transmitiu pela área de investigação e pelo incentivo constante ao longo do trabalho, o meu profundo agradecimento e admiração.

Agradeço ao Prof. Doutor Bruno Sarmiento, pela generosidade e disponibilidade, tal como pelo conhecimento e crítica construtiva que fizeram crescer este trabalho. Ao Pedro Fonte pela simpatia, a dedicação e a perseverança, bem como pelos seus conhecimentos e experiência, fundamentais para o trabalho desenvolvido.

A Catarina Ferreira pela amabilidade e disponibilidade permanente. Ao Carlos Gaspar, que acompanhou de perto este trabalho, pelo apoio e boa disposição nas longas horas de laboratório. Ao matadouro de Alcains, Oviger, pela disponibilidade em ceder gentilmente o tecido suíno sempre que solicitado para a realização dos ensaios laboratoriais.

Agradeço à Ana Roxo, não só a amizade, mas também a tenacidade e a motivação transmitida ao longo do trabalho; pela companhia, a paciência e a boa disposição.

Não posso deixar de agradecer à Dr.<sup>a</sup> Fernanda Saraiva e ao Dr. Rodrigo Saraiva bem como a toda a equipa da farmácia Costa, por me terem acolhido e integrado num ambiente de trabalho cooperativo e empenhado, pela paciência, a partilha de conhecimentos e a disponibilidade demonstrada.

A todos os meus Amigos que, de uma forma ou de outra, me acompanharam, apoiaram e incentivaram.



# Resumo

O período de estágio final no âmbito do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas englobou duas vertentes: um projeto de investigação intitulado “Estudo da permeação vaginal de Clotrimazol pelo método de Ussing Chambers e o estágio em Farmácia Comunitária realizado na Farmácia Costa, em Viseu.

A candidose vulvovaginal (CVV) afeta mais de 75% das mulheres em idade reprodutiva pelo menos uma vez na vida. O Clotrimazol (CT) é um fármaco de aplicação tópica intravaginal, amplamente utilizado como tratamento de primeira linha no tratamento da CVV. O objetivo desta investigação prende-se com o estudo do método de Ussing Chambers para avaliação da permeação de CT através de epitélio vaginal, utilizando um modelo *ex vivo* suíno. Estes modelos têm a capacidade de dar informações de eficácia de compostos tópicos, visto que têm uma excelente correlação de permeabilidade e de resposta tecidual com o tecido vaginal humano. O método de Ussing Chambers consiste na recolha do tecido vaginal que é imediatamente montado como uma folha entre duas meias-câmaras - a recetora e a dadora - estabelecendo o lado apical e o lado basolateral. Foi introduzida também uma técnica de corte de tecido vaginal. As alíquotas recolhidas da câmara recetora ao longo do tempo foram analisadas por HPLC para quantificar as concentrações de Clotrimazol.

O estágio em Farmácia Comunitária foi realizado na Farmácia Costa, em Viseu, entre os dias 4 de Fevereiro e 21 de Junho de 2013. Durante o estágio tive a oportunidade de experienciar as atividades desenvolvidas pela profissão farmacêutica no âmbito da farmácia de oficina, integrando uma equipa de trabalho direcionada para o utente.

O contacto com ambas as experiências foi o culminar de um ciclo de estudos que contribuiu não só para a minha formação integrada como também para enriquecimento pessoal no sentido de me permitir enfrentar realidades diferentes englobadas na profissão farmacêutica.

## Palavras-chave

Epitélio vaginal, permeação, *Ussing Chamber*, Clotrimazol, Farmácia Comunitária





# Abstract

The period of the final stage in the curriculum of the MSc in Pharmaceutical Sciences comprised two parts: a research project entitled "Vaginal permeation study of clotrimazole by the method of Ussing chamber" and the internship in Community Pharmacy.

Vulvovaginal candidiasis (VVC) affects up to 75% of reproductive age women at least once. Clotrimazole is an intravaginal topical drug, largely used as first line treatment of VVC. The aim of this study was the study of an Ussing Chamber technique for evaluation of drug permeation of vaginal application, using an *ex vivo* porcine model, since data indicate excellent correlation of permeability and tissue response between human and porcine vagina. *Ex vivo* models can provide important information regarding the penetration and efficacy of topical compounds. The Ussing chambers technique is a tool in which vaginal tissue is collected and immediately mounted as a flat sheet between two half-chambers, establishing a luminal and a serosal side. Moreover, a slicer technique is introduced. Samples from the serosal side were analyzed by HPLC to determine clotrimazole concentrations.

The intership on community pharmacy was conducted between February 4<sup>th</sup> and June 21<sup>st</sup>, 2013. During this period I had the chance to experience the activities related to pharmaceutical profession under community pharmacy, integrating in a work team patient focused.

## Keywords

Vaginal epithelium, permeation, Ussing Chamber, Clotrimazole, Community pharmacy



# Índice

## Capítulo I - Investigação - Estudo da permeação vaginal de Clotrimazol pelo método de Ussing Chamber

<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2. Revisão da literatura</b>	<b>2</b>
2.1. Anatomia, fisiologia e histologia da vagina	2
2.2. Área de superfície vaginal	4
2.3. Administração vaginal de fármacos - vantagens e desvantagens	4
2.4. Permeabilidade e absorção de fármacos	5
2.5. Mecanismos de transporte através do epitélio vaginal	5
2.6. Modelos de estudo de permeação vaginal	6
2.6.1. Modelos Celulares	6
2.6.2. Modelos animais	7
2.7. Métodos de estudo de permeação	9
2.8. Infecções Vaginais - Candidose Vulvovaginal	13
<b>3. Objetivo do estudo</b>	<b>18</b>
<b>4. Material e Métodos</b>	<b>18</b>
4.1. Matérias-primas e reagentes	18
4.1.1. Preparação das soluções de Clotrimazol	19
4.2. Equipamento	20
4.3. Preparação do tecido vaginal	21
4.3.1. Corte do tecido vaginal com dermatômetro manual	22
4.4. Procedimento experimental	22
4.5. Avaliação da integridade do tecido vaginal	24
4.6. Método de doseamento do Clotrimazol	24
4.7. Medição dos parâmetros elétricos	24
<b>5. Resultados e discussão</b>	<b>25</b>
5.1. Otimização da técnica de preparação do tecido para estudos de permeação	25
5.3. Estudo da permeação do Clotrimazol nos meios HBSS e Ringer	29
5.3.1. Estudo de permeação de 3 horas	30
5.3.2. Estudo permeação de 8 horas	31
<b>6. Estudo dos parâmetros elétricos</b>	<b>33</b>
<b>7. Conclusão</b>	<b>36</b>
<b>8. Referências Bibliográficas</b>	<b>37</b>

<b>Capítulo II - Estágio - Farmácia Comunitária</b>	<b>41</b>
<b>Farmácia Costa, Viseu</b>	<b>41</b>
<b>1. Introdução</b>	<b>41</b>
<b>2. Organização da farmácia</b>	<b>41</b>
2.1. Enquadramento legal das Farmácias de Oficina em Portugal	41
2.2. Localização e caracterização da Farmácia Costa	43
2.3. Organização do espaço físico e funcional da Farmácia Costa	43
2.3.1. Espaço exterior	43
2.3.2. Espaço interior	44
2.3.3. Equipamentos gerais e específicos	47
2.4. Recursos Humanos e suas funções	48
<b>3. Informação e Documentação Científica</b>	<b>50</b>
<b>4. Medicamentos e outros produtos de saúde</b>	<b>50</b>
4.1. Definição de conceitos	50
4.2. Sistemas de classificação	51
4.3. Localização na farmácia	52
<b>5. Aprovisionamento e Armazenamento</b>	<b>53</b>
5.1. Encomendas	53
5.1.1. Seleção de fornecedores	53
5.1.2. Encomendas	53
5.2. Armazenamento	55
5.3. Devoluções	56
<b>6. Interação Farmacêutico - Utente - Medicamento</b>	<b>56</b>
6.1. Farmacovigilância	58
6.2. ValorMed	59
<b>7. Dispensa de Medicamentos</b>	<b>59</b>
7.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica	60
7.1.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial	62
7.2. Regimes de participação	63
7.3. Produtos ao abrigo de um protocolo	64
7.4. Enquadramento legal medicamentos genéricos	64
<b>8. Automedicação</b>	<b>65</b>
8.1. Indicação farmacêutica	66
<b>9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde</b>	<b>67</b>
9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	67
9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	68
9.3. Produtos dietéticos infantis	69
9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	70

9.5.	Medicamentos de uso veterinário	70
9.6.	Dispositivos médicos	71
<b>10.</b>	<b>Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Costa</b>	<b>72</b>
10.1.	Antropometria	72
10.2.	Medição da Pressão Arterial	73
10.3.	Glicémia capilar	74
10.4.	Reflotron Plus	75
10.5.	Consultas de nutrição	76
10.6.	Administração de injetáveis	76
<b>11.</b>	<b>Preparação de medicamentos</b>	<b>77</b>
<b>12.</b>	<b>Contabilidade e gestão</b>	<b>79</b>
12.1.	Legislação laboral	79
12.2.	Receituário e faturação	79
12.3.	Documentos contabilísticos	81
<b>13.</b>	<b>Conclusão</b>	<b>82</b>
<b>14.</b>	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>83</b>
<b>Anexos relativos ao Capítulo II</b>		<b>87</b>
Anexo I -	Requisição individual de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes	87
Anexo II -	Receita médica renovável materializada da prescrição por via eletrónica (a) e receita médica manual (b)	88
Anexo III -	Verso da Receita	90
Anexo IV -	Lista de situações passíveis de Automedicação	91
Anexo V:	Certificado da participação nas Formações FOTO, ADI e LAMBDA da Isdin®.	93
Anexo VI -	Verso da receita e informação que deve constar.	94
Anexo VII -	Resumo de documentos a enviar a cada entidade para fecho da faturação e receituário.	96



# Lista de Figuras

## Capítulo I

Figura 1 - Sistema reprodutivo feminino: 1) vagina, 2) cérvix, 3) útero, 4) ovário (1).....	2
Figura 2 - Histologia do epitélio vaginal humano. Adaptado de Costin et al (6) .....	3
Figura 3 - Cortes histológicos da mucosa vaginal humana (a) e da suína (b). Adaptado de Squier et al (3). .....	8
Figura 4 - Esquema da câmara de difusão de Franz. (14) .....	10
Figura 5 - Ussing chamber vertical: câmara aberta (a) e fechada com e sem elétrodo. (54). 12	
Figura 6 - Fórmula estrutural do CT. Adaptado da referência (31). .....	15
Figura 7 - Mecanismo de ação do CT. Adaptado da referência (35). .....	17
Figura 8 - Equipamento de Ussing Chamber Warner Instruments® .....	20
Figura 9 - Semi- câmaras dadora (DONOR) e recetora (RECEPTOR). Adaptado da referência (48). .....	21
Figura 10 - Vagina suína. (a) Retirado da referência (49); (b) fotografia vagina suína durante o trabalho experimental. ....	22
Figura 11 (a) - Corte com dermatômetro com espessura nº 4 do dermatômetro (b).....	26
Figura 12 - Corte com dermatômetro manual do tecido vaginal na marca nº 6.....	26
Figura 13 - Técnica de isolamento tecido vaginal. ....	27
Figura 14 - Colocação das amostras de tecido vaginal na semi-câmara (a) e visualização do tecido colocado (b).....	23
Figura 15 - Medição dos parâmetros elétricos com multímetro .....	25
Figura 16 - Imagens histológicas de tecido vaginal congelado (x100) (a) e tecido vaginal fresco (b) (x100).....	27
Figura 17 - Imagem histológica do tecido antes do ensaio (x100).....	28
Figura 18 - Imagem Histológica do tecido vaginal após o ensaio com fármaco (x100) .....	28
Figura 19 - Imagem histológica de tecido vaginal após ensaio sem fármaco (x100) .....	29
Figura 20 - Percentagem média de permeação do CT em meio Ringer e HBSS ao longo de 3 horas. ....	30
Figura 21 - Média da % de permeação de CT em meio HBSS ao longo de 8 horas: valores referentes a 2 experiências cada uma com duplicados de câmaras (n= 4) .....	31
Figura 22 - (a) Variação de TEER ao longo de 8 horas; média dos valores de TEER de 2 experiências de 8 horas com duplicados (n=8) .....	34
Figura 23 (b) Variação de TEER ao longo de 3 horas; média dos valores de TEER de 2 experiências de 3 horas com duplicados (n=8) .....	35

## Capítulo II

Figura 1- Esquema de arrumação dos MSRM.....	46
Figura 2 - Esquema de localização de medicamentos e outros produtos de saúde.....	52





# Lista de Tabelas

## Capítulo I

Tabela 1- Resumo das características, vantagens e desvantagens dos modelos Suíno ex vivo e Humano ex vivo. . . . .	7
Tabela 2 - Espessura ( $\mu\text{m}$ ) de epitélio escamoso estratificado humano e suíno. . . . .	8
Tabela 3 - Conteúdo lipídico (em percentagem de peso total de lípidos) da mucosa vaginal suína e da humana. . . . .	9
Tabela 4 - Comparação do Fluxo (cpm/cm <sup>2</sup> /min) de várias substâncias através de Mucosa vaginal Humana e Suína. . . . .	9
Tabela 5 - Características da CVV. . . . .	14
Tabela 6 - Formas farmacêuticas, dosagens e nomes comerciais de Clotrimazol (CT) comercializadas em Portugal. . . . .	16
Tabela 7 - Média da % de permeação de CT em meio HBSS e meio Ringer ao longo de 3 horas: valores referentes a 2 experiências cada uma com duplicados de câmaras (n= 4) . . . . .	30
Tabela 8 - Permeabilidade aparente (Papp) de CT em meios e tempos diferentes; . . . . .	32

## Capítulo II

Tabela 1 - Valores de referência do IMC. . . . .	72
Tabela 2 - Valores de referência da tensão arterial. . . . .	74
Tabela 3 - Valores de referência da glicémia capilar. . . . .	75
Tabela 4 - Valores de referência para o Colesterol Total e Triglicéridos. . . . .	76
Tabela 5 - Documentos a enviar mensalmente às entidades. . . . .	80



## Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
ARS	Administração Regional de Saúde
ATC	Anatómico-Terapêutico-Químico
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária
CCT	Contrato Coletivo de Trabalho
CDTC	Centro de Documentação Técnica e Científica do INFARMED
CEDIME	Centro de Documentação e Informação de Medicamentos da ANF
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CT	Clotrimazol
CVV	Candidose VulvoVaginal
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção-Geral da Saúde
DL	Decreto-Lei
DT	Diretor- Técnico
FC	Farmácia Costa
FEFO	First Expired First Out
FGP	Formulário Galénico Português
FPVIII	Farmacopeia Portuguesa 8ª edição
HBSS	Hank's Balanced Salt Solution
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
IGM	Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e produtos de saúde I.P.
IRC	Imposto de Rendimento de pessoas Coletivas
IRS	Imposto de Rendimento de pessoas Singulares
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
KBR	<i>Krebs Bicarbonate Ringer</i>
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PVF	Preço de Venda Faturado
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde
UNF	Unidade de Farmacovigilância do Norte
WHO	World Health Organization



# Capítulo I - Investigação - Estudo da permeação vaginal de Clotrimazol pelo método de Ussing chambers

## 1. Introdução

A utilização da vagina como via de administração de fármacos é tão antiga como a própria medicina e farmácia. Ao longo da história da civilização humana, a administração vaginal de fármacos tem vindo a ser praticada e os primeiros registos desta aplicação foram descobertos no Egito, onde no Papiro Kahun (1850 a.C.) - o papiro médico mais antigo, referenciava já algumas “preparações” vaginais com substâncias como a lama, a mirra, o mel e o leite acidificado, usados normalmente em afeções genitais e de contraceção. A administração vaginal de fármacos continuou a ser utilizada por outras civilizações da Grécia e Roma na Idade Média, na Arábia e culturas Orientais, passando pelo Renascimento até aos dias de hoje (1).

O interesse no desenvolvimento de formulações de aplicação vaginal tem aumentado nos últimos anos e os avanços mais recentes têm sido promissores no que diz respeito a campos terapêuticos tão importantes como a prevenção do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e outras doenças sexualmente transmissíveis, na contraceção, terapia de substituição hormonal e indução do parto (1,2).

Atualmente há uma grande variedade de formas farmacêuticas de administração vaginal, desde os mais tradicionais como as soluções, pomadas, cremes, geles, óvulos e comprimidos vaginais, até aos mais recentes anéis e filmes vaginais (1). Cresce assim a necessidade de validar métodos *in vitro* de caracterização destes sistemas e de avaliação de segurança e eficácia, para estudos anteriores aos *in vivo*.

Os problemas práticos e éticos da utilização de seres humanos para estudar os efeitos de novos agentes terapêuticos na mucosa genital têm incentivado o desenvolvimento de uma variedade de sistemas de modelos, desde animais experimentais a culturas de células, tecidos e órgãos (3).

O objetivo deste estudo é utilizar um modelo de difusão Ussing Chamber para obter informações sobre a permeação através da mucosa vaginal pelo Clotrimazol, um fármaco antifúngico largamente utilizado. A comparação dessas informações com a literatura existente sobre a sua farmacocinética após administração vaginal possibilitará avaliar criticamente a utilização da técnica para futuros fármacos e formulações de aplicação vaginal.

## 2. Revisão da literatura

### 2.1. Anatomia, fisiologia e histologia da vagina

O aparelho genital feminino é formado por órgãos interiores - ovários, trompas de Falópio, útero e vagina - e por órgãos exteriores - formações labiais, vestíbulo, órgãos erécteis e glândulas anexas (4).

De acordo com a literatura, a vagina é descrita como um órgão tubular, fibromuscular, que se estende desde o cérvix até ao vestíbulo com um comprimento de 6 a 10 cm, aproximadamente, e se encontra posicionada entre a bexiga e o recto (1,5). Tem uma forma cilíndrica, achatada, esboçando um «H» em corte transversal (4).



Figura 1 - Sistema reprodutivo feminino: 1) vagina, 2) cérvix, 3) útero, 4) ovário (1)

A vagina é oblíqua para baixo a para diante, formando um ângulo de 70° com o plano horizontal, exceto o seu terço distal que é quase vertical (4), formando uma ligeira curva em forma de S. Este facto é importante na distribuição do fármaco, tendo em conta que, para exercerem o seu efeito, as formulações farmacêuticas têm de ficar retidas na vagina, contrariando a força da gravidade (1). Devido ao ângulo de protusão do cérvix na parte superior da vagina, as paredes anterior e posterior da vagina têm diferentes comprimentos, medindo aproximadamente 7,5 cm e 9 cm, respetivamente (1,4). A parede vaginal é formada por inúmeras pregas transversais, conferindo-lhe características distensíveis, de suporte, além de aumentarem consideravelmente a área de superfície vaginal (5). A sua irrigação sanguínea é realizada por ramos da artéria uterina, pela artéria vaginal e por ramos provenientes da artéria ilíaca interna (4).

O tecido vaginal é composto por quatro camadas distintas:

- A camada mais superficial é principalmente composta por epitélio escamoso estratificado não queratinizado; a sua espessura varia de 150-200  $\mu\text{m}$ , o que corresponde a 30-45 camadas de células não queratinizadas que podem ser identificadas em cinco camadas diferentes, nomeadamente a camada basal, parabasal, intermédia, transicional e superficial; estão intimamente unidas por desmossomas e *tight junctions*;
- A lâmina própria, constituída por colagénio e elastina, é fortemente irrigada por pequenos vasos sanguíneos e linfáticos;
- A camada muscular que é composta por fibras de músculo liso circular e longitudinal;
- A túnica adventícia, formada por tecido conetivo, contém um elevado suprimento sanguíneo, linfático e nervoso (1,5,6).

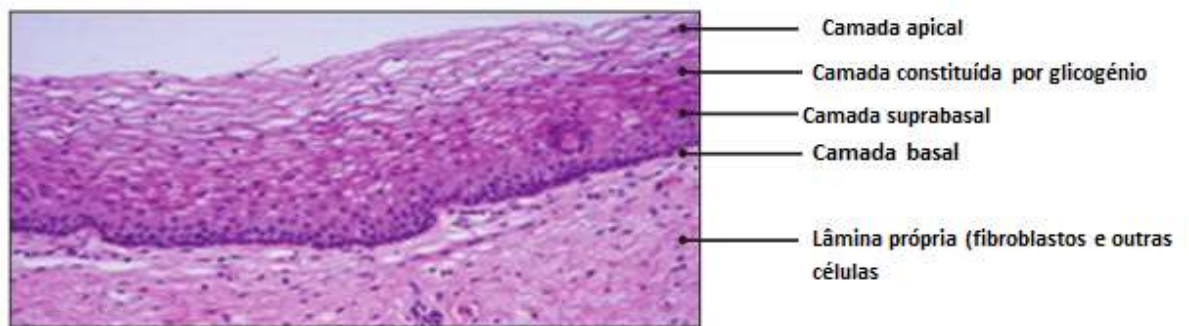


Figura 2 - Histologia do epitélio vaginal humano. Adaptado de Costin et al (6)

Apesar de ser referida como uma superfície mucosa, devido à ausência de células secretoras, a vagina não é uma verdadeira mucosa. A designação de “mucosa vaginal” consiste, na realidade, no conjunto da camada epitelial e lâmina própria, e a superfície humedecida da vagina advém principalmente das secreções glandulares do cérvix, da transudação vaginal, das glândulas de Bartholin e Skene, das células epiteliais esfoliadas e de urina residual (1,3). Neste sentido, o fluido vaginal é constituído por 90-95% de água, sais orgânicos e inorgânicos, ureia, glicerol, ácidos gordos, albumina, enzimas, leucócitos e detritos epiteliais. A produção diária normal de fluido vaginal ronda os 6 mL, sendo que a cada momento há entre 0,5 - 0,75 mL de fluido na vagina, com algumas variações ao longo do ciclo menstrual (1,5,7). Tanto o pH, como as propriedades reológicas, a coloração, e a própria atividade antimicrobiana do fluido vaginal dependem fortemente da variação dos níveis de hormonas sexuais que diferem ao longo do ciclo menstrual. Neste sentido, durante a fase proliferativa, o estrogénio aumenta o fluxo sanguíneo e a integridade da mucosa, induzindo a proliferação do epitélio vaginal, com um pico máximo no meio do ciclo. De igual modo, as alterações hormonais decorrentes da idade da mulher (idade fértil, menopausa, pós-menopausa) também são responsáveis por alterações de espessura do epitélio vaginal. Todavia, esta alteração de espessura parece ser pequena e provavelmente clinicamente insignificante (1,8).

O ambiente vaginal, caracterizado por um pH que varia entre os 3,5 - 4,5 durante a idade fértil de uma mulher saudável, tem um papel importante na prevenção da proliferação de microrganismos patogênicos. Este meio ácido deve-se, principalmente, à ação das espécies de *Lactobacillus* presentes na flora vaginal de mulheres saudáveis, que transformam o glicogênio sintetizado pelas células epiteliais em ácido láctico; além disso têm a capacidade de controlar a proliferação de espécies patogênicas por outros mecanismos: aderem ao muco vaginal formando uma barreira que previne a colonização de patogênicos, competem por receptores nas células epiteliais e produzem compostos como o peróxido de hidrogênio, ácido láctico, substâncias bactericidas e possivelmente biosurfatantes (1). O ecossistema vaginal é complexo e é principalmente influenciado pela idade, variações hormonais, gravidez, alterações de pH e pela microflora (5).

## 2.2. Área de superfície vaginal

A área de superfície da mucosa vaginal é um parâmetro fundamental tendo em conta a absorção das formulações vaginais (1). Como já referido anteriormente, a parede anterior da vagina tem aproximadamente 7,5 cm de comprimento, enquanto a parede posterior estende-se por 9 cm. A sua largura varia ao longo do seu comprimento, sendo o diâmetro transversal maior ao nível dos fôrnices, diminuindo progressivamente em direção à entrada vaginal. De acordo com o estudo desenvolvido por Pendergrass *et al.* a área superficial da vagina tem uma média de 87,46 mm<sup>2</sup> (variando entre 65,73 - 107,07 mm<sup>2</sup>). No entanto, em estudos mais recentes, Barnhart *et al.* constatou valores superiores de área de superfície vaginal, entre 103,9 - 165,0 mm<sup>2</sup> (1).

Contudo, há autores que revelam valores superiores para a área da superfície total da vagina, uma vez que consideram a área facultada pela distensão das pregas ou rugas formadas pela mucosa, atingindo valores na ordem dos 65-107 cm<sup>2</sup>. (9)

## 2.3. Administração vaginal de fármacos - vantagens e desvantagens

A via vaginal tem demonstrado utilidade tanto na administração de fármacos com ação local como para os de ação sistémica (2). A elevada área de superfície e o forte suprimento sanguíneo, bem como o facto de evitar o efeito de primeira passagem hepática constituem os pontos fulcrais na ação sistémica; para fármacos com extenso metabolismo hepático, quando administrados por esta via, necessitam de uma menor dose para atingir os efeitos farmacodinâmicos desejados, reduzindo não só o risco de dano hepático como também os efeitos gastrointestinais que poderiam exercer pela via oral. Para além disso, permite a aplicação prolongada com libertação contínua de fármaco, aumentando o intervalo entre doses, evitando a incidência de possíveis efeitos adversos (10), contribuindo desta forma para o aumento da adesão ao tratamento pela paciente. Adicionalmente, a possibilidade de



autoadministração ultrapassa a sensação dolorosa ou o dano tecidual e evita eventuais infecções causadas pela via parenteral (1,2,10).

Para além do efeito sistémico, está comprovado ser vantajosa a aplicação vaginal de fármacos para ação local. Por exemplo, a baixa incidência de efeitos adversos durante o tratamento local de infeções com antibacterianos e antiprotzoários, antifúngicos e antivirais; a utilização de agentes espermicidas como contraceção; a recolonização vaginal com probióticos, entre outros (2,10). Adicionalmente, por ter poucas terminações nervosas livres nos dois terços superiores da vagina, os objetos colocados nesta área são suscetíveis de serem impercetíveis pela paciente (1) contribuindo para o aumento da adesão ao tratamento.

Pelo contrário, a especificidade de género restringe a administração ao sexo feminino. As questões culturais e/ou falta de conhecimento sobre a inserção de objetos na vagina, sobre higiene íntima e influência com relações sexuais, constituem desvantagens à administração vaginal. Por fim, a variabilidade na absorção do fármaco relacionada com o ciclo menstrual, menopausa e gravidez pode limitar também a utilização desta via (1,2).

#### 2.4. Permeabilidade e absorção de fármacos

A camada epitelial da mucosa vaginal constitui a principal barreira de permeabilidade à absorção de fármacos (1), e quer as substâncias com ação local, quer aquelas para as quais se pretende ação sistémica, têm de ser formuladas de forma a garantir a penetração desta barreira (3).

Recentemente, várias investigações *in vitro* fundamentam o elevado potencial da mucosa vaginal como uma via de administração frente a outras superfícies mucosas: apresenta maior permeabilidade do que a mucosa intestinal ou pelo menos é tão permeável quanto a mucosa bucal a várias substâncias como a água, 17 $\beta$ -estradiol, vasopressina, entre outras (11-13).

O conhecimento das características de permeabilidade da mucosa vaginal é fundamental quando se desenvolve um produto farmacêutico: por ser constituída por um epitélio hormono-dependente, a sua permeabilidade também sofre variações, normalmente diminuindo com o aumento dos níveis de estrogénio (por indução do espessamento membranar) (1).

#### 2.5. Mecanismos de transporte através do epitélio vaginal

O mecanismo de transporte de eleição da maioria das substâncias ativas absorvidas através da mucosa vaginal é a difusão passiva (1,2). Neste sentido, as substâncias lipofílicas são absorvidas via intracelular (ou transcelular), enquanto as hidrofílicas por via intercelular (ou paracelular) ou atravessam os poros aquosos presentes na mucosa vaginal (2,5). Assim, a extensão da velocidade de fluxo através da mucosa vaginal está principalmente relacionada

com o tamanho molecular e a hidrofobicidade das substâncias permeantes. Geralmente, compostos com tamanho molecular acima dos 300 Da têm velocidade de fluxo diminuídas, enquanto as propriedades hidrofóbicas aumentam a permeação (1,10).

Também o pH, a viscosidade e o volume de fluido vaginal alteram a extensão de dissolução dos fármacos: diferentes valores de pH influenciam o grau de ionização do fármaco e consequentemente a sua solubilidade; a viscosidade aumentada do fluido pode aumentar o tempo de retenção do fármaco como também pode constituir uma barreira à absorção do fármaco e elevados volumes de fluido beneficiam a dissolução do fármaco mas também aumentam a clearance vaginal (1,5).

Nas formulações vaginais são utilizadas estratégias que tendem a aumentar a permeabilidade. A utilização de substâncias promotoras de permeação, como o ácido cítrico ou o cloreto de benzalcônio, é uma opção interessante uma vez que aumentam a absorção do fármaco por interagirem com as *tight junctions* epiteliais e promoverem uma nova via de penetração intercelular. No entanto estas substâncias também podem ser responsáveis por dano na mucosa (1).

## 2.6. Modelos de estudo de permeação vaginal

### 2.6.1. Modelos Celulares

A utilização de modelos de cultura celular e tecidual *in vitro* evita muitos dos problemas éticos e regulamentares que emergem quando se trabalha com seres humanos e animais. A cultura de células vaginais humanas como linhas de células primárias, expandidas ou transformadas em células imortalizadas tem sido usada para examinar o efeito de microbicidas e espermicidas. No entanto, diferentes linhas celulares diferem em sensibilidade ao mesmo agente e a informação que se retira é muito limitada em relação ao que se passa *in vivo* porque carece de uma barreira de permeabilidade funcional bem como de células dendríticas e linfócitos derivados, *in vivo*, do tecido conetivo adjacente. Linhas celulares derivadas de epitélio mucosal simples, como as células Caco-2 intestinais, têm sido utilizadas também para efeitos de estudo da transcitose de toxinas mas falham pela inexistência de uma barreira de permeabilidade estratificada representando a mucosa vaginal. Desta forma, estes modelos não são representativos para prever a penetração através da mucosa vaginal (3).

## 2.6.2. Modelos animais

A seleção da espécie animal apropriada permite ultrapassar deficiências encontradas nos sistemas de culturas de células e em animais, bem como melhorar a possibilidade de extrapolação de dados para a espécie humana. Utilizar sistemas de teste realísticos e reproduzíveis é importante para investigar se os novos agentes cumprem o seu potencial terapêutico na população humana (6).

Neste sentido, de acordo com o estudo realizado por Squier *et al.*(3), a espécie suína revelou ser vantajosa frente a outras espécies, uma vez que é notavelmente similar à humana em termos de anatomia, fisiologia, metabolismo e patologia (3). A tabela 1 resume e compara as características, as vantagens e as desvantagens da utilização do modelo suíno *ex vivo* e do modelo humano *ex vivo*.

Tabela 1- Resumo das características, vantagens e desvantagens dos modelos Suíno *ex vivo* e Humano *ex vivo*. Adaptado de Squier *et al.* (3).

Modelo	Características	Vantagens	Desvantagens
<b>Suíno <i>ex vivo</i></b>	Mucosa vaginal não queratinizada; tecido conetivo	Assemelha-se estruturalmente ao humano (funcionalmente até alguma extensão);  Fácil obtenção;  Económico;  Sem considerações regulamentares;	Não tem sistema vascular, limitando a resposta funcional;
<b>Humano <i>ex vivo</i></b>	Mucosa vaginal com superfície não queratinizada; tecido conetivo	Mantém-se viável, pelo menos por 12 horas após remoção	Difícil obtenção;  Limitação a faixa etária;  Tecido fresco: potencial para transferência de agentes infecciosos;

Estudos comparativos da mucosa vaginal humana e suína revelaram similaridades histológicas, de ultraestrutura, de composição da membrana e de permeabilidade (3,6). Desta forma, ambas possuem epitélio escamoso estratificado não queratinizado, como demonstrado pelos cortes histológicos da figura 3, e têm espessura epitelial idêntica (tabela 2).

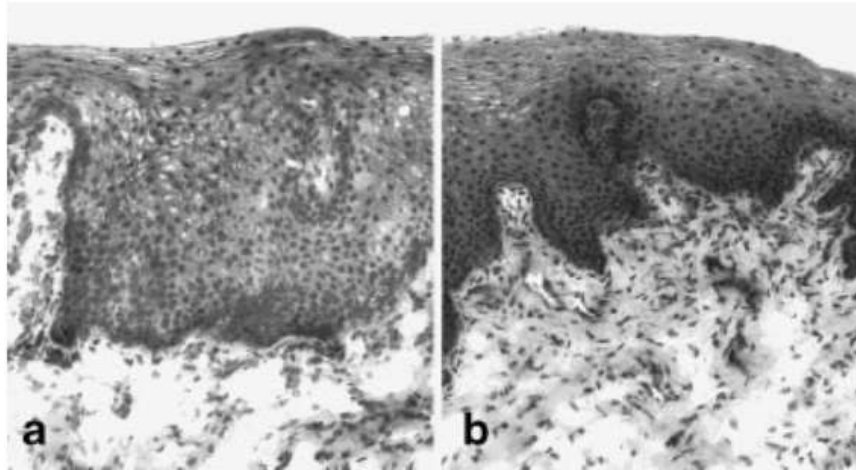


Figura 3 - Cortes histológicos da mucosa vaginal humana (a) e da suína (b). Adaptado de Squier et al (3).

Tabela 2 - Espessura ( $\mu\text{m}$ ) de epitélio escamoso estratificado humano e suíno. Adaptado de Squier et al (3).

Local	Humana	Suína
Mucosa Vaginal	150 - 200 $\mu\text{m}$	116 $\mu\text{m}$

A nível estrutural as semelhanças estendem-se ao sistema de células intra-epiteliais. A organização da barreira de permeabilidade é similar: a composição lipídica do epitélio vaginal suíno e humano tem concentrações semelhantes, como é possível concluir a partir dos dados da tabela 3. Esta semelhança reflete-se em dados de estudos de permeabilidade de várias substâncias em mucosa vaginal humana e suína, realizados por Van der Bijl et al., e sumarizados na tabela 4.

Tabela 3 - Conteúdo lipídico (em porcentagem de peso total de lipídios) da mucosa vaginal suína e da humana. Adaptada de Squier *et al.* (3)

Lípidos	Suína	Humana
Fosfolípidos	63.1	50.0
Ceramidas glicosiladas	4.1	3.6
Ceramidas	4.6	1.5
Colesterol	19.6	20.3
Ésteres de colesterol	8.7	3.9
Ácidos gordos	-	8.9

Tabela 4 - Comparação do Fluxo (cpm/cm<sup>2</sup>/min) de várias substâncias através de Mucosa vaginal Humana e Suína. Adaptado de Squier *et al.* (3)

Composto	Mucosa vaginal humana	Mucosa Vaginal Suína
Água	3600	3500
Vasopressina	96	110
Oxitocina	300	500
17 B-estradiol	301	350
R- Arecolina	700	620

Para além da estrutura anatómica, também o pH, a secreção vaginal, a produção de muco cervical e a resposta inflamatória entre mucosa vaginal humana e a suína mostram semelhanças, sugerindo o modelo suíno como o mais apropriado aos estudos *ex vivo* da mucosa vaginal (6).

## 2.7. Métodos de estudo de permeação

O epitélio é uma estrutura polar que consiste num lado apical (ou mucosal) e um lado basolateral (ou serosal). É o movimento de substâncias eletrolíticas, não-eletrolíticas e água através desta membrana que desperta o interesse dos investigadores (14). Para estudar a permeabilidade dos fármacos através do epitélio podem ser utilizadas técnicas *in vivo*, *in vitro* e *ex vivo*, sendo as últimas as mais utilizadas em função da simplicidade das suas condições experimentais. O modelo de maior aplicabilidade é aquele no qual uma mucosa é seccionada e montada num aparelho de difusão (15).

Para estudos de permeação *in vitro* são utilizados geralmente duas categorias de células de difusão: células de difusão tipo Ussing e células de Franz ou verticais que mimetizam a difusão *in vivo* (14,16).

Tradicionalmente, o modelo de difusão da câmara de Franz (Figura 2) tem tido ampla aplicabilidade em estudos de permeação *ex vivo*. Após a preparação da amostra de tecido de interesse, esta é colocada entre dois compartimentos (dador e recetor), com o epitélio da mucosa voltado para o compartimento dador e conseqüentemente o tecido conetivo para o recetor. O compartimento recetor é preenchido com uma solução, geralmente tampão, enquanto no compartimento dador é colocada a solução de fármaco ou outra solução de teste. Ao longo da experiência são coletadas alíquotas da solução recetora a diferentes tempos para posterior quantificação do fármaco (15).

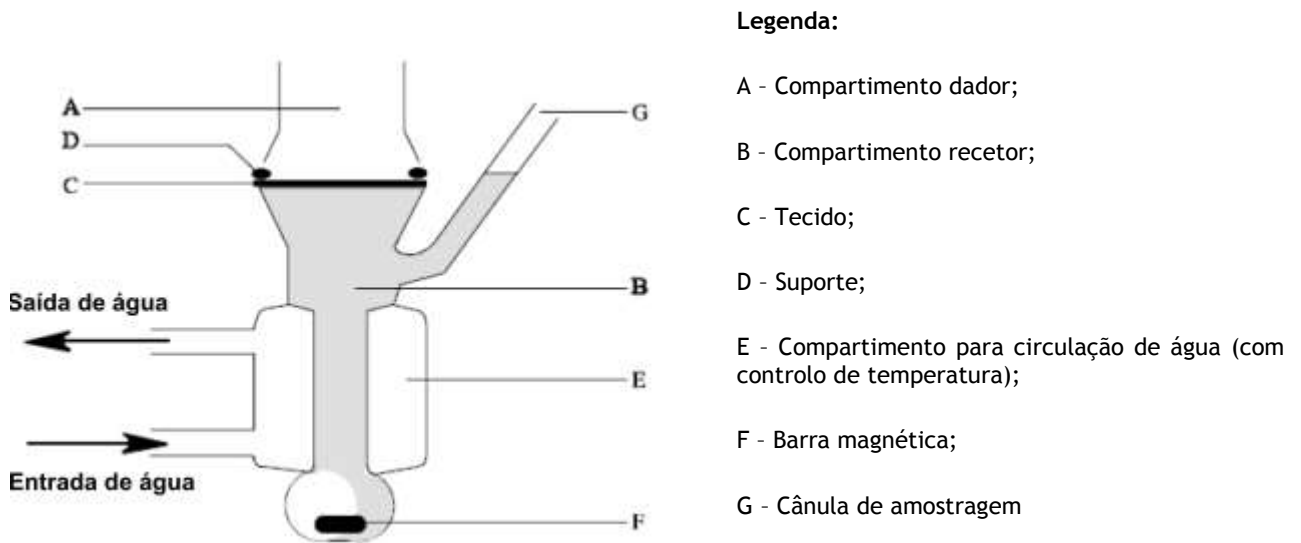


Figura 4 - Esquema da câmara de difusão de Franz. (14)

Apesar da simples aplicabilidade, este método apresenta algumas desvantagens como a formação de bolhas de ar no compartimento recetor durante os períodos de amostragem; a necessidade de agitação constante para garantir uma solução recetora homogénea; a falta de controlo de variabilidade (15,17). No entanto, algumas destas questões podem ser ultrapassadas com a utilização das Ussing Chambers.

O método das Ussing chambers é um sistema *in vitro* desenvolvido por Hans H. Ussing (1948) com o objetivo de perceber o fenômeno do transporte de íons em epitélio de anfíbios. No entanto, a sua aplicabilidade estendeu-se ao estudo da absorção de fármacos e de interações membranares teciduais (14).

Hoje em dia, este método é aplicado praticamente a qualquer epitélio animal, incluindo o do trato reprodutivo, dos ductos exócrinos/endócrinos, do intestino, das vias aéreas e epitélio ocular (8,14). Neste sentido, Siegel *et al.* (1981) e Veillard *et al.* (1987) isolaram a mucosa oral de coelhos, hamsters e cães para estudar a permeabilidade de diferentes compostos (18). Estudos de absorção nasal e das respectivas medições eletrofisiológicas foram realizados por Wheatley *et al.* (1988) e Bechgaard *et al.* (1992)(19,20). No caso de Grass Sweetana (1989) e Grasse *et al.* (1990) utilizaram o método para medir a permeabilidade do tecido gastrointestinal (8). No que respeita ao tecido vaginal foram realizados estudos de permeabilidade e de toxicidade vaginal em tecido vaginal de ratos (Levin and Parker, 1987) e de humanos (Levin and Parker, 1988) (8,21,22).

Bechgaard *et al.* (1993) (8) aplicou o método de Ussing Chamber ao epitélio vaginal humano após cirurgia vaginal; utilizou a solução de bicarbonato de Ringer como meio nas câmaras. Foi utilizada uma técnica de corte de forma a ajustar a espessura epitelial e procederam à medição da diferença de potencial (DP) e da corrente de curto-circuito ( $I_{sc}$ ) verificando que o tecido era estável nas cinco primeiras horas, a viabilidade do tecido era maior do que as 6-8 horas e a resistência elétrica tecidual (RT) foi de aproximadamente  $500 \Omega \text{ cm}^2$ , concluindo também que a DP seria independente do estado hormonal.

Van der Bijl *et al.* estudou a velocidade de difusão de várias substâncias como o 17 $\beta$ -estradiol (23), a vasopressina (12), dextranos (24), entre outros, através da mucosa vaginal e da mucosa bucal, utilizando um método de difusão de fluxo contínuo, com um meio tampão fosfato-salino (PBS). Também Van der Bijl *et al.* demonstrou não haver diferenças significativas entre o tecido vaginal fresco e congelado, que para além da histologia similar, mantém a integridade estrutural (25), sendo também constatado por Nicollazzo *et al.* que as condições de congelação a  $-20^\circ\text{C}$  durante pelo menos 1 mês, manteria a viabilidade do tecido (26).

Atualmente existem vários sistemas de Ussing chamber disponíveis sendo que todos consistem em características comuns: um meio de expor a membrana minimizando danos teciduais, um meio de troca de soluções, um meio para facilitar a colocação precisa de elétrodos e um meio para controlar a temperatura da solução e carga de gás.



(a)



(b)

Figura 5 - Ussing chamber vertical: câmara aberta (a) e fechada com e sem elétrodos. (54)

Como exemplifica a figura 5, um sistema de Ussing chamber consiste em 2 meias-câmaras unidas, que sustentam uma membrana epitelial ou camada de células de forma que cada lado da membrana enfrenta a meia-câmara isoladamente. Tem a capacidade para seis câmaras em simultâneo, um sistema de aquecimento permitindo controlar a temperatura com o uso de um banho de água circulante, e facilita a obtenção de parâmetros eletrofisiológicos da membrana pela inserção de elétrodos em ambos os lados das câmaras e por conseguinte em ambos os lados do tecido (27).

Apesar das semelhanças com as células de Franz e de assentarem no mesmo princípio, o sistema de Ussing supera algumas das limitações das células de Franz: está equipado com oxigenação e circulação das soluções tanto do lado dador como do recetor e além disso, permite controlar a viabilidade, através da obtenção de parâmetros elétricos, como a resistência transepitelial do tecido, no decorrer da experiência (16).

### **Voltagem e Resistência Transepitelial:**

A voltagem e resistência epitelial são os parâmetros elétricos medidos na técnica de Ussing Chamber.

O transporte de iões através do tecido epitelial gera voltagem transepitelial. Esta voltagem, também designada por potencial de transporte ativo requer que haja uma distribuição assimétrica de canais iónicos nos dois lados da membrana (apical e basolateral) de células epiteliais polarizadas. Assim, é o movimento de cargas positivas do lado apical para o lado basolateral que cria uma voltagem equivalente à diferença de voltagem entre as duas membranas (16).



Uma outra característica do tecido epitelial que pode ser medida é a integridade da membrana determinada pela formação e permeabilidade das *tight junctions*, um conjunto de proteínas responsáveis pela resistência transepitelial. Assim, a integridade da membrana e, conseqüentemente, a viabilidade do tecido pode ser definida eletricamente pela resistência (28).

Estudos anteriores revelam que esta medição é temperatura-dependente. Desta forma, é impreterível o equilíbrio prévio da temperatura para evitar as alterações de resistência induzidas por este parâmetro. Idealmente, as medições devem ser conduzidas a uma temperatura constante de 37°C para mimetizar as condições fisiológicas das células (16,28).

### Limitações da técnica de Ussing chamber

A técnica de Ussing tem as limitações inerentes a qualquer técnica *in vitro*: A remoção do tecido suprime a influência dos nervos centrais, bem como de qualquer substância endógena, que poderiam ter impacto na absorção. No entanto, em oposição às culturas de células, tanto parte do sistema nervoso entérico como o sistema de imunidade local mantém-se preservado. Também a perda de viabilidade do tecido ao longo da experiência pode influenciar os resultados finais, apesar do facto das *tight junctions* permanecerem intactas. No sentido de minimizar os problemas de viabilidade as experiências devem ser limitadas no tempo (2 a 3 horas após a colheita do tecido), devem ser adicionados nutrientes específicos à solução tampão (ex: glucose) e devem ser medidos os parâmetros elétricos, no sentido de verificar a viabilidade do tecido (27).

Há também uma limitação desta técnica relacionada com as propriedades física das substâncias, principalmente a solubilidade, e neste sentido, esta metodologia pode não ser tão reprodutível para fármacos pouco solúveis (27).

## 2.8. Infecções Vaginais - Candidose Vulvovaginal

As infecções vaginais, ou vulvovaginites, constituem um dos principais motivos de consulta ginecológica, sendo que 70 a 80% das mulheres apresentam alterações no fluxo vaginal pelo menos uma vez durante a sua vida (29). As principais causas de doença vaginal são 1) a infecção por *Trichomonas vaginalis*, 2) o crescimento fúngico exagerado, predominantemente de *Candida albicans* e 3) a bacteriose vaginal (30), sendo as duas primeiras as causas primordiais de inflamação ou vaginite (29).

Aproximadamente três em cada quatro mulheres experienciam pelo menos um episódio de candidose vaginal (29,31,32), enquanto 20% das mulheres saudáveis são colonizadas por *Candida spp.* de forma assintomática. A espécie fúngica *Candida albicans* é comumente encontrada nas superfícies mucosas - a maior parte da literatura atual demonstra que entre

85% e 90% da flora fúngica vaginal é constituída por *Candida albicans* (29). Na vagina o fungo pode persistir como colonizador inofensivo ou pode provocar uma infeção (31). Sob condições predisponentes, tais como as disfunções endócrinas (diabetes, hipoparatiroidismo), terapia antibiótica, contraceção oral e gravidez, desencadeia uma vulvovaginite ou, mais especificamente, uma candidose vulvovaginal (CVV) (4,33).

As principais características clínicas da CVV estão descritas na tabela 5

Tabela 5 - Características da CVV.

		Normal	CVV
<b>Sintomas</b>		Ausentes/transitórios	Prurido/ Dor Ardor Dispareunia Secura vaginal
<b>Sinais</b>		-	Eritema Edema Fissuras vulvares
<b>Leucorreia</b>	<b>Aspeto</b>	Espessa	Grumoso
	<b>Cor</b>	Branca ou transparente	Branco ou amarelado
	<b>Odor</b>	Ausente	Ausente
<b>pH vaginal</b>		3.8 – 4.5	4.0 – 4.5

A CVV é um dos diagnósticos mais frequentes da prática diária em ginecologia e a sua incidência tem aumentado drasticamente. Representa 20 a 25% dos corrimentos vaginais de natureza infecciosa, precedida apenas pela bacteriose vaginal. Na Europa é a primeira causa de vulvovaginite. Estima-se que 75% das mulheres adultas sofrem pelo menos um episódio de CVV durante a sua vida, sendo que destas, 40 a 50% vivenciam novos surtos e 5% atingirão o carácter recorrente (34,35). Apesar de não ser uma doença fatal, está associada a morbilidades como o desconforto, a dor e interferência com atividade sexual. Em acrescento, as pacientes com vaginites crónicas ou recorrentes são uma população desafiadora. O stresse, a resistência a antifúngicos e a presença de fatores predisponentes podem ser responsáveis pela recorrência da infeção (36).

### 2.8.1. Tratamento da Candidose Vulvovaginal

O tratamento dos episódios agudos faz-se em termos gerais, com mais de 85% de hipóteses de êxito, com recurso aos derivados do imidazol, que demonstram uma ação rápida, com elevada eficácia, pouca duração do período terapêutico e baixa toxicidade (4). As formulações tópicas concedem um tratamento efetivo para a vulvovaginite fúngica, sendo que os índices de cura após terapia tópica com derivados azólicos atingem os 80 a 90% nas pacientes que realizam o tratamento completo, exceto nos casos de estirpes resistentes a este grupo terapêutico. Também nas grávidas o tratamento de escolha são os azólicos tópicos uma vez que a terapia oral é contraindicada (29).

O tratamento da CVV pode variar entre uso oral (dose única, 5 dias ou 7 dias) ou tópico de 3 a 14 dias, dependendo do fármaco e/ou do quadro clínico apresentado. Os fármacos de primeira linha nesta patologia são o Clotrimazol (CT) creme ou comprimidos vaginais, o Fluconazol e o Cetoconazol por via oral (29).

#### Clotrimazol

A primeira linha de tratamento da CVV consiste na aplicação local de agentes antifúngicos. A administração vaginal não só garante um tratamento local específico como também evita os efeitos adversos da administração oral de antifúngicos.

O Clotrimazol (1-[(2-clorofenil)-difenilmetil]imidazol) (37) (Figura 6) é um derivado imidazólico sintético, lipofílico, com ação antimicótica, amplamente utilizado e com elevada efetividade no tratamento da CVV (38) com uma taxa de cura superior a 80% (39,40). Segundo estudos *in vivo* centrados no tratamento da CVV, o CT demonstrou ter maior eficácia do que o miconazol e ser tão eficaz quanto a terbinafina (41).

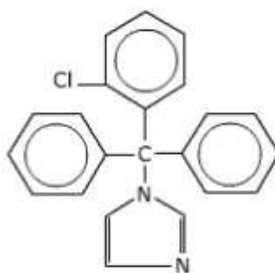


Figura 6 - Fórmula estrutural do CT. Adaptado da referência (31).

Por ser um fármaco altamente efetivo a nível local e sem efeitos adversos major, está disponível em diversas formulações como cremes, espumas, comprimidos vaginais, geles e óvulos vaginais (38,42). A tabela 6 resume as formas farmacêuticas de CT de aplicação vaginal comercializadas em Portugal.

Tabela 6 - Formas farmacêuticas, dosagens e nomes comerciais de Clotrimazol (CT) comercializadas em Portugal. (43)

Local aplicação	Forma farmacêutica e dosagem	Nomes comerciais
Vaginal	Comprimido vaginal 100 mg (tratamento 6 dias)	Gino - Canesten® Nalbix®
	Comprimido vaginal 500 mg (1 única aplicação)	Gino - Canesten 1®
	Creme vaginal 10 mg/g (aplicadores 5 g)	Gino - Canesten® (50g) Clotrimazol Labesfal (40 g) Clotrimazol Farmoz (50 g) Clotrimazol Basi (50 g)

No entanto, a diminuída solubilidade aquosa do CT (0.49 µg/mL) pode representar um impedimento à sua biodisponibilidade local e limitar a terapia antifúngica. Nesse sentido, existem vários estudos no sentido de tentar melhorar a sua solubilidade, como por exemplo formulações de geles mucoadesivos termosensíveis, de nanopartículas sólidas lipídicas, de formulações de aplicação lipossomais e de inclusão com β-ciclodextrinas (42).

### Mecanismo de ação

O CT bloqueia a biossíntese de ergosterol, um componente essencial da membrana fúngica (Figura 3). Atua por interação com a enzima 14-α-desmetilase, uma enzima do citocromo P450 que converte o lanosterol em ergosterol, um componente importante das membranas celulares fúngicas. A inibição desta enzima altera a fluidez da membrana, aumenta a permeabilidade membranar e origina a rutura das cadeiras de fosfolípidos membranares. Também a paragem do funcionamento de sistemas enzimáticos (ATPases e enzimas eletrotransportadoras) contribuem para a inibição do crescimento e replicação do fungo (44).

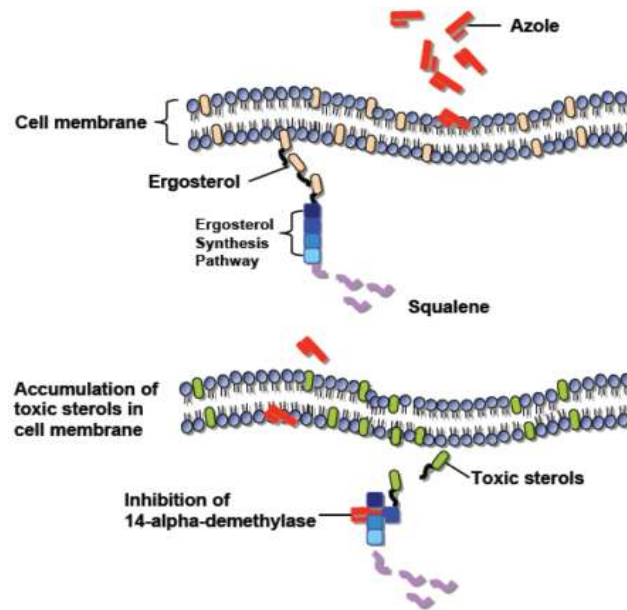


Figura 7 - Mecanismo de ação do CT. Adaptado da referência (35).

### **Farmacocinética**

Estima-se que a absorção de CT é inferior a 0.5% após aplicação na pele intacta e esteja entre 3 - 10% após aplicação vaginal. As concentrações fungicidas permanecem no fluido vaginal até 3 dias após a aplicação de CT. A pequena quantidade absorvida é metabolizada no fígado e excretada na bilis. Nos adultos, uma dose oral de 200 mg/dia inicialmente produz concentrações plasmáticas de 0.2-0.35  $\mu\text{g/mL}$ , seguidas de uma diminuição progressiva (37,39,45).

Após a administração intravaginal de CT em pacientes com a mucosa vaginal normal ou inflamada, a concentração do pico plasmático, 24 horas depois da inserção de um comprimido vaginal de 100 mg, é de 0.03  $\mu\text{g/mL}$  e a concentração plasmática 24 horas após a aplicação de 50 mg de fármaco é de 0.01  $\mu\text{g/mL}$ . Aproximadamente 3 a 10% de uma aplicação intravaginal de CT atinge a circulação sistêmica, principalmente em forma de metabolitos (37).

### **Dados de segurança pré-clínica:**

De acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do creme vaginal de CT, a sua aplicação dérmica ou intravaginal sub-crônica no coelho e cão, respetivamente, foi bem tolerada localmente. A aplicação ocular não provocou lesões locais, no coelho.

O CT não demonstrou potencial teratogénico, no ratinho, rato e coelho.

O fármaco não evidenciou potencial genotóxico em testes *in vivo*, nem potencial carcinogénico no rato (46).

### 3. Objetivo do estudo

O objetivo deste trabalho é o estudo da permeação vaginal de Clotrimazol pela técnica de Ussing Chamber e a sua discussão com dados farmacocinéticos da literatura, utilizando o modelo suíno *ex vivo*.

De modo a atingir o objetivo delineado, definiram-se alguns pontos a desenvolver:

1. Testar vários cortes de tecido vaginal suíno, no sentido de otimizar a técnica de corte com um dermatomo manual, e posterior análise histológica;
2. Avaliar a técnica de medição de parâmetros elétricos através de um voltímetro:
  - a. Estudar a variação da resistência transepitelial do tecido vaginal sem fármaco (apenas em meio tampão);
  - b. Testar valores de resistência transepitelial de tecido fresco vs. tecido congelado;
  - c. Testar a variabilidade intra- e interindividual do tecido suíno através de medições de resistência transepitelial;
3. Estudar e comparar a permeação do fármaco em dois meios distintos: HBSS e Ringer;
4. Dosear por HPLC a % de CT que permeou o tecido vaginal da câmara dadora para a recetora.

Os pontos 1 e 2 dos objetivos foram realizados em colaboração com outro estudo a decorrer em simultâneo na Faculdade de Ciências da Saúde intitulado “Estudo da permeação vaginal de Clindamicina pelo método de Ussing Chambers”.

### 4. Material e Métodos

#### 4.1. Matérias-primas e reagentes

As soluções salinas de Hanks (Hank's Balanced Salt Solution - HBSS) e de Ringer-Krebs (KBR) foram preparadas de acordo com as informações do produto disponibilizadas pela SIGMA®. Para a preparação de HBSS utilizou-se 0.4 g de cloreto de potássio (KCl), 0.06g de fosfato de potássio monobásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), 8g de cloreto de sódio (NaCl), 1 g de D-glucose, 0.04788 g de fosfato de sódio dibásico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) e 0.35 g de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>). Todos os reagentes, exceto o fosfato de potássio monobásico (Riedel-de-Haën ®) e a D-

glucose (Sigma®), são da Panreac®. Esta solução foi preparada a 2 pH's diferentes - pH 7.4 e pH 4.2 por ajuste com soluções de HCl 1M e NaOH 1M.

Para a preparação da solução tampão de KBR utilizou-se 1.8 g de D-glucose (Sigma®), 0.0468 g de cloreto de magnésio anidro (MgCl<sub>2</sub>), 0.34 g de cloreto e potássio (KCl), 7.0 g de cloreto de sódio (NaCl), 0.1 g de fosfato de sódio dibásico (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) e 0.18 g de fosfato de sódio monobásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>). Estes compostos foram adquiridos à Merck KGaA e Panreac®. Esta solução foi ajustada ao pH 4.2 com soluções de HCl 1M e NaOH 1M. O Clotrimazol em pó utilizado foi fornecido pela Fluka®, o Propilenoglicol e o Polissorbato 80 pela Farma-Quimica Sur.

#### 4.1.1. Preparação das soluções de Clotrimazol

Para garantir que as condições *in vitro* mimetizem as condições *in vivo*, é essencial ter em conta várias informações que definem a preparação das soluções. Para a preparação da solução-mãe de CT foi tido em conta que as formulações comerciais de creme vaginal têm uma concentração de 10 mg/g e nesse sentido preparou-se uma solução mãe de CT com concentração de 10 mg/mL em propilenoglicol, uma vez que o CT tem uma solubilidade aquosa extremamente baixa. A utilização de propilenoglicol como solvente do CT em estudos de permeação baseou-se no estudo com a referência (47).

A partir da solução-mãe foi preparada a solução de fármaco a testar na Ussing Chamber.

Para tal, considerou-se a quantidade de CT em cada aplicação do creme vaginal (5 g creme - 50 mg de CT), a área de tecido exposto na câmara (0,64 cm<sup>2</sup>), o volume de solução de CT que se coloca na câmara Ussing, o fluido vaginal a cada momento (0,75 mL) e a área da superfície vaginal (60 cm<sup>2</sup>). Uma vez que os dados da literatura referentes à área de superfície da vagina são muito díspares, foi calculada a área do cilindro oco (não fechado no topo e na base) considerando que a parede anterior mede 7.5 cm e a posterior 9 cm, o comprimento de 8 cm e o diâmetro da vagina de 24 mm. O valor determinado encontra-se no intervalo referido na literatura (9).

Assim, quando aplicado na superfície total da vagina, *in vivo*, há 50 mg de CT em 0,75 mL de fluido vaginal para 60 cm<sup>2</sup>. De igual forma, *in vitro* é necessário fazer corresponder essa concentração a uma área de 0,64 cm<sup>2</sup> e ao volume da câmara Ussing (6 mL). A concentração de fármaco necessária na câmara de Ussing é de aproximadamente 0,7 mg/mL.

A correlação entre volumes, dose e área de superfície é necessária para garantir que se mimetizem as condições *in vivo*.

Para a realização deste estudo de permeação foi ainda necessário considerar se a concentração de 0,7 mg/mL preconizada garantia as condições sink. De facto, uma vez que o CT é um fármaco pouco solúvel em água poder correr-se o risco de o meio recetor ficar rapidamente saturado de fármaco influenciando, deste modo, a permeação através do tecido.

A solução de CT foi previamente preparada nos dois meios - HBSS e KBR - de forma a obter uma concentração final na Ussing Chamber de 0,7 mg/mL. As condições sink foram mantidas por comparação com o artigo com a referência (47), utilizando o propilenoglicol para garantir a solubilidade do CT em ambos os meios. Além disso, por ter fraca solubilidade aquosa, foi necessário aditivar o meio das câmaras com Polissorbato 80 (utilizado nas formulações comerciais) a 2% para assegurar a solubilidade completa do fármaco nas soluções tampão.

## 4.2. Equipamento

O equipamento Ussing Chambers (Figura 8), fornecido pela Warner Instruments®, é constituído por seis câmaras verticais de difusão. Cada câmara é constituída por duas semi-câmaras (figura 9) - a recetora e a dadora - cada uma com um compartimento; contém duas cânulas que permitem retirar amostras (uma em cada semi-câmara) e quatro cânulas que permitem a introdução de elétrodos. Para além disso contém 2 orifícios que permitem a introdução de tubos de ar, permitindo oxigenação do sistema. Neste trabalho foi utilizada para o efeito uma bomba de ar, e estão incorporadas num sistema de aquecimento através de um banho termostatzado a 37°C. Cada câmara tem uma área de exposição de 0,64 cm<sup>2</sup>.



Figura 8 - - Equipamento de Ussing Chamber Warner Instruments®



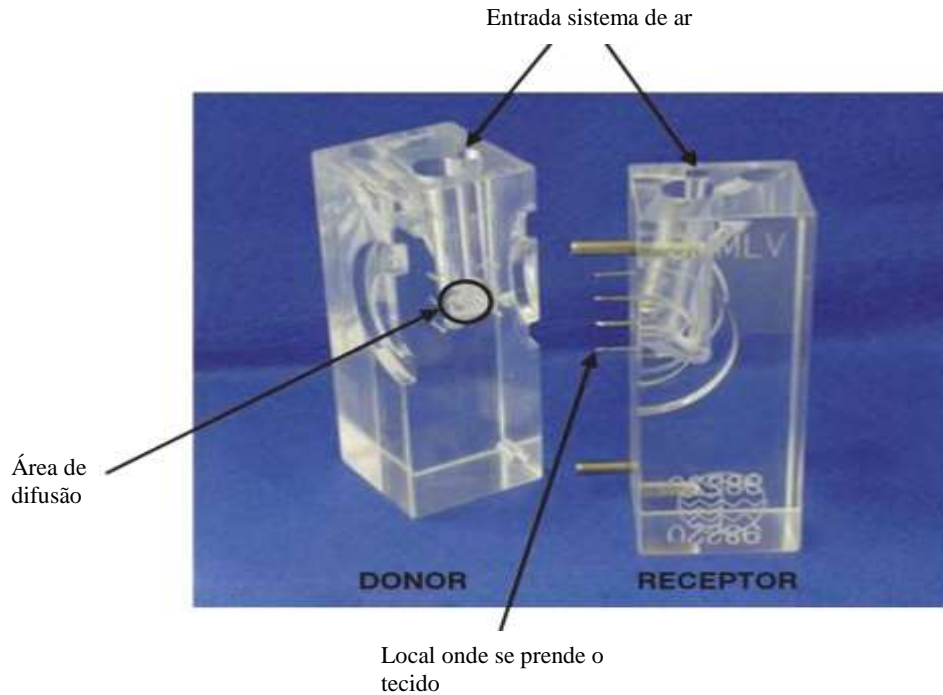


Figura 9 - Semi- câmaras dadora (DONOR) e recetora (RECEPTOR). Adaptado da referência (48).

### 4.3. Preparação do tecido vaginal

As vaginas de suíno, com aproximadamente 6 meses de idade, foram cedidas por um matadouro local (Oviger, Alcains, Castelo Branco) no máximo duas horas após o seu abate. Foram transportadas no frio e preparadas imediatamente após a sua recolha. Depois de removida a vagina, esta foi imersa em tampão HBSS a pH 7,4 e congelada a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Tendo em conta o estudo realizado por J. Nicolazzo *et al*, que estudou o efeito do armazenamento do tecido a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante mais de um mês, a congelação não afeta o fluxo ou a quantidade que permeia a membrana epitelial, assim como não prejudica a integridade do tecido (26).

Aquando da realização das experiências, o tecido vaginal foi descongelado em HBSS a pH 7.4, num banho a  $37^{\circ}\text{C}$ .

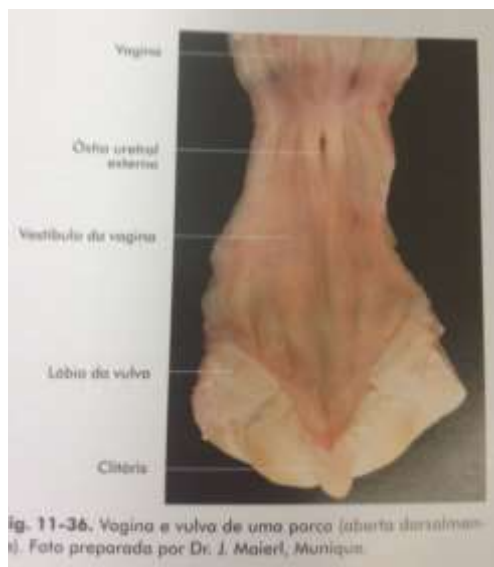


Figura 10 - Vagina suína. (a) Retirado da referência (49); (b) fotografia vagina suína durante o trabalho experimental.

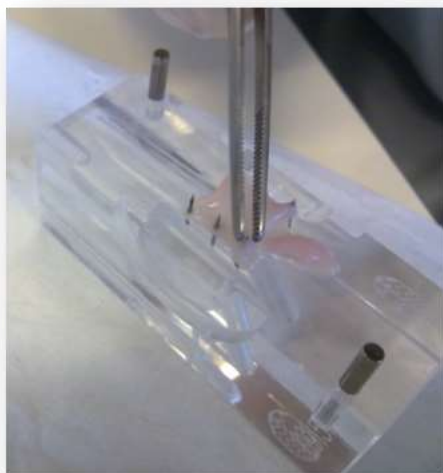
#### 4.3.1. Corte do tecido vaginal com dermatômetro manual

Para realizar os cortes do epitélio vaginal, foi utilizado um dermatômetro manual cedido pelo Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB) equipado com lâminas apropriadas (referência BA718R, AESCULAP B.Braun.®). A técnica de corte e isolamento do tecido foi otimizada pela realização e cortes de diferentes espessuras e verificação da sua aplicabilidade nas câmaras Ussing.

#### 4.4. Procedimento experimental

O procedimento experimental baseou-se nos seguintes passos:

1. Após descongelamento e corte do tecido, este foi colocado na semi-câmara como indica a figura 11 (a). A camada epitelial do tecido ficou voltada para a semi-câmara dadora (figura 11 (b)). De cada tecido vaginal utilizado, retirou-se uma amostra para ser analisada histologicamente (de modo a comprovar a integridade do tecido antes da experiência);



(a)



(b)

Figura 11- Colocação das amostras de tecido vaginal na semi-câmara (a) e visualização do tecido colocado (b)

2. As semi-câmaras foram fechadas com ajuda do anel de retenção;
3. Selecionaram-se 2 câmaras para cada condição de ensaio (HBSS ou KBR), e uma câmara-branca para cada meio;
4. Adicionaram-se 6 mL da solução tampão a testar (HBSS ou KBR) a cada compartimento e fecharam-se as câmaras com as tampas;
5. Colocou-se o sistema de oxigenação, regulando-o a uma velocidade constante e similar em todas as câmaras, e colocaram-se os eléctrodos;
6. Deixou-se estabilizar durante 30 minutos;
7. Retirou-se 1 mL de meio do compartimento dador, substituindo-o de imediato por 1 mL da solução de fármaco aquecido previamente a 37°C, de modo a obter a concentração desejada na câmara;
8. De 1h em 1h:
  - a. Realizaram-se medições dos parâmetros eléctricos - resistência transepitelial e voltagem;
  - b. Retiraram-se alíquotas de 200 µL para *ependorfs* e substituíram-se por meio aquecido a 37°C;
9. As experiências foram continuadas durante 3 horas ou 8 horas e as alíquotas recolhidas foram congeladas a -20°C até análise por HPLC;

Nota: Durante as experiências com CT foi necessário utilizar pequenas porções de simeticone no local de encaixe das tampas com as semi-câmaras, para evitar a formação de espuma desencadeada pelo sistema de ar que provocaria perda de líquido das câmaras.

#### 4.5. Avaliação da integridade do tecido vaginal

Em cada experiência foi recolhida uma amostra de tecido, fixadas com formaldeído a 10%, tamponado, para ser tratada histologicamente no sentido de avaliar a integridade do epitélio. As amostras, após fixação com formaldeído a 10%, tamponado, foram desidratadas em soluções de etanol em concentração crescente (70%, 95% e 99.9%), etanol 99.9% e xilol (em partes iguais) e diafanizadas em xilol. Posteriormente foram impregnadas em parafina, seguindo-se a sua inclusão, também em parafina.

Os blocos de parafina resultantes foram cortados em micrótomo, com uma espessura de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  e colocados em lâmina. De seguida foram corados com a coloração de rotina de Hematoxilina-eosina, e montados com meio de montagem sintético, por forma a obter preparações definitivas.

Finalmente foram analisadas no microscópio eletrónico *Axiolmager A1* da marca Zeiss, com a uma ampliação x100.

#### 4.6. Método de doseamento do Clotrimazol

A quantificação das alíquotas recolhidas ao longo do tempo foi realizada por Cromatografia de Alta Eficiência (HPLC). Foram testadas várias condições descritas por Darji e Patel e por Schmook *et al* (47,50), sem isolamento de pico. Finalmente a técnica foi realizada com êxito perante as condições que se seguem: utilizou-se como fase reversa uma coluna LiChroCART® 125-4 LiChrospher® 100 RP-18 (5  $\mu\text{m}$ ) em modo isocrático e como fase móvel uma solução de Metanol/Água numa proporção de 80:20; o volume de injeção de 50  $\mu\text{L}$  loop e manteve-se o fluxo a 0.8 mL/min. A identificação do Clotrimazol foi feita por deteção ultravioleta aos 210 nm e um tempo de retenção de 5-7 minutos. A correlação obtida foi de 0,9993.

A partir da reta de calibração determinada, foram calculados os valores das concentrações, valores estes que foram corrigidos tendo em conta a diluição efetuada, para se obterem as concentrações cumulativas.

#### 4.7. Medição dos parâmetros elétricos

Para a medição dos parâmetros eletrofisiológicos - resistência e voltagem transepitelial - foi utilizado um multímetro digital (*Electraline* ®) que, por ligação aos elétrodos implantados nas cânulas das câmaras mais próximas do tecido, transmitiu informação ao longo do tempo das experiências (figura 12) Assim, a primeira medição foi realizada após os 30 minutos de estabilização do tecido, imediatamente antes de colocar o fármaco nas semi-câmaras

dadoras, e partir desse tempo, fizeram-se medições com periodicidade de 1 hora imediatamente antes da recolha da alíquota da semi-câmara recetora.

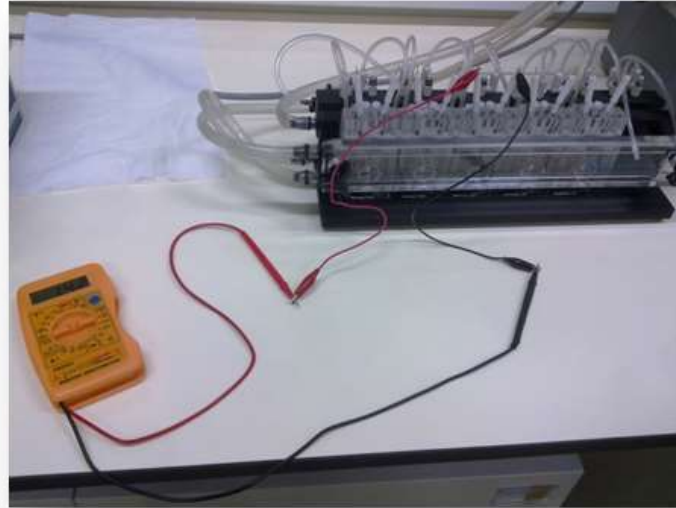


Figura 12 - Medição dos parâmetros elétricos com multímetro

## 5. Resultados e discussão

### 5.1. Otimização da técnica de preparação do tecido para estudos de permeação

Com o objetivo de otimizar a técnica de corte do epitélio vaginal, foram realizados vários cortes de diferente espessura por ajuste das condições definidas no dermatômetro, encontrando-se uma espessura mínima de corte, de forma a retirar o mínimo de tecido conetivo possível, para além de garantir a uniformização das amostras das várias experiências. O dermatômetro apresenta várias marcas de forma a ajustar a espessura de corte pretendida. A figura 13 (a) exemplifica um corte com o dermatômetro manual, que visivelmente não foi adequado para realizar as experiências, já que a espessura do tecido facilmente rasgaria durante a colocação nas câmaras. Este corte correspondia a uma marca do dermatômetro demonstrada na figura 13 (b).

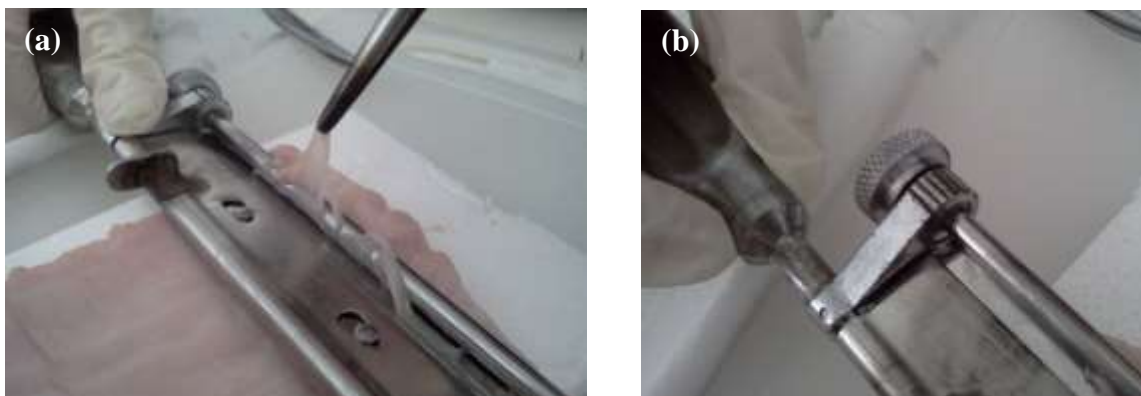


Figura 13 (a) - Corte com dermatômetro com espessura nº 4 do dermatômetro (b)

Foram testadas diferentes espessuras de tecido e avaliada a sua exequibilidade para montagem nas câmaras Ussing mantendo a integridade do tecido. Após várias tentativas, definiu-se que a espessura nº 6 seria a mais adequada. A figura 14 demonstra o corte com o dermatômetro na marca nº 6.



Figura 14 - Corte com dermatômetro manual do tecido vaginal na marca nº 6

Após o corte da amostra necessária a colocar na câmara de Ussing, é necessário isolar o tecido a fim de colocar na câmara imerso no meio com a maior brevidade. A figura 15 exemplifica a técnica de isolamento do tecido após o corte com o dermatômetro manual.



Figura 15 - Técnica de isolamento tecido vaginal.

Após a realização dos cortes com várias espessuras em tecido fresco e tecido congelado, as amostras foram fixadas em formol a 10% e posteriormente analisadas histologicamente, no sentido de verificar diferenças na quantidade de camadas de tecido cortadas em cada valor de espessura (marcado no dermatômetro). Durante o corte de tecido fresco, verificou-se elevada resistência do tecido ao corte, o que dificultou o isolamento de tecido para realização de testes. Este aspecto não foi demonstrado durante o corte de tecido congelado. Esta limitação deve-se provavelmente à presença de fibras elásticas lisas existentes na camada muscular do epitélio vaginal, que durante o processo de congelamento/descongelamento acabam por perder alguma elasticidade. Esta dificuldade limitou a realização de experiências com tecido fresco nas mesmas condições do tecido congelado.

No entanto, de acordo com imagens histológicas de tecido fresco e congelado não se verificam, a olho nu, diferenças na integridade do epitélio.



(a)



(b)

Figura 11 - Imagens histológicas de tecido vaginal congelado (x100) (a) e tecido vaginal fresco (b) (x100)

A otimização da técnica de corte do tecido vaginal com o dermatômetro manual permitiu-nos garantir, com o maior rigor possível, a uniformidade da espessura das amostras de tecido em todas as experiências.

## 5.2. Avaliação Histológica da Integridade do Tecido

As figuras seguintes referem-se a imagens histológicas do tecido vaginal antes (figura 12) e após (figura 13) o ensaio com fármaco, provenientes do mesmo tecido. A comparação destas figuras permite verificar que não a inexistência de qualquer alteração do tecido. Por comparação com o mesmo tecido vaginal após ensaio sem fármaco, também não se verifica a existência de qualquer alteração no tecido, indicativo da perda de integridade após a experiência com e sem adição de fármaco.

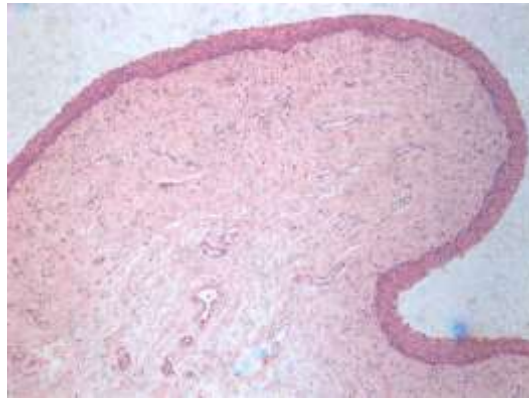


Figura 12 - Imagem histológica do tecido antes do ensaio (x100)

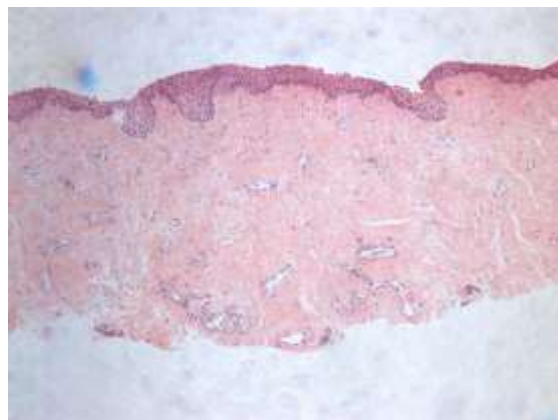


Figura 13 - Imagem Histológica do tecido vaginal após o ensaio com fármaco (x100)



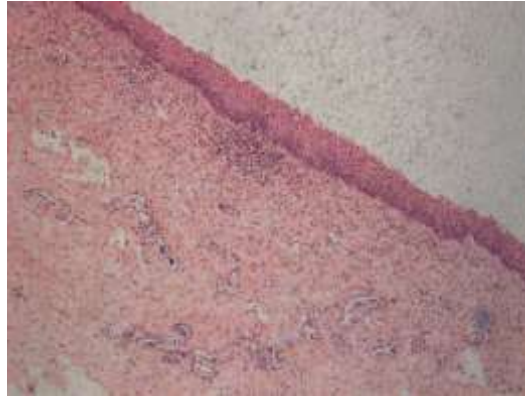


Figura 14 - Imagem histológica de tecido vaginal após ensaio sem fármaco (x100)

### 5.3. Estudo da permeação do Clotrimazol nos meios HBSS e Ringer

O estudo da permeação do Clotrimazol através de tecido vaginal suíno foi realizado a pH 4,2 por ser o pH vaginal normal e corresponder igualmente ao pH na presença de uma CVV.

Os estudos publicados com tecido vaginal usam preferencialmente Ringer como meio de dissolução enquanto outros usam HBSS ou outras soluções salinas. A variação dos meios permite ter um fator de comparação de valores com outros artigos que utilizam Ringer como meio na técnica de Ussing Chamber, como Schmook *et al* ou J. Nicolazzo *et al* (47)(26).

Foram realizadas experiências a dois tempos diferentes, de 3 e de 8 horas de duração. De acordo com J. Nicolazzo *et al* (26) os estudos de permeabilidade devem ser realizados por períodos de tempo não superiores a 4 horas, tempo ao qual o tecido se mantém em boas condições, apesar de se manter viável por 12 horas. A experiência de 8 horas tem como principal objetivo mimetizar as condições *in vivo* uma vez que a aplicação vaginal de CT no tratamento da CVV é geralmente realizada à noite, atuando durante pelo menos 8 horas.

A partir dos valores resultantes da quantificação por HPLC, foi possível construir uma reta de calibração, e partir daí a possibilidade de calcular as concentrações corrigidas e a percentagem de permeação de CT ao longo do tempo.

Os dados resultantes do doseamento do CT na câmara recetora por HPLC foram tratados de modo a serem apresentados sob a forma de curva de permeação (% de concentração permeada versus tempo).

### 5.3.1. Estudo de permeação de 3 horas

Os estudos de 3 horas de permeação do Clotrimazol realizados em meio HBSS e meio Ringer estão resumidos na figura 16. Dentro de cada estudo, o tecido vaginal foi o mesmo, eliminando desta forma a variabilidade interindividual.

Tabela 7 - Média da % de permeação de CT em meio HBSS e meio Ringer ao longo de 3 horas: valores referentes a 2 experiências cada uma com duplicados de câmaras (n= 4)

	Média da % permeação de CT em HBSS	Média da % permeação de CT em Ringer
1h	0,416994	0,445109
2h	0,530652	0,531158
3h	1,788167	3,641905

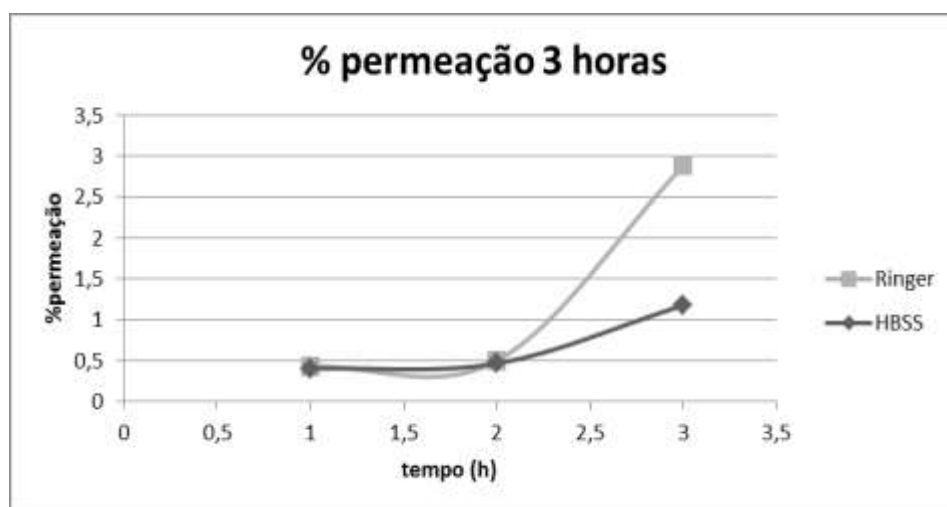


Figura 15 - Percentagem média de permeação do CT em meio Ringer e HBSS ao longo de 3 horas.

A análise dos resultados obtidos após os estudos de 3 horas revela que no meio de Ringer há um aumento da percentagem de permeação de Clotrimazol ao longo do tempo, atingindo aproximadamente os 3,6% de permeação às 3 horas de experiência. Em meio HBSS a percentagem de permeação é menor, já que às 3 horas de experiência, apenas  $1,17 \pm 0,87\%$  de Clotrimazol permeou o epitélio.

### 5.3.2. Estudo permeação de 8 horas

Os resultados de permeação obtidos das experiências de 8 horas em meio HBSS estão traduzidos na figura 17:



Figura 16 - Média da % de permeação de CT em meio HBSS ao longo de 8 horas: valores referentes a 2 experiências cada uma com duplicados de câmaras (n= 4)

A análise dos resultados obtidos revela um pequeno aumento da percentagem de permeação e CT ao longo do tempo em meio HBSS, atingindo um percentagem de  $1,5 \pm 0,21$  % de permeação do CT através do tecido vaginal.

De acordo com a literatura e os dados farmacocinéticos do Clotrimazol seria expectável encontrar uma percentagem de permeação entre 3-10%. Isto não se verifica no meio de HBSS no final das 8 horas. Contrariamente, no meio Ringer, no fim das 3 horas de experiência encontram-se valores na ordem dos 3,6%.

Esta diferença de comportamento da permeação de Clotrimazol nos distintos meios não seria expectável, uma vez que ambos os meios são tampões isotónicos. Por isso, espera-se que tenham valores semelhantes de força iónica e, conseqüentemente, não interfiram na solubilidade do Clotrimazol.

Uma vez que o CT é um fármaco pouco solúvel em água poderá levantar-se a hipótese de ocorrer baixa homogeneidade no compartimento recetor da câmara que condicione a representatividade das alíquotas retiradas. Por outro lado, os valores mais baixos observados para o HBSS poderão eventualmente dever-se a reação entre o CT e algum sal do meio que provocaria a sua precipitação e, como tal condicionaria a permeação do fármaco. Visualmente não foi detetada qualquer precipitação nas câmaras. O esclarecimento das diferenças observadas entre os dois tampões deveria ser realizado por estudo da solubilidade do fármaco em cada um dos meios. Adicionalmente a completa validação do método de HPLC

utilizado permitiria verificar se podem estar a ser doseados, como interferentes, quaisquer tipos de produtos de degradação do CT no Ringer que não ocorrem no HBSS.

No entanto, a limitação de tempo e disponibilidade não o permitiu o esclarecimento deste ponto.

### **Coefficiente de Permeabilidade Aparente ( $P_{app}$ )**

Para além das percentagens de permeação, foram calculados também os valores de permeabilidade aparente ( $P_{app}$ ) através da fórmula,

$$P(app) = \frac{Q}{A \times C \times t} \quad (1)$$

Onde  $P_{app}$  é o coeficiente de permeabilidade aparente, medido em cm/s,  $Q$  ( $\mu\text{g}$ ) é a quantidade de fármaco que permeou o tecido ao fim do tempo de incubação,  $C$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) é a concentração inicial de fármaco na câmara dadora (700  $\mu\text{g/mL}$ ),  $A$  ( $\text{cm}^2$ ) é a área de difusão da Ussing chamber (0,64  $\text{cm}^2$ ) e  $t$  (s) é o tempo total da experiência.

Os resultados apresentados na tabela 8 são os valores da  $P_{app}$  calculados para o meio de Ringer a 3 horas, e para o meio de HBSS às 3 e às 8 horas. Foram realizadas 2 experiências para cada condição, cada uma considerada duplicado (n=4).

Tabela 8 - Permeabilidade aparente ( $P_{app}$ ) de CT em meios e tempos diferentes;

Experiência (meio-tempo)	$P_{app}$ cm/s
HBSS - 8h	$4,97 \times 10^{-6}$
Ringer - 3h	$3,16 \times 10^{-5}$
HBSS - 3h	$1,55 \times 10^{-5}$

Por análise da tabela 9, é possível verificar que os valores de  $P_{app}$  são maiores para o meio de Ringer do que para o meio de HBSS, em concordância com os gráficos de percentagem de permeação apresentados anteriormente.

Para o meio de HBSS, verifica-se a menor  $P_{app}$ , de acordo com o verificado nos pontos anteriores.

#### 5.4. Doseamento do Clotrimazol

Como referido anteriormente, foram realizadas várias condições no método de HPLC para o doseamento do CT. Começou-se por testar o método de HPLC descrito por Darji e Patel (50) que desenvolveram e validaram um método de HPLC para dosear simultaneamente clindamicina, clotrimazol e tinidazol a partir de formulações farmacêuticas, não se conseguindo obter qualquer pico. Seguidamente testou-se o método Tampão fosfato: Metanol a 40:60, que também não funcionou pois o pico não teve uma definição suficiente para o doseamento. Posteriormente foram testadas as condições do estudo de Schmook *et al.* (47). No entanto, não se conseguiu obter uma correlação aceitável dos padrões.

Por fim, inferiu-se o método de doseamento que consta no artigo com a referência (51) citado anteriormente, a partir do qual foi possível a construção de uma reta de calibração e a determinação das concentrações de CT.

Contudo, a limitação de tempo e de disponibilidade para a realização desta tarefa não permitiu validar o método de HPLC utilizado, processo este que se considera fundamental para garantir que não existem interferentes no doseamento. Seria importante avaliar a deteção do HPLC nos dois meios utilizados bem como a possibilidade de serem detetados produtos de degradação do CT.

### 6. Estudo dos parâmetros elétricos

A resistência elétrica transepitelial (TEER) é um parâmetro geralmente utilizado para caracterizar a integridade membranar em estudos de permeabilidade (52), garantindo a integridade do tecido *ex vivo*, e o método de Ussing Chamber tem a vantagem de permitir fazer as determinações ao longo dos estudos.

Em estudos anteriores, no sentido de desenvolver um modelo *ex vivo* de permeação pelo mesmo método que o presente estudo (53), verificou-se que os valores de TEER para o tecido vaginal suíno exibiam um padrão de oscilação muito elevado, levantando-se a hipótese dos seus valores de medição se encontrarem fora dos limites detetáveis pelo aparelho quando não é introduzido um pulso de corrente o sistema Ussing Chamber (modo open, com medição dos parâmetros quando não se intervém no sistema). Neste sentido, foi proposta a hipótese de realizar medições externas com recurso a um multímetro. Assim, os valores de TEER obtidos rondaram os 9K $\Omega$ .

Em virtude do estudo mencionado, decidiu-se utilizar um multímetro digital (Electraline®) para as medições de resistência efetuadas ao longo deste estudo. Foram identificados alguns aspetos:

- A gama de valores obtidos para tecido vaginal fresco é da ordem dos 7 - 19K $\Omega$  e para o tecido vaginal congelado na ordem dos 6 - 27K $\Omega$ ;
- No mesmo tecido vaginal, os valores de TEER de epitélio retirado de um local mais próximo do cérvix são inferiores aos valores obtidos de epitélio retirado mais próximo do vestíbulo, podendo este facto justificar a variação dos valores encontrados para o mesmo tecido vaginal.

No entanto, devido à grande oscilação de valores observados, levantou-se a hipótese de que a medição externa de parâmetros elétricos não é suficientemente sensível. Para ultrapassar este problema seria necessário equipar o aparelho com um dispositivo específico para o efeito e apenas testando esse dispositivo seria possível validar os resultados obtidos.

O tratamento dos dados de TEER obtidos no decorrer das experiências permitiu resumir a informação nas figuras 22 e 23. É possível verificar a variação de TEER ao longo de 8 e de 3 horas, fazendo a comparação entre os valores de TEER das câmaras em contato com o fármaco com as câmaras brancas, ou seja, aquelas às quais não foi adicionado o fármaco CT, mantendo-se apenas com meio. Apesar de se verificar um ligeiro aumento ao longo do tempo em ambas as condições, a gama de valores mantém-se constantes.

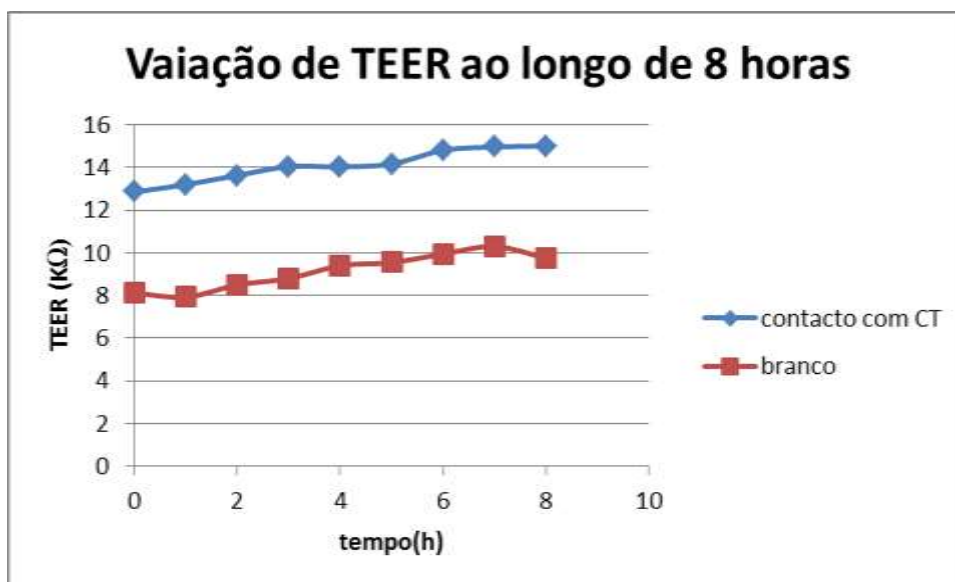


Figura 17 - Variação de TEER ao longo de 8 horas; média dos valores de TEER de 2 experiências de 8 horas com duplicados (n=8)

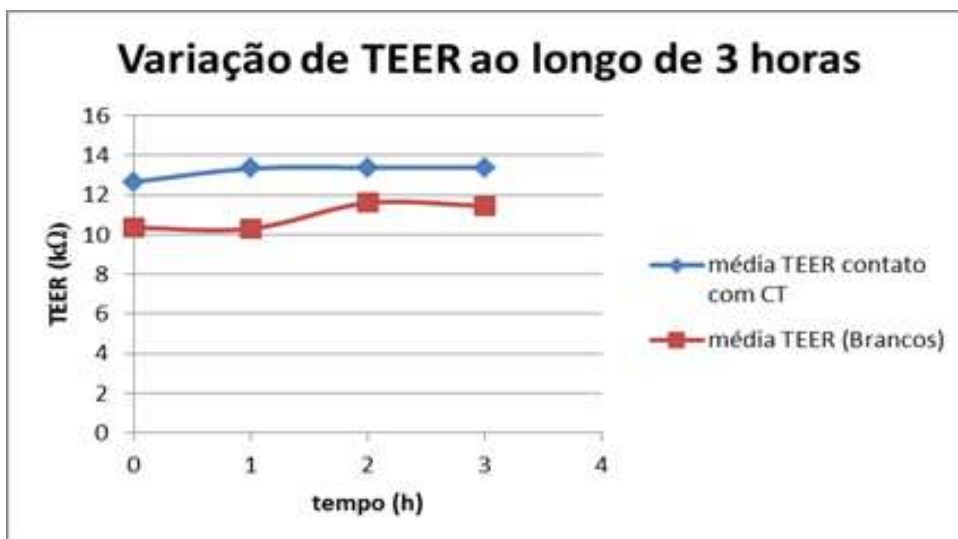


Figura 18 - Variação de TEER ao longo de 3 horas; média dos valores de TEER de 2 experiências de 3 horas com duplicados (n=8)

O aumento de resistência (TEER) nas condições de presença de fármaco observado em ambas as figuras, poderiam estar relacionadas com o próprio tecido exercer uma força resistente aquando da presença de uma diferença de voltagem, como também poderia dever-se ao facto das amostras de tecidos dos brancos terem sido retiradas de zonas diferentes do tecido vaginal, nas quais os valores de TEER são menores. No entanto a diferença de valores não se deve à adição de fármaco uma vez que ao tempo 0 os valores já são distintos.

Como perspectiva futura, seria importante fazer medições elétricas com tecido danificado, comparando com o mesmo tecido normal.

Conclui-se que, provavelmente o multímetro externo não tem sensibilidade suficiente para fazer esta determinação e que a integridade do tecido é atestada histologicamente.

## 7. Conclusão

Os resultados obtidos ao longo deste trabalho de investigação permitem concluir que a otimização do dermatômetro trouxe vantagem frente ao corte manual com tesoura e pinça, uma vez que além de garantir uma uniformização, também contribui para a manutenção da integridade do tecido, demonstrada neste estudo através de imagens histológicas. No entanto, apenas a integridade foi avaliada, sendo que para avaliar a viabilidade do tecido vaginal teriam de ser utilizadas outras técnicas.

O método de doseamento do Clotrimazol por HPLC deve ser validado no sentido de otimizar a técnica; a solubilidade do Clotrimazol nos diferentes meios deve ser testada e a detecção de Clotrimazol por HPLC nos diferentes meios deve ser igualmente otimizada.

Verificou-se que os valores de permeação do Clotrimazol são inferiores aos valores esperados uma vez que a absorção sistêmica está descrita entre 3 a 10%.

Conclui-se também que provavelmente o multímetro externo não tem sensibilidade suficiente para fazer as determinações elétricas pretendidas, não existindo valores de literatura que sustentem os valores obtidos.

O presente trabalho de investigação continua inacabado, necessitando de mais estudos de avaliação e otimização para desenvolver e melhorar o método de Ussing Chambers aplicado à investigação da permeação vaginal de fármacos.



## 8. Referências Bibliográficas

1. Neves J das. Vaginal drug delivery. ... Encyclopedia: Drug ... [Internet]. 2008 [cited 2013 Jun 5];811-81. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470571224.pse361/full>
2. Acartürk F. Mucoadhesive vaginal drug delivery systems. Recent patents on drug delivery & formulation [Internet]. 2009 Nov;3(3):193-205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21999572>
3. Squier C, Mantz M. Porcine vagina ex vivo as a model for studying permeability and pathogenesis in mucosa. Journal of ... [Internet]. 2008 [cited 2013 Apr 19];97(1):9-21. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.21077/full>
4. Freire de Oliveira C. Manual de ginecologia. Portugal P, editor.
5. Choudhury A, Das S, Kar M. A Review on Novelty and Potentiality of Vaginal Drug Delivery. International Journal of PharmTech ... [Internet]. 2011 [cited 2013 Jun 6];3(2):1033-44. Available from: [http://sphinxesai.com/vol3.no2/pharm/pharmpdf/PT=62\(1033-1044\)AJ11.pdf](http://sphinxesai.com/vol3.no2/pharm/pharmpdf/PT=62(1033-1044)AJ11.pdf)
6. Costin G-E, Raabe H a, Priston R, Evans E, Curren RD. Vaginal irritation models: the current status of available alternative and in vitro tests. Alternatives to laboratory animals: ATLA [Internet]. 2011 Sep;39(4):317-37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21942546>
7. Owen DH, Katz DF. A vaginal fluid simulant. Contraception [Internet]. 1999 Feb;59(2):91-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10361623>
8. Bechgaard E, J. Riis K, Jorgensen L. The development of an Ussing Chamber technique for isolated human vaginal mucosa, and the viability of the in vitro system. 1994. p. 237-42.
9. Das Neves J., Palmeira-de-Oliveira, R.; Palmeira-de-Oliveira, A.; Rodrigues F., Sarmiento B. Current Perspectives on Vaginal Drug Delivery. In: Wiley & Sons J, editor. in press;
10. Vidya Iyer, N Bendgude SP. Vaginal drug delivery - Express Pharma [Internet]. [cited 2013 Jun 8]. Available from: <http://pharma.financialexpress.com/20080715/research02.shtml>
11. Van der Bijl P, Van Eyk AD. Comparative in vitro permeability of human vaginal, small intestinal and colonic mucosa. International Journal of Pharmaceutics [Internet]. 2003 Aug [cited 2013 Apr 13];261(1-2):147-52. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517303002989>
12. Bijl P Der, Eyk A Van. Diffusion rates of vasopressin through human vaginal and buccal mucosa. European journal of ... [Internet]. 1998 [cited 2013 Apr 19];958-62. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.0909-8836.1998.eos106509.x/abstract>
13. Van Eyk AD, Van der Bijl P. Comparative permeability of various chemical markers through human vaginal and buccal mucosa as well as porcine buccal and mouth floor mucosa. Archives of oral biology [Internet]. 2004 May [cited 2013 Apr 13];49(5):387-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041486>
14. Clarke LL. A guide to Ussing chamber studies of mouse intestine. American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology [Internet]. 2009 Jun [cited 2012 Nov 16];296(6):G1151-66. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2697950&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Caon T. difusão ex vivo da câmara de Franz para estudos de permeabilidade e permeação de fármacos e adjuvantes farmacêuticos, através das mucosas bucal e esofágica. 2012 [cited 2013 Jun 6]; Available from: <http://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/93249>

16. Ussing WS, Chambers U. Guide to Ussing Chamber systems.
17. Ng S-F, Rouse JJ, Sanderson FD, Meidan V, Eccleston GM. Validation of a static Franz diffusion cell system for in vitro permeation studies. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2010 Sep [cited 2013 Jun 6];11(3):1432-41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2974154&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Siegel IA., Izutsu KT., Watson E. Mechanisms of non-electrolyte penetration across dog and rabbit oral mucosa in vitro. *Archives of oral biology*. 1981;26:357-61.
19. Bechgaard E, Jorgensen L, Gizurason S, Larsen R. The viability of isolated rabbit nasal mucosa in the Ussing Chamber, and the permeability of insulin across the membrane. *International journal of pharmaceuticals*. 1992;125-32.
20. Grass GM., Sweetana SA. Correlation of permeabilities for passively transported compounds in monkey and rabbit jejunum. *Pharm. Res.* 1989;6:307-15.
21. Levin RJ., Parker AJ. Human Vaginal (ectocervix) epithelium in vitro - a preparation for assessing the acute actions of spermicides and other agents: I. Nonoxynol-9 and propanolol. *Med. Sci. Res.* 1988;16:695-6.
22. Levin RJ., Parker AJ. Spermicide action on the vagina: effects of a new, non-surfactant spermicide (RS37367) on rat vaginal electrogenic ion transfer and permeability in vitro. *Med. Sci. Res.* 1987;15(1045-1046).
23. Bijl P Van Der, Eyk AD Van, Thompson IOC. Permeation of 17 mucosa -estradiol through human vaginal and buccal Permeability experiments and histology. 1998;
24. Van der Bijl P, Van Eyk a D, Thompson IO. Penetration of human vaginal and buccal mucosa by 4.4-kd and 12-kd fluorescein-isothiocyanate-labeled dextrans. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* [Internet]. 1998 Jun;85(6):686-91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9638702>
25. Van der Bijl P, Thompson IOC, Eyk AV. Effect of freezing on the permeability of human buccal and vaginal mucosa. *S Afr J Sci.* 1998;
26. Nicolazzo J a, Reed BL, Finnin BC. The effect of various in vitro conditions on the permeability characteristics of the buccal mucosa. *Journal of pharmaceutical sciences* [Internet]. 2003 Dec;92(12):2399-410. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14603485>
27. Boudry G. The Ussing chamber technique to evaluate alternatives to in-feed antibiotics for young pigs. *Animal Research* [Internet]. 2005 [cited 2013 Jun 8];54:219-30. Available from: [http://animres.edpsciences.org/index.php?option=com\\_article&access=standard&Itemid=129&url=/articles/animres/pdf/2005/03/z204093.pdf](http://animres.edpsciences.org/index.php?option=com_article&access=standard&Itemid=129&url=/articles/animres/pdf/2005/03/z204093.pdf)
28. Ussing Chamber Analysis of Murine Native Tissues and Polarized. 2007;(July):2-6.
29. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. *Rotinas em ginecologia*. 5.ed. ed. Artmed SA E, editor. 2006.
30. Pol B Van Der. Diagnosing vaginal infections: it's time to join the 21st century. *Current infectious disease reports* [Internet]. 2010 [cited 2013 Jun 5]; Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11908-010-0096-1>
31. White B, Creedon D. The vaginal microbiome in health and disease. *Trends in Endocrinology & ...* [Internet]. 2011 [cited 2013 Jun 6];22(10):389-93. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276011000919>
32. Pol B Van Der. Diagnosing vaginal infections: it's time to join the 21st century. *Current infectious disease reports* [Internet]. 2010 [cited 2013 Jun 5]; Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11908-010-0096-1>
33. Wächtler B, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* adhesion to and invasion and damage of vaginal epithelial cells: stage-specific inhibition by clotrimazole and bifonazole. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [Internet]. 2011 Sep [cited 2012 Dec 6];55(9):4436-9. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3165311&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Sekhavat L, Tabatabaai A, Tezerjani FZ. Oral fluconazole 150 mg single dose versus intra-vaginal clotrimazole treatment of acute vulvovaginal candidiasis. *Journal of infection and public health* [Internet]. King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences; 2011 Sep [cited 2012 Dec 6];4(4):195-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000847>
  35. Inez T, Svidzinski E. Candidíase vulvovaginal : fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. 2007;319-27.
  36. Mahmoudabadi AZ, Najafyan M, Moghimipour E, Alwanian M, Seifi Z. Lamisil versus clotrimazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Iranian journal of microbiology* [Internet]. 2013 Mar;5(1):86-90. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3577561&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  37. NCBI - PubChem [Internet]. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=2812>
  38. Bachhav YG, Patravale VB. Microemulsion-based vaginal gel of clotrimazole: formulation, in vitro evaluation, and stability studies. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2009 Jan [cited 2013 Jun 9];10(2):476-81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2690796&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  39. Brunton LL., Chabner BA., Knollmann BC. *As bases farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman.*
  40. Kassem A, Marzouk M. Preparation and in vitro evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) containing clotrimazole. *Drug discoveries & ...* [Internet]. 2010 [cited 2013 Apr 19];4(5):373-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22491242>
  41. Luis A, Claudino R, Granja CS, Paula CR, Silva RB, Chavasco JK. Determinação da Concentração Inibitória Mínima do Clotrimazol e da Terbinafina sobre isolados de *Candida albicans* oriundas da mucosa bucal de pacientes HIV positivos e HIV negativos Determination of Clotrimazole and Terbinafine Minimum Inhibitory Concentr. 2012;(Mic).
  42. Hashem FM, Shaker DS, Ghorab MK, Nasr M, Ismail A. Formulation, characterization, and clinical evaluation of microemulsion containing clotrimazole for topical delivery. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2011 Sep [cited 2013 Jun 6];12(3):879-86. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3167257&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  43. INFARMED. Infomed [Internet]. [cited 2013 Jun 17]. Available from: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
  44. Dhudashia KR, Patel A V, Patel CN. Simultaneous UV Spectrophotometric Estimation of Clotrimazole and Beclomethasone Dipropionate in  $\checkmark$  absorption Their Combined Dosage Forms by  $Q\checkmark$  Ratio , Dual Wavelength and First Order Derivative Method. 2012;2012(2):94-7.
  45. S. RW ;Patzschke† K; KU ;Stettendorf. *Pharmacokinetic Fundamentals of Vaginal Treatment with Clotrimazole.*
  46. S.A. BP. Resumo das características do medicamento Gino Canesten [Internet]. *Chemistry & ....* 2004 [cited 2013 Jun 9]. p. 2-7. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.200490137/abstract>
  47. Schmook FP, Meingassner JG, Billich a. Comparison of human skin or epidermis models with human and animal skin in in-vitro percutaneous absorption. *International journal*

- of pharmaceutics [Internet]. 2001 Mar 14;215(1-2):51-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250091>
48. Carsten E;, Kwang JK. Drug Absorption Studies: In Situ, in Vitro and in Silico Models. 2008.
  49. Erich Konig H;, Liebich H-G. Anatomia dos Animais Domésticos. 2 - Órgãos.
  50. Darji RB, Patel B. Development and validation of HPLC method for simultaneous estimation of clindamycin phosphate, clotrimazole and tinidazole in pharmaceutical dosage form. 2012;
  51. Elisabetta Espositoa, Ravana L, Contadob C, Costenaroa A, Drechslerc M, Rossid D, et al. Clotrimazole nanoparticle gel for mucosal administration [Internet]. [cited 2013 Jun 13]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493112004390>
  52. Blume L, Denker M. Temperature corrected transepithelial electrical resistance (TEER) measurement to quantify rapid changes in paracellular permeability. Die Pharmazie-An ... [Internet]. 2010 [cited 2013 Jun 6];(Adamson 1979):19-24. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/govi/pharmaz/2010/00000065/00000001/art00004>
  53. José P, Brás M. Utilização da benzidamina para desenvolver modelo ex vivo de permeação. 2012;
  54. Ussing Chamber Image [Internet]. [cited 2013 Jun 17]. Available from: <http://www.nature.com/nature/journal/v414/n6861/images/414330aa.0.jpg>

# Capítulo II - Estágio - Farmácia Comunitária

## Farmácia Costa, Viseu

### 1. Introdução

As funções assumidas pelo farmacêutico na sociedade portuguesa traduzem-se numa afirmação crescente que ultrapassa o seu papel enquanto técnico do medicamento. O aconselhamento sobre o uso racional dos fármacos e a monitorização dos utentes inscrevem-se na necessidade de encontrar formas mais coerentes de funcionamento do sistema de saúde em Portugal e no mundo (1).

*“A farmácia comunitária, dada a sua acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde. É um espaço que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade sempre com a maior qualidade. Na farmácia comunitária realizam-se atividades dirigidas para o medicamento e atividades dirigidas para o doente”* (2). Neste sentido, é indubitável que o farmacêutico representa o último elo de ligação entre o medicamento e o utente. Assim, é fundamental que o farmacêutico seja dotado de conhecimentos técnicos e científicos adequados para que possa promover a saúde e bem-estar do utente e da saúde pública.

Também a experiência de trabalho se revela um fator preponderante no exercício da atividade farmacêutica e desta forma, o estágio curricular em Farmácia Comunitária no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas ganha todo o sentido. A integração numa equipa de trabalho que me acompanhou e proporcionou todos os conhecimentos técnicos e práticos inerentes à atividade do farmacêutico comunitário, permitiu-me familiarizar com a dinâmica própria de uma Farmácia Comunitária, uma realidade até agora inexplorada.

### 2. Organização da farmácia

#### 2.1. Enquadramento legal das Farmácias de Oficina em Portugal

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.) é um organismo público central com jurisdição sobre todo o território nacional, que prossegue as atribuições do Ministério da Saúde, e que tem por missão regular e supervisionar os sectores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da

saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, de qualidade, eficazes e seguros (3).

Neste sentido, é importante evidenciar a seguinte legislação:

- O Decreto de Lei (DL) nº 307/2007, de 31 de Agosto, que aprova o regime jurídico das Farmácias de Oficina;
- A Portaria nº 1428/2007, de 2 de Novembro, que define a forma de cumprimento das obrigações legalmente previstas de comunicação entre as farmácias e o INFARMED, I.P;
- A Portaria nº 455/2010, de 30 de Junho que regula a dispensa de medicamentos ao público, em quantidade individualizada, nas farmácias de oficina ou de dispensa de medicamentos ao público, instaladas nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde;
- A Portaria nº 1430/2007 de 2 de Novembro e Lei nº 26/2011 de 16 de Junho, que são referentes ao licenciamento e à transferência das farmácias (4-7).

O licenciamento de uma nova farmácia é precedido de um concurso público que determina a atribuição do respetivo alvará, emitido pelo INFARMED. Esta atribuição é prevista pelo DL nº 307/2007 de 31 de Agosto, processo que é regulado consoante as regras de capitação e as necessidades dos utentes na acessibilidade ao medicamento. Segundo a legislação em vigor na atualidade, o título de proprietário de farmácia deixou de ser exclusivo para farmacêuticos, existindo uma liberalização a pessoas singulares e a sociedades comerciais. No sentido de equilibrar o livre acesso a este título e evitar uma distribuição desproporcional na sociedade, foi estabelecido um limite máximo de quatro alvarás por proprietário, seja pessoa singular ou sociedade comercial. Por sua vez, não podem deter ou exercer, a exploração ou a gestão de farmácias:

- Profissionais de saúde prescritores de medicamentos;
- Associações representantes das farmácias, das empresas de distribuição grossista de medicamentos, das empresas da indústria farmacêutica, ou dos respetivos trabalhadores;
- Empresas de distribuição grossista de medicamentos;
- Empresas da indústria farmacêutica;
- Empresas privadas prestadoras de cuidados de saúde;
- Subsistemas que participam o preço dos medicamentos.

Com este regime jurídico que pretende uniformizar as obrigações fiscais bem como garantir um maior controlo administrativo das farmácias, a direção técnica passa a poder ser distinta do proprietário da farmácia (4).

Por fim, é de salientar que as farmácias não podem ser vendidas, trespassadas ou arrendadas, nem a respetiva exploração pode ser cedida antes de terem decorrido cinco anos a contar do

dia da abertura, salvo em situações devidamente justificadas perante o INFARMED, I.P (3,4,7).

## 2.2. Localização e caracterização da Farmácia Costa

A Farmácia Costa (FC) localiza-se na Avenida Cidade de Aveiro, Lote 12, 3510-720 Viseu. Situada entre o centro da cidade e aldeias da periferia, tem uma grande diversidade de utentes, na sua maioria adultos acima dos 45 anos e idosos. Estes últimos, na sua maioria, têm uma fidelização à farmácia permitindo desta forma realizar seguimento farmacoterapêutico quando há perceção por parte da equipa farmacêutica de múltiplas patologias e/ou polipragmasia. No entanto, por abranger uma grande variedade de utentes é essencial que haja sempre uma postura profissional e disponível por parte de toda a equipa da farmácia no sentido de prestar cuidados de saúde de qualidade.

A FC está aberta ao público de segunda a sexta-feira das 8:30 às 21:00 horas e ao sábado das 8:30 às 19:00 horas, sem pausa para almoço. O concelho de Viseu tem dezanove farmácias havendo rotatividade no que diz respeito ao sistema de farmácias de serviço. Quando está de serviço, a FC tem as portas abertas até às 24 horas dispondo de dois farmacêuticos ou técnicos de farmácia a prestar atendimento. Posteriormente até às 9 horas do dia seguinte passa a ter atendimento apenas por um farmacêutico ou técnico de farmácia pelo postigo de atendimento noturno.

## 2.3. Organização do espaço físico e funcional da Farmácia Costa

Na farmácia comunitária realizam-se atividades dirigidas para o medicamento e para o doente. Neste sentido, para que o farmacêutico possa realizar as suas atividades, necessita de instalações, equipamentos e fontes de informação apropriadas, ou seja, necessita que a farmácia possua a estrutura adequada ao cumprimento das suas funções (2).

### 2.3.1. Espaço exterior

A FC tem uma fachada envidraçada ao nível da rua com portas automáticas por onde se faz o acesso principal dos doentes, garantindo assim a acessibilidade à farmácia de todos os potenciais utentes incluindo crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência.

Entre a porta da rua, que está sempre aberta durante o tempo de funcionamento da farmácia, e o espaço interior, há uma pequena antecâmara que dá acesso ao interior através de uma porta automática. Este espaço resguarda os doentes do contacto direto com o exterior enquanto se encontram na sala de espera e é o local onde está instalado o postigo de atendimento noturno. Também nesta antecâmara está sempre disponível a publicação mensal da revista “Farmácia Saúde”, bem como o contentor Valormed e a cedência gratuita de sacos de papel Valormed, incentivando a recolha de medicamentos fora de validade e a reciclagem de embalagens de medicamentos.

O aspeto exterior da farmácia é facilmente visível e identificável: tem um letreiro com a inscrição “FARMÁCIA COSTA” e com o símbolo “cruz verde” que está iluminado durante o tempo de funcionamento da farmácia com indicação das horas e da temperatura. Também no espaço exterior é visível a placa com o nome da farmácia e o nome da diretora técnica. Na porta está afixada informação sobre o horário de funcionamento da farmácia e sobre a(s) farmácia(s) de serviço permanente e respetiva localização. Ainda no exterior da FC, junto à montra, há um dispositivo que permite a aquisição de preservativos 24 horas por dia.

É na montra envidraçada que são elaboradas sempre que necessário montras profissionais com informação para os utentes de produtos ou de serviços prestados na farmácia.

### 2.3.2. Espaço interior

De acordo com as Boas Práticas para a Farmácia Comunitária, a FC dispõe de um espaço profissional com um ambiente calmo adequadamente iluminado e ventilado, criando condições que permitem uma comunicação ótima com os utentes (2). Ao entrar para o seu interior o utente tem informação sobre o nome do Diretor Técnico, sobre os serviços farmacêuticos prestados e sobre a existência de um livro de reclamações. Além disso, todos os profissionais da farmácia estão devidamente identificados com nome e título profissional.

No que respeita ao espaço funcional, as farmácias devem obedecer às exigências descritas no DL n.º 307/2007, de 31 de Agosto, segundo o qual as farmácias devem dispor de instalações adequadas a garantir a segurança, conservação e preparação dos medicamentos, bem como a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e do respetivo pessoal, propondo desta forma as seguintes divisões: sala de atendimento ao público, armazém, laboratório e instalações sanitárias (4). Estas divisões devem satisfazer as áreas mínimas definidas pelo INFARMED.

A FC divide-se em dois pisos sendo que no piso superior, situado ao nível da rua está organizado nas áreas seguintes: área de atendimento, área de receção de encomendas e armazenamento, escritório da direção técnica, um gabinete de atendimento e consulta, uma zona de recolhimento/quarto, uma área de repouso e refeição e instalações sanitárias. No piso inferior uma área de armazenamento e o laboratório.

A área de atendimento é devidamente ventilada, iluminada e climatizada (2) e é essencialmente constituída por:

- Quatro balcões de atendimento separados fisicamente de modo a permitir a privacidade do utente; cada um está equipado com um computador com leitor ótico e código de barras e uma impressora de verso de receita; Atrás dos balcões de atendimento estão expositores e gavetas onde se encontram os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), geralmente munidos de produtos adequados a cada estação do ano e



relacionados com situações comuns de aconselhamento: constipações, dores ligeiras, multivitamínicos, tosse, entre outros.

- Uma área de espera com local para sentar;
- Expositores com os mais variados produtos de cosmética, de higiene corporal, produtos de puericultura, produtos bucodentários, calçado ortopédico, material de penso, entre outros;
- Uma balança para a determinação do peso corporal, altura e Índice de Massa Corporal (IMC).

Quando surge a necessidade de um atendimento mais reservado, há uma sala de consulta farmacêutica, permitindo um diálogo privado e confidencial com o doente, sendo que é neste compartimento que também se prestam outros serviços como medições de vários parâmetros (glicose capilar, colesterol total e triglicéridos, ácido úrico, tensão arterial, entre outros), bem como se efetua a administração de injetáveis e consultas de nutrição.

O interior da farmácia contém câmaras de vigilância com gravação de imagem, além de ter um dispositivo de chamada urgente para uma entidade de segurança, especialmente importante em caso de suspeita ou durante a noite de serviço (2).

É por detrás da zona de atendimento que a farmácia Costa tem uma área específica onde se gerem todos os assuntos relacionados com as encomendas: criar, enviar aos fornecedores pedidos de encomendas, rececionar, conferir os produtos que são entregues diariamente por uma porta traseira da farmácia; é também nesta zona onde se regularizam as devoluções e notas de crédito. Nesta área existe uma bancada com um computador com leitor ótico de código de barras e uma impressora de etiquetas. Há também uma impressora, uma fotocopiadora, telefones e telemóveis.

Este espaço está compreendido na área de armazenamento, com condições de iluminação, temperatura e ventilação adequadas aos medicamentos e produtos que contêm (2). Assim, é nesta zona que se recebem, rececionam e conferem as encomendas e posteriormente se arrumam nos locais adequados, sempre por ordem alfabética. A FC tem cinco armários de gavetas deslizantes organizados da seguinte forma (figura 1):

Comprimidos e cápsulas (marca)	Comprimidos e cápsulas (genéricos)	Xaropes	Uso externo	Pomadas e cremes	Inaladores Gotas orais e auriculares	Carteiras
		Injetáveis	Ginecológicos		Colírios e pomadas oftálmicas	Compressas
		Protocolo diabetes	Ampolas Psicotrópicos			

Figura 1 - Esquema de arrumação dos MSRM

Existe ainda um frigorífico onde são armazenados os medicamentos que requerem conservação no frio.

Como se pode verificar pelo esquema, em respeito às normas de armazenamento dos medicamentos psicotrópicos encontram-se numa gaveta individualizada, organizados alfabeticamente. Existe ainda nesta área uma estante com medicamentos encomendados por utentes ou que a farmácia fica a dever ao utente aquando do atendimento (devidamente identificados e datados) e outra estante que contém medicamentos com data de validade curta para que durante o atendimento sejam rapidamente e mais facilmente identificáveis pelo farmacêutico ou técnico. O armazém no piso inferior da FC está equipado com estantes onde se encontram MSRM que não têm espaço no armário principal do piso superior ordenados por ordem alfabética. Também é no armazém que estão os medicamentos de uso veterinário, numa estante individualizada.

De acordo com legislação, a área laboratorial possui o material mínimo obrigatório e as matérias-primas inerentes à preparação dos manipulados preparados pela própria farmácia devidamente acondicionados no armário desta área. É aqui também que se fazem as preparações extemporâneas (xaropes) imediatamente antes de serem dispensadas ao utente.

A FC tem ainda outros compartimentos como o gabinete de repouso com uma maca que serve principalmente para o repouso durante a noite de serviço da farmácia; o escritório da direção técnica que é o local onde se reúne a faturação, já que é a partir de lá que se faz a gestão, administração e contabilidade da farmácia.

Por fim, a FC possui uma área com cacifos, uma copa com micro-ondas e uma pequena bancada, um lavatório e uma máquina de café que proporciona uma maior comodidade aos seus colaboradores.

### 2.3.3. Equipamentos gerais e específicos

Os equipamentos gerais e específicos são recursos físicos da Farmácia Comunitária imprescindíveis ao seu bom funcionamento. Assim, os elementos que devem estar presentes na farmácia são os seguintes:

- Elementos de identificação - carimbos e impressos com identificação do Diretor Técnico (DT), da farmácia e respetiva morada e contacto; rótulos para identificação dos manipulados;
- Equipamentos específicos: material de laboratório mínimo obrigatório (sistema de exaustão, local de lavagem de material com água corrente, alcoómetro, almofarizes de vidro e de porcelana, balança de precisão sensível ao miligrama com evidência de calibração anual, banho de água termostático, cápsulas de porcelana, copos de várias capacidades, espátulas metálicas e não metálicas, funis de vidro, matrizes de várias capacidades, papel de filtro, papel indicador de pH, pedra para a preparação de pomadas, pipetas e provetas graduadas de várias capacidades, termómetro e vidros de relógio (8);
- Equipamentos informáticos e de comunicação: fax, fotocopiadora e computadores com o sistema informático de gestão farmacêutica - Sifarma 2000 (2).

O Sifarma 2000 é o programa informático de gestão farmacêutica aplicado na FC. Este sistema desenvolvido pela empresa *Glintt* é uma ferramenta de extrema importância e constitui o melhor apoio para o Farmacêutico Comunitário no que diz respeito à gestão de produtos, de vendas e de faturação, sem descuidar a gestão de utentes, permitindo desenvolver seguimento clínico e farmacoterapêutico individual, em paridade com os serviços farmacêuticos prestados.

Desta forma, a gestão da farmácia assenta neste sistema informático que agiliza uma panóplia de funcionalidades entre as quais:

- A seleção e produtos e fornecedores;
- A preparação, envio e receção de encomendas;
- A gestão de *stock*<sup>1</sup> e prazos de validade;
- As devoluções e quebras de produtos;
- Dispensa de produtos (sem receita, com receita e respetivo organismo de comparticipação, com protocolo, em venda suspensa), de serviços farmacêuticos, devoluções e crédito - sempre com atualização de stock)

---

<sup>1</sup> Define-se como *stock* o conjunto de artigos armazenados à espera de posterior utilização, permitindo o seu fornecimento imediato aos utentes.

- Consulta de vendas e sua edição/anulação;
- Controlo do movimento de psicotrópicos e benzodiazepinas;
- Pesquisa por nome comercial, grupo homogéneo ou grupo genérico;
- Faturação aos diferentes organismos, fecho de faturação e gestão de lotes faturados;
- Emissão de documentos contabilísticos internos, entre outros.

Para além disso, esta aplicação presta auxílio ao farmacêutico no aconselhamento ao utente, já que permite uma consulta rápida dos diversos pontos técnico-científicos dos medicamentos (indicações, posologia, composição, contra-indicações, reações adversas, interações medicamentosas, entre outros) e permite fazer uma gestão de utentes com a possibilidade do seu registo integrando um acompanhamento farmacoterapêutico.

Durante o estágio não tive dificuldade em ambientar-me e trabalhar com o Sifarma 2000, já que é um programa bastante intuitivo e de fácil acesso, garantindo uma adequação total à prática da farmácia.

#### 2.4. Recursos Humanos e suas funções

As pessoas são o corpo e a alma das organizações, sobretudo numa atividade empresarial como a farmácia comunitária, onde a relação comercial está baseada num modelo de atendimento personalizado.

Desta forma, apesar das instalações físicas, dos equipamentos e dos recursos financeiros serem necessários a uma organização, os recursos humanos são de uma importância ímpar (9). O conjunto de colaboradores da farmácia é responsável pela qualidade dos serviços que prestam ao utente (sejam de esclarecimento, indicação, aconselhamento) e têm um impacto acrescido no sucesso da terapêutica farmacológica, já que são eles o último elo na cadeia de prescrição fazendo o elo entre utente-medicamento (10).

A equipa da farmácia Costa é constituída pela Diretora-Técnica (DT) e proprietária da farmácia, um Farmacêutico-Adjunto, duas Farmacêuticas, três Técnicos de farmácia e um Auxiliar de Higiene.

Ao DT compete, em especial:

- a) Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- b) Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- c) Promover o uso racional do medicamento;
- d) Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;

- e) Manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação;
- f) Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- g) Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- h) Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- i) Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- j) Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica (11).

O farmacêutico é o profissional de saúde que após a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas se inscreve na Ordem dos Farmacêuticos. É um profissional de saúde de formação avançada na manipulação de medicamentos, no processo de uso dos medicamentos e na avaliação dos seus efeitos (2).

De acordo com o código deontológico do farmacêutico, a sua principal responsabilidade é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. Também o aconselhamento sobre o uso racional dos medicamentos e a monitorização dos doentes fazem parte do leque de responsabilidades assumidas pelos farmacêuticos. A formação continuada é uma obrigação profissional para que se mantenha informado a nível científico, ético e legal, sendo que as atividades profissionais com relevância curricular devem ser registadas de modo que o *curriculum vitae* esteja permanentemente atualizado. No exercício da profissão deve também supervisionar, verificar e avaliar as tarefas delegadas no pessoal de apoio intervindo sempre que necessário (2).

Além disso, estão descritas algumas funções específicas e exclusivas dos farmacêuticos, tais como o contacto com outros profissionais de saúde, o controlo de psicotrópicos e estupefacientes, a cedência de medicamentos, o seguimento farmacoterapêutico, o contacto com os centros de informação dos medicamentos, a gestão da formação dos colaboradores e a gestão das reclamações (2).

Na FC, a DT desempenha as funções acima citadas, bem como é responsável pela faturação da farmácia, e trabalha em colaboração com o Farmacêutico-Adjunto. Para além das funções de atendimento e aconselhamento, o Farmacêutico-Adjunto desempenha as funções de gestão geral da farmácia: é responsável pelas compras, pela gestão de stocks, pela gestão de recursos humanos e pela formação da equipa.

Os Farmacêuticos desempenham plenamente as funções de farmacêutico (acima descritas), bem como a administração de injetáveis, e geração e envio de encomendas instantâneas, a

determinação dos parâmetros biológicos, o aconselhamento de dermofarmácia e cosmética e são responsáveis também pelo receituário da farmácia e pela gestão de psicotrópicos.

Os técnicos de farmácia, além das funções de atendimento e serviço de entrega ao domicílio de medicamentos, realizam determinações dos parâmetros biológicos, são responsáveis pela geração, envio e receção de encomendas, pela regularização de devolução e notas de crédito, pela gestão de stock e validades e pela gestão de produto.

Toda a equipa da FC tem formação contínua.

### **3. Informação e Documentação Científica**

O profissional da área da saúde, qualquer que seja a especialidade, deve estar em contínua formação e constante atualização de conhecimentos. A farmácia não é exceção e é impreterível que o farmacêutico tenha acesso a fontes de informação precisa e fidedigna.

Nos termos do DL n.º 307/2007, de 31 de Agosto, a FC dispõe nas suas instalações da Farmacopeia Portuguesa (FPVIII) e do Prontuário Terapêutico (11). Para além destes, há outros documentos na biblioteca da FC como o Índice Nacional Terapêutico, o Guia Nacional de Medicamentos, o Simpósio Terapêutico, o Código Deontológico e os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos, o Formulário Galénico Português (FGP) e as Boas Práticas da Farmácia (BPF). Estão também disponíveis publicações que são recebidas periodicamente como a revista da Ordem dos Farmacêuticos, o Boletim do Centro de Informação sobre Medicamentos (CEDIME) ou o Boletim Terapêutico do INFARMED, I.P.

Existem ainda algumas estruturas de apoio como o Centro de Informação de Medicamentos (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos ou o CEDIME, pertencente à Associação Nacional das Farmácias (ANF), que pode fornecer informação importante em tempo útil. Por último, há também o acesso a alguns sites que podem ter informação útil e credível se usados corretamente, como por exemplo o site do INFARMED.

## **4. Medicamentos e outros produtos de saúde**

### **4.1. Definição de conceitos**

De acordo com o Estatuto do Medicamento no DL n.º 176/2006, de 30 de Agosto são definidos os seguintes conceitos:

“**Medicamento**” é toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus

sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (12).

Assim, qualquer substância que não cumpra os requisitos citados, não é considerado um medicamento, sendo considerado um produto designado pela sua origem ou finalidade - produtos homeopáticos, produtos cosméticos, produtos de higiene corporal, produtos de uso veterinário, produtos fitoterápicos, entre outros.

“**Medicamento de referência**” consiste num medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos.

“**Medicamento genérico**” tem a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e indicação terapêutica que o medicamento original, de marca, que serviu de referência que apresentam a mesma segurança e eficácia do medicamento de referência, traduzida na demonstração de bioequivalência através de estudos de biodisponibilidade (12);

As **substâncias psicotrópicas e estupefacientes** são sujeitas a um controlo especial de forma a evitar o seu uso indevido, uma vez que atuam sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) e são responsáveis por tolerância e dependência psíquica e física (13). O DL nº 15/93, de 22 de Janeiro, faz a distinção entre psicotrópico e estupefacientes sendo que são consideradas substâncias estupefacientes aquelas mencionadas nas tabelas I-A e III, e são consideradas substâncias ou preparações psicotrópicas as compreendidas nas tabelas II-B, II-C e IV do DL nº 15/93, de 22 de janeiro (artigo 72º) (14).

“**Preparado oficial**” é qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia e oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço;

Por último, “**fórmula magistral**” é definido como qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado (12).

## 4.2. Sistemas de classificação

Os sistemas de classificação de medicamentos mais utilizados na Farmácia Comunitária são os seguintes:

- **Classificação Anatómico - Terapêutico - Químico (ATC)** é a classificação adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS); é um sistema prático e útil já que divide os fármacos em 14 grupos conforme o sistema sobre o qual atuam (trato alimentar e metabolismo, sangue e órgãos produtores de sangue, por exemplo) (15). É o sistema adotado pelo sistema informático Sifarma 2000.

- **Classificação farmacoterapêutica** - organiza os fármacos de acordo com a finalidade terapêutica. Foi aprovada com vista a uma primeira aproximação oficial em Portugal à classificação ATC da OMS. O índice terapêutico serve-se desta classificação: I- Medicamentos anti-infecciosos, II- Medicamentos do sistema nervoso cérebroespinal, III- Medicamentos do sistema nervoso vegetativo, IV- Medicamentos do aparelho cardiovascular, e assim sucessivamente (16).
- **Classificação por forma farmacêutica** - utilizada pela Farmacopeia Portuguesa, esta classificação organiza os fármacos de acordo com o estado final em que as substâncias ativas ou excipientes se apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias a fim de facilitar a sua administração e obter o efeito terapêutico desejado. Por exemplo bólus de libertação pulsátil, comprimidos, cápsulas, granulados, espumas medicamentosas, pós cutâneos, entre outros.

#### 4.3. Localização na farmácia

Os diferentes medicamentos e produtos de saúde estão localizados na FC de acordo com o esquema que se segue (figura 2):

Figura 2 - Esquema de localização de medicamentos e outros produtos de saúde

Piso -1: medicamentos de uso veterinário, MSRM e MNSRM excedentes.		
Armário de gavetas deslizantes de MSRM de marca	Armário de gavetas deslizantes de MSRM genéricos	Armários de gavetas deslizantes xaropes, externo, uso oftálmico, pomadas e cremes, injetáveis
		<b>Psicotrópicos e estupefacientes em armário individualizado</b>
Estante: bucodentários		Estante: MNSRM
<b>4 Balcões de atendimento</b>		
Produtos de dermofarmácia e cosméticos	Sala de atendimento ao público  Estantes com produtos cosméticos	Dispositivos médicos  Produtos cosméticos e higiene corporal  Produtos de puericultura



## 5. Aprovisionamento e Armazenamento

A correta gestão do *stock* é fundamental para o bom funcionamento de uma Farmácia. Esta gestão passa por um correto aprovisionamento, devendo existir um equilíbrio entre os *stocks* máximo e mínimo. Este equilíbrio traduz uma adequada rotação dos produtos tendo em conta a sazonalidade dos mesmos, o espaço disponível para o seu armazenamento, os dias de serviço, as condições de compra e pagamento, as bonificações, o público-alvo e os prazos de validade. Assim, quanto melhor for este equilíbrio, menor o risco de rutura de *stock* e o empate de capital, conduzindo a uma ótima gestão, organização e funcionalidade da Farmácia.

### 5.1. Encomendas

#### 5.1.1. Seleção de fornecedores

A escolha dos armazenistas é realizada mediante um conjunto de fatores como a eficácia e rapidez de entrega, as condições e datas limite de pagamento e de acordo com descontos e bonificações.

Todas as distribuidoras contribuem para a formação contínua dos farmacêuticos e dos seus colaboradores, disponibilizando ações de formação de teor científico bem como cursos (ex: administração de injetáveis) e congressos científicos. Também fornecem à farmácia documentos informativos sobre medicamentos

Os principais fornecedores da Farmácia Costa são a *Alliance Healthcare*, a *Cooprofar* e ainda a *Agroviseu* e a *Medical Plus*, no caso de dispositivos médicos. Também são realizadas encomendas diretas aos laboratórios principalmente quando se tratam de medicamentos ou produtos pedidos em grande quantidade, por exemplo encomendas mensais, produtos de venda sazonal, produtos de dermocosmética, produtos de puericultura, entre outros.

#### 5.1.2. Encomendas

O programa Sifarma é a ferramenta chave na gestão de encomendas. Este programa cria fichas de produto e permite que sejam pré-definidos *stocks* máximo e mínimo para cada produto de acordo com a sua rotação e histórico de vendas, permitindo assim efetuar encomendas diárias de acordo com a necessidade da farmácia.

Na FC são realizados dois tipos de encomendas via modem: as encomendas diárias de reposição de *stock* (realizadas duas vezes por dia) e as encomendas instantâneas, isto é, encomendas de produtos que não estão disponíveis na farmácia nem estão na lista de encomendas diárias e/ou são requeridos pelo utente. Também há casos em que há necessidade telefonar diretamente ao fornecedor (para esclarecer dúvidas em relação ao produto, por exemplo).

Como consequência das encomendas efetuadas, a FC recebe as encomendas dos vários fornecedores duas vezes por dia, geralmente à mesma hora, acompanhadas com a respetiva fatura/guia de remessa que tem a seguinte informação:

- Dados do fornecedor (nome, morada, número de contribuinte e contactos)
- Número da fatura/guia de remessa;
- Data e hora;
- Dados da farmácia (nome, morada e número de contribuinte)
- Listagem dos produtos encomendados com os respetivos códigos, quantidade pedida e enviada;
- Preço de Venda à Farmácia (PVF);
- Preço de Venda ao Público (PVP);
- Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA);
- Total da fatura.

As encomendas são colocadas próximas do posto de encomendas para que seja dada a entrada dos produtos no sistema informático através da leitura ótica do código de barras e tendo em consideração os seguintes aspetos:

- Medicamentos conservados no frio, armazenados num contentor apropriado, têm prioridade sob os restantes: devem ser rececionados e armazenados imediatamente a seguir para evitar uma quebra na cadeia de frio;
- Verificar quantidade pedida e enviada;
- Verificar estado de conservação das embalagens;
- Verificar e, mediante necessidade, corrigir o PVP e o PVF, sendo que o PVP é sugerido consoante os Preços Impressos na Cartonagem (PIC) e o PVF é livre de alteração já que depende do valor pago pela farmácia ao fornecedor;
- Verificar a data de validade dos produtos e alterá-las no Sifarma, consoante necessidade;
- Para os produtos que não têm o PVP definido e marcado na embalagem, é necessário calcular o seu PVP tendo em conta o preço de custo (PVF), a taxa de IVA aplicável e a margem de comercialização da farmácia. Definido o PVP destes produtos, imprimem-se as etiquetas com o nome do produto, código de barras, IVA e PVP.
- Quando se dá entrada de um produto novo no sistema, o Sifarma 2000 não o reconhece e pede ao utilizador a criação de uma ficha do produto.

### **Receção de psicotrópicos e estupefacientes:**

No caso da receção, registo e processamento de psicotrópicos e estupefacientes assim como de benzodiazepinas verificamos algumas diferenças em relação aos restantes medicamentos. Estes envolvem uma legislação rigorosa e por isso, para além de estarem discriminados na

fatura, também têm um documento de requisição em duplicado (anexo I). Neste documento consta a designação do medicamento, o código, a dosagem, a forma farmacêutica, a quantidade e o preço dos produtos encomendados. Quer o documento original quer o duplicado são carimbados e assinados pela DT ou Farmacêutico-Adjunto, sendo o original arquivado durante três anos na farmácia e o duplicado reenviado ao armazenista. O sistema informático identifica estes produtos na entrega e atribui um número sequencial à entrada de benzodiazepinas ou de psicotrópicos que é registado de forma manual e informática.

Para fins contabilísticos, no final de cada mês os fornecedores fazem chegar à farmácia um resumo das faturas desse mês que devem ser comparadas às guias de remessa que acompanharam as encomendas nesse mês.

## 5.2. Armazenamento

Após receção das encomendas, os produtos devem ser armazenados de forma a respeitar as exigências específicas dos medicamentos, de outros produtos farmacêuticos, químicos, matérias-primas e materiais de embalagem. As condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação das zonas de armazenamento devem ser verificadas e registadas periodicamente.

Desta forma, os primeiros produtos a serem armazenados logo que entram no sistema são aqueles que requerem conservação no frio - no frigorífico - e, de seguida, os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, para evitar erros ao armazenar os demais produtos.

Todos os outros medicamentos são armazenados por ordem alfabética e por ordem de data de validade nos respetivos armários.

O prazo de validade de um produto é o período durante o qual há garantia, por parte do fabricante, da estabilidade do princípio ativo ou que as perdas mínimas que existem não comprometem a ação terapêutica. Desta forma, é natural que todos os produtos dispensados na Farmácia estejam dentro do prazo de validade, ou que o prazo de validade não expire durante o tratamento farmacológico, para que se possa garantir a qualidade, segurança e eficácia do medicamento.

Neste sentido, é importante controlar os prazos de validade rotineiramente. Para que tal aconteça, além da regra de armazenamento e consumo de stock *First Expired First Out*<sup>2</sup> (FEFO), o próprio sistema informático permite emitir uma listagem mensal de todos os produtos cujo prazo de validade se encontra a dois meses de expirar. Nesta lista constam os produtos com respetivos códigos, a quantidade existente, a validade registada no Sifarma 2000 e um espaço em branco onde pode ser escrita a nova validade do produto quando for retirado.

---

<sup>2</sup> Regra *First Expired First out* consiste no armazenamento e consumo de stock por data de validade, garantindo que o “primeiro a expirar a data de validade é o primeiro a sair”.

No caso dos produtos que se encontram no frigorífico, deverão ser devolvidos no mês em que expiram. Estes produtos são verificados individualmente, e aqueles cujo prazo de validade se encontra a expirar são devolvidos ao fornecedor, acompanhados de uma nota de devolução.

### 5.3. Devoluções

Existem vários motivos para fazer uma devolução de um produto, entre os quais o prazo de validade a terminar, a embalagem danificada aquando da receção de encomendas, o envio do produto errado ou em quantidade excessiva, a troca ou equívoco no pedido de produtos, os preços incorretos ou a recolha de produtos do mercado por ordem do INFARMED ou do produtor.

A nota de devolução é um documento que se cria na farmácia onde constam os produtos devolvidos, as respetivas quantidades e preços e o motivo da devolução. Este documento é impresso em triplicado, para que uma impressão seja encaminhada para a contabilidade da farmácia e a segunda e terceira seguem com o(s) produto(s) para o fornecedor.

No caso de a devolução ser aceite, o fornecedor pode substituir o produto à farmácia ou emitir uma nota de crédito. Caso contrário, o produto volta à farmácia e cabe ao técnico proceder à quebra do produto e colocá-lo no ValorMed, emitindo uma nota de quebra que servirá como comprovativo contabilístico da eliminação do produto.

Nas primeiras semanas de estágio na FC foi-me incumbida a tarefa de, partir de uma lista de medicamentos e produtos com prazos de validade curtos, verificar as datas de validade reais e, no caso de serem curtas, armazená-los em estantes adequadas para o efeito, por ordem alfabética. Posteriormente foi-me confiada a tarefa de rececionar as encomendas e conferi-las, bem como armazená-las corretamente. Tive a oportunidade também de assistir e participar em processos de devolução de medicamentos danificados no transporte, e faturados com o preço incorreto, bem como em quebras de produtos cuja validade expirou.

## 6. Interação Farmacêutico - Utente - Medicamento

Em respeito ao seu código deontológico, o farmacêutico é um agente de saúde, tendo por isso como primordial responsabilidade a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. Tem o dever ético de exercer a sua profissão com a maior diligência, zelo e competência (2).

O farmacêutico é o profissional capacitado para orientar, educar e instruir o paciente sobre todos os aspetos relacionados com o medicamento. Na maioria das vezes, é o último profissional a ter contato direto com o utente, tornando-o responsável pelo esclarecimento

de dúvidas, pela correta orientação ao próprio tratamento, processo vital quando se visa a adesão do paciente ao tratamento (10).

O atendimento que o utente recebe, influencia de forma decisiva a adesão ou não ao tratamento farmacológico. O termo “*compliance*” é usado para definir o nível de aceitação, cooperação e cumprimento das instruções por parte do doente ao tratamento médico definido, e para que seja possível, não é suficiente para o doente apenas a prescrição e orientação médica, mesmo quando cuidadosa. Há vários motivos para a não adesão do doente ao tratamento como as características do fármaco, a percepção do doente e sua relação com os profissionais de saúde e as alterações de hábitos de vida. Estes aspetos podem ser corrigidos e melhorados com a intervenção farmacêutica, no âmbito de uma equipa multidisciplinar (17).

As técnicas de aconselhamento e comunicação dos farmacêuticos devem ser treinadas e aprimoradas; as capacidades de escutar, questionar, criar empatia e respeito são peças fundamentais no estabelecimento de uma relação de confiança entre utente, farmacêutico e medicamento. É fundamental e dever do farmacêutico assegurar que o utente entenda e aceite o tratamento e que possa esclarecer as dúvidas ou questões no que diz respeito à medicação ou estado de saúde. Para que esta interação ocorra da melhor forma, é requerido por parte do farmacêutico a capacidade de perceber e adequar a sua postura e discurso ao nível sociocultural do utente, tendo muitas vezes de simplificar terminologias específicas da área médico-científica, capacidade nem sempre simples durante a prática profissional.

É importante ter em conta também que há outros fatores não-verbais que são elementares durante o atendimento ao público como a expressão facial e corporal, o contato visual, a voz e os próprios movimentos; saber moldá-los às diversas situações e utentes é uma competência a ser desenvolvida pelo farmacêutico. Por exemplo reconhecer a ansiedade, a concordância, a desconfiança, a pressa, o alívio, entre outros sentimentos, e enquadrar o aconselhamento àquele utente, favorece a empatia utente-farmacêutico, proporcionando um ambiente de entendimento e confiança que levará o utente a expor as suas dúvidas ou preocupações sobre a sua saúde.

Apesar de complexo, o atendimento deve ser sucinto e nesse sentido, cada atendimento deve ser orientado de forma lógica tendo em conta as seguintes fases:

- Introdução - a apresentação, a demonstração de disponibilidade, de privacidade e confidencialidade e a percepção de tempo que o utente dispõe na farmácia por parte do farmacêutico;
- Recolha de Informação com questões abertas como por exemplo “O medicamento é para si?”, “Já tomou este medicamento antes?”, “Está grávida ou a amamentar?”, “Tem alguma alergia?”, entre outras. Estas questões permitem que o farmacêutico retire

informações sobre o nível de conhecimento e entendimento do utente em relação ao tratamento.

É fundamental que o farmacêutico tenha uma escuta ativa e que deixe o utente à vontade para colocar qualquer questão.

- Recomendações - indicação de cuidados de saúde não farmacológicos, repetição de pontos-chave, tentar fazer com que o utente repita as indicações. É conveniente ter uma atitude assertiva na eliminação de dúvidas.

Há outros aspetos que devem ser referidos, como possíveis interações com medicamentos ou alimentos ou cuidados de armazenamento. É igualmente relevante enfatizar os objetivos terapêuticos e referir a importância de não abandonar o tratamento fortalecendo a *compliance* à terapêutica. Por último, o farmacêutico deve mostrar disponibilidade para esclarecer qualquer dúvida seja por telefone ou pessoalmente na farmácia.

### 6.1. Farmacovigilância

Por definição a farmacovigilância é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso de medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos. De forma simplificada este processo consiste na identificação de reações adversas a medicamentos (RAM) e sua notificação ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) (2). Este organismo é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, que o coordena, e por quatro Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF): Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo, e Sul. O SNF monitoriza a segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado nacional, avaliando os eventuais problemas relacionados com reações adversas a medicamentos e implementando medidas de segurança sempre que necessário (3).

Aos titulares de AIM é obrigatória a apresentação ao INFARMED de relatórios periódicos de segurança, que devem conter as reações adversas ocorridas e uma avaliação científica da relação benefício-risco do medicamento. Assim, há um melhor controlo do perfil de segurança de um fármaco na fase pós-comercialização (fase IV dos Ensaio clínicos).

No exercício da sua profissão, o farmacêutico deve não só ter a capacidade de detetar uma RAM como ter conhecimento do protocolo a seguirem caso de notificação instantânea. Nestes casos é importante:

- Fazer uma descrição da reação adversa (sinais e sintomas), bem como a sua duração, gravidade e evolução;
- Relacionar sinais e sintomas com a eventual toma dos medicamentos;

- Indicar o medicamento suspeito, bem como data de início e de suspensão da toma do medicamento, o seu lote, via de administração e indicação terapêutica;
- Indicar outros medicamentos que o doente esteja a tomar (incluindo os medicamentos não sujeitos a receita médica).

Durante o tempo de estágio não tive oportunidade de notificar nenhuma RAM.

## 6.2. ValorMed

Os medicamentos fora de uso devem ser tratados de uma forma adequada de modo a evitar consequências para a saúde pública e ambiental, aumentando a segurança da utilização dos medicamentos. Assim, foi fundada uma sociedade de gestão dos resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso: VALORMED- Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda (18).

A farmácia Costa dispõe de um sistema de recolha de medicamentos (ValorMed). Os utentes são incentivados a devolver à farmácia os medicamentos que já não utilizam ou que passaram o prazo de validade. O material recolhido é colocado em contentores próprios e quando cheio é selado. Os contentores são recolhidos pelos fornecedores da farmácia, neste caso pela *Alliance Healthcare*. No momento da recolha é preenchida uma ficha com os dados da farmácia, o peso do contentor e a data de recolha, sendo que a ficha original vai com o contentor e o duplicado fica guardado na farmácia.

## 7. Dispensa de Medicamentos

A cedência de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos. Na cedência de medicamentos o farmacêutico avalia a medicação dispensada, com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos (PRM), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação.

A utilização de medicamentos no âmbito do sistema de saúde, nomeadamente através da prescrição médica ou da dispensa pelo farmacêutico, deve realizar-se em respeito pelo princípio do uso racional do medicamento, no interesse dos doentes e da saúde pública (2).

## 7.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica

Segundo o estatuto do medicamento, são considerados Medicamentos Sujeitos a Receita Médica todos aqueles possam constituir um risco para a saúde do doente, risco esse direto ou indireto, quando usados sem vigilância médica para o fim a que se destinam ou que possam constituir risco quando usados em frequências e quantidades consideráveis para fins diferentes daqueles a que se destinam. Fazem ainda parte deste grupo medicamentos à base destas substâncias consideradas de risco e cujo perfil de atividade e reações adversas tenha que ser bem ponderado, e também os medicamentos administrados por via parentérica. Para a dispensa deste tipo de medicamentos é necessário que o utente apresente uma receita médica preenchida de forma manual ou informaticamente.

Os MSRM podem ser classificados em:

**Medicamentos de receita médica renovável** - aplicável a determinadas doenças ou tratamentos prolongados e que podem, no respeito pela segurança da sua utilização, ser adquiridos mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica

**Medicamentos de receita médica especial** - Medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados - aplicável em farmácia hospitalar.

As receitas médicas obedecem a determinados critérios que devem ser cuidadosamente analisados pelo farmacêutico ou seu colaborador, aquando do ato da dispensa. Atualmente, o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica, as condições de dispensa de medicamentos e as obrigações de informação a prestar aos utentes, é estabelecido pela Portaria nº 137-A/2012 de 11 de Maio (19).

Antes do início do meu estágio, saiu o Despacho nº 15700/2012, que visa incorporar os elementos necessários à desmaterialização do circuito de prescrição, dispensa e conferência de faturação de medicamentos, no sentido de alcançar importantes ganhos de eficiência e de segurança no circuito do medicamento (20). Assim, a partir de 1 de Abril de 2013, de acordo com este Despacho, passaram a ser aprovados os modelos de receita médica constantes do anexo II.

De uma forma geral, no ato de dispensa o farmacêutico deve autenticar e validar a receita médica através do preenchimento dos seguintes dados:

- Número da receita;
- Local de prescrição;
- Identificação do médico prescritor;
- Nome e nº de utente ou de beneficiário de subsistema;
- Entidade financeira responsável;



- DCI da substância ativa com dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;
- Data de prescrição
- Assinatura do prescriptor;

Além disso, o farmacêutico deve garantir a inscrição no verso da receita da informação conforme consta no anexo III.

As receitas têm uma validade de 30 dias a contar da data de emissão (receita única), ou no caso de uma receita renovável (3 vias) têm um prazo de validade total de 6 meses.

Após a confirmação dos dados citados, o farmacêutico deve verificar que cada prescrição não excede as 4 embalagens com o máximo de 2 embalagens do mesmo medicamento. Além disso, o farmacêutico deve interpretar a prescrição com base nas necessidades do doente, das suas patologias e condição económica. Para isso, o farmacêutico pode fazer algumas questões breves ao utente. Quando há oportunidade, o farmacêutico possui competência profissional para selecionar medicamentos similares aos prescritos, isto é, com a mesma composição qualitativa e quantitativa em princípios ativos, a mesma forma farmacêutica, a mesma dosagem e, quando apropriado, a mesma bioequivalência desde que demonstrada por estudos relevantes. Atualmente, pelas dificuldades económicas que a população atravessa, são cada vez mais frequente o pedido de medicamentos genéricos por parte dos utentes e cabe ao farmacêutico informar e responder a todas as dúvidas que surgem aquando da sua dispensa.

Após ter todos os medicamentos no balcão, o farmacêutico deve assegurar toda a informação oral sobre a posologia, duração do tratamento e forma de administração, e reforçar a informação por escrito, de preferência nas próprias embalagens dos medicamentos e prontificar-se para responder a alguma dúvida.

Para processar a receita, os medicamentos devem ser inseridos no sistema informático de acordo com cada receita, atribui-se o subsistema de saúde e a portaria, caso exista. Ao terminar o processamento, é impresso na parte detrás da receita os códigos dos medicamentos comparticipados, com a respetiva comparticipação e um local para o utente assinar o direito de opção como é possível verificar no anexo III.

A fatura/recibo é impressa após pagamento, carimbada e entregue ao utente.

A receita, tratando-se de medicamentos comparticipados permanece na farmácia para a faturação, sendo conferida uma segunda vez pelo próprio operador e uma terceira vez por outro farmacêutico ou colaborador.

De uma forma geral, seguem-se os seguintes passos durante a dispensa de MSRM:

- Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade

- Interpretação da prescrição pelo farmacêutico
- Obtenção e cedência do medicamento/produto prescrito
- Conselhos para garantir que o utente recebe e compreende a informação oral e escrita de modo a retirar o máximo benefício do tratamento
- Revisão do processo de uso da medicação
- Oferta de outros serviços
- Documentação das atividades profissionais

### 7.1.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial

Os medicamentos sujeitos a receita médica especial preenchem os requisitos definidos no artigo 117.º do Decreto-Lei n.º 176/2006 (4). Segundo este artigo, os medicamentos que necessitem deste tipo de receita, preenchem uma das seguintes condições:

- Contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável;
- Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais;
- Contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior.

As disposições legais para a prescrição e dispensa deste tipo de medicamentos encontram-se legisladas pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, com retificação n.º 20/93, e pelo Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro.

A prescrição destes medicamentos não pode constar em receitas onde sejam prescritos outros medicamentos. Em cada receita podem ser prescritos até 4 medicamentos distintos, não podendo o número total de embalagens prescritas, em caso algum, ultrapassar o limite de duas por medicamento, nem o total de 4 embalagens.

Aquando da sua dispensa, o sistema informático Sifarma 2000 obriga à introdução de dados como:

- Nome e morada do doente;
- Nome do médico prescriptor;
- Número da receita médica especial;
- Nome, idade, morada, número e data de emissão do bilhete identidade do adquirente
- Data de dispensa;

Ao finalizar a dispensa, na receita são impressos os dados referentes à dispensa dos medicamentos e os dados do adquirente.

Neste tipo de dispensa é emitido um talão que se anexa à fotocópia da receita e é arquivado na farmácia por um período de 3 anos. A receita original segue para a entidade correspondente para efeitos de participação.

Durante o estágio, tomei conhecimento e participei em todo o processo inerente à dispensa de medicamentos, desde a leitura e confirmação de autenticidade das receitas e sua interpretação, à dispensa dos medicamentos requeridos e aconselhamento bem como em todo o processo de verificação do receituário. Na FC o receituário é conferido pelo menos três vezes, uma vez pelo operador que avia a receita, uma segunda vez por outro farmacêutico e uma terceira vez já durante a emissão de verbetes de cada lote.

## 7.2. Regimes de participação

A maioria dos MSRM são parcialmente participados pelo SNS (Serviço Nacional de Saúde) e/ou outros organismos de Segurança Social. Existem vários regimes de participação que variam de acordo com o organismo no qual o utente está incluído, com o regime de participação a que está sujeito, e com o medicamento em causa. Desta forma, uma parte do PVP do medicamento é paga pela entidade participante e o restante pelo utente. Também há a possibilidade do utente de haver complementaridade entre organismos, no qual o utente pode beneficiar simultaneamente da participação de duas entidades diferentes.

Embora o principal organismo seja o sistema nacional de saúde (SNS), a lista de entidades que participam medicamentos é extensa.

O Decreto-Lei n.º 48-A/2010 de 13 de Maio prevê a possibilidade de participação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial. No regime geral de participação, o Estado paga uma percentagem do preço dos medicamentos (95%, 69%, 37%, 15%) consoante a sua classificação farmacoterapêutica. O regime geral abrange todos os utentes do SNS e trabalhadores migrantes, existindo, dentro deste, os doentes crónicos com determinadas patologias (por exemplo o alzheimer, lúpus, psoríase) que são abrangidos por portarias que lhe conferem participação especial (21).

O regime especial aplica-se a situações específicas que abrangem utentes pensionistas que recebem pensões de montante igual ou inferior ao salário mínimo nacional.

Assim, na receita deve constar o organismo responsável pela participação dos medicamentos adquiridos e, nos casos de complementaridade é necessário tirar uma cópia da receita para que seja encaminhada para o organismo responsável após a faturação dos lotes de receitas no final de cada mês.

Ao longo do estágio na FC aviei receitas com os mais variados regimes de participação, com portarias e exceções. Também durante o estágio saiu uma circular normativa que findou as participações na farmácia por alguns organismos como a ADSE (Direção geral de

proteção social aos trabalhadores em funções públicas), ADM (Assistência na Doença aos Militares), entre outros, que passaram a ser abrangidos apenas pelo SNS.

### 7.3. Produtos ao abrigo de um protocolo

O Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes engloba os principais produtos ao abrigo de um protocolo. Isto significa que perante uma receita médica com prescrição de lancetas ou tiras de medição de glicose são feitas a um organismo próprio (DS), uma vez que têm um regime de comparticipação diferente dos outros medicamentos.

Há também alguns medicamentos que se encontram ao abrigo de determinado programa, como por exemplo um medicamento que surgiu durante o meu período de estágio - Betmiga - que tem um programa próprio de comparticipação (Programa Betmiga).

Desta forma, durante o estágio, tive a oportunidade de dispensar produtos e medicamentos ao abrigo de protocolos ou programas especiais.

### 7.4. Enquadramento legal medicamentos genéricos

Um medicamento genérico é um medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação que o medicamento original, de marca, que serviu de referência. Os medicamentos genéricos são identificados pela sigla - MG - inserida na embalagem exterior do medicamento.

São prescritos pela Denominação Comum Internacional (DCI) das substâncias ativas, seguida da dosagem e forma farmacêutica, podendo o médico acrescentar o nome do respetivo titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ou marca (22,23).

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, a AIM de medicamentos genéricos está sujeita às mesmas disposições legais dos outros medicamentos. Está dispensada a apresentação de ensaios pré-clínicos e clínicos, desde que demonstrada a bioequivalência com base em estudos de biodisponibilidade ou, quando estes não forem adequados, equivalência terapêutica por meio de estudos de farmacologia clínica apropriados (estes testes seguem estritamente o disposto nas normas comunitárias) ou outros a solicitar pelo INFARMED (22).

Os medicamentos genéricos têm a mesma qualidade, eficácia e segurança a um preço inferior ao medicamento original. São 20 ou 35% mais baratos do que o medicamento de referência, com a mesma forma farmacêutica e igual dosagem, caso não exista grupo homogêneo, o que se torna uma vantagem económica para os utentes, porque estes medicamentos são substancialmente mais baratos do que o medicamento de referência, e para o Serviço Nacional de Saúde, porque permite uma melhor gestão dos recursos disponíveis. No caso de

existir grupo homogêneo, o preço de venda ao público é igual ou inferior ao preço de referência desse grupo.

O DL n.º 270/2002, de 2 de Dezembro, estabelece o sistema de preços de referência para efeitos de comparticipação pelo Estado no preço dos medicamentos. Este sistema visa equilibrar os preços dos medicamentos comparticipados, instituindo um valor máximo a ser comparticipado, correspondente à comparticipação do medicamento genérico de preço mais elevado de determinado grupo, garantindo assim ao utente uma alternativa de qualidade garantida e equivalência terapêutica comprovada.

De acordo com a legislação mais recente, explicitada na Lei n.º 11/2012, de 8 de Março, no ato da dispensa do medicamento, o utente deve ser informado da existência dos medicamentos genéricos disponíveis na Farmácia, bem como aqueles que são comparticipados pelo SNS e que têm o preço mais baixo disponível no mercado. As farmácias devem ter sempre disponíveis para venda no mínimo três medicamentos genéricos, de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo, sendo dispensado o de menor preço, salvo se for outra a opção do utente.

No decorrer do meu estágio na Farmácia Costa dispensei medicamentos genéricos e tive oportunidade de me informar em relação à legislação em vigor para estes medicamentos, no sentido de estar preparada para poder esclarecer as questões e dúvidas dos utentes.

## **8. Automedicação**

A utilização de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) para alívio ou supressão de algumas queixas de saúde passageiras e sem gravidade é hoje uma prática integrante do sistema e saúde. Esta ação enquadra-se numa tendência geral de crescimento da responsabilidade individual na manutenção da própria saúde.

Contudo, a prática da automedicação está limitada a situações clínicas bem definidas e deve ser levada a cabo de acordo com as especificações para os MNSRM. Algumas situações mais comuns com que me deparei no período de estágio prenderam-se com o tratamento da sintomatologia de estados gripais e constipações, dores musculares ligeiras a moderadas, cefaleias ligeiras a moderadas, contração de emergência, sintomas alérgicos.

O Despacho n.º 17690/2007 de 23 de julho (12) define uma lista de situações passíveis de automedicação, reproduzida no Anexo IV.

Durante a cedência de medicamentos em automedicação o farmacêutico deve fazer uma avaliação das necessidades do utente: o problema de saúde, sintomas, há quanto tempo persistem e se já foram tomados medicamentos. A partir desta avaliação o farmacêutico deve

orientar o utente para consulta médica no caso de patologias maiores ou dispensar-lhe medicamentos não sujeitos a receita médica em caso de manifesta necessidade.

Na FC, durante o meu período de estágio, os MNSRM mais solicitados foram analgésicos e antipiréticos, antigripais, expetorantes e antitússicos, descongestionantes nasais e anti-histamínicos.

### 8.1. Indicação farmacêutica

Na cedência de medicamentos em indicação farmacêutica, o farmacêutico responsabiliza-se pela seleção de um MNSRM ou de eventual tratamento não farmacológico com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como um problema de saúde de caráter não grave, auto limitante, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente.

Existem, no entanto, determinados grupos de doentes para os quais, por requererem cuidados especiais, a automedicação pode estar desaconselhada ou limitar-se a circunstâncias particulares, como é o caso de latentes, crianças e idosos, mulheres grávidas e/ou a amamentar e doentes crónicos como hipertensos, insuficientes cardíacos ou diabéticos.

A prática da automedicação pode acarretar alguns problemas para os consumidores, que resultam, principalmente, de uma utilização inadequada dos medicamentos, que, na maioria dos casos, resulta de informação desajustada e insuficiente e de uma cultura farmacoterapêutica não suficientemente consolidada. Estes aspetos justificam que a utilização de MNSRM constitua uma responsabilidade partilhada entre as autoridades, os doentes, os profissionais de saúde e a indústria farmacêutica (24).

O Farmacêutico deve prestar todas as informações necessárias para o uso racional, seguro e eficaz do medicamento, assim como as suas indicações terapêuticas, modo de administração, dosagem, regime posológico, interações farmacológicas e duração da automedicação. Esta deve ser de apenas alguns dias, até ao máximo de uma semana, sendo a duração determinada em função da patologia.

Assim, ao escolher um MNSRM, o Farmacêutico, deverá ter o cuidado de escolher um medicamento constituído preferencialmente por um só princípio ativo, indicar a menor dose necessária para atingir o efeito terapêutico desejado, e escolher o medicamento com a melhor relação custo/benefício (25).

De forma resumida, os procedimentos a adotar numa indicação farmacêutica consistem no seguinte:

- Entrevista ao utente
- Estabelecer uma adequada comunicação
- Recolha de dados: sintomas/motivos, duração, outros sinais, problemas de saúde, medicação)
- Intervenção farmacêutica
- Indicar opções terapêuticas com base nas Normas de Orientação Farmacêutica (NOF), protocolos de indicação, guias clínicos e farmacoterapêuticos
- Ter em consideração o princípio ativo, dose frequência de administração, duração de tratamento e forma farmacêutica;
- Indicar medidas não farmacológicas
- Oferta de outros serviços farmacêuticos
- Encaminhamento para o médico quando necessário
- Avaliação dos resultados
- O processo deve ser registado e documentado (no *Sifarma 2000*).

De referir também que no decorrer do estágio na FC, tive a possibilidade de participar em algumas formações, provenientes de Delegados de Informação Médica, sobre MNSRM como por exemplo sobre o *Spidifen®*, *Fluirespira®*, *Fluimucil®* da Zambón, ou sobre o *Panadol®* e o *Alli®* da GlaxoSmithKline, entre outros.

## 9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Além de medicamentos, a farmácia disponibiliza produtos de saúde que devem ser corretamente dispensados e cujo aconselhamento por parte do farmacêutico deve responder às questões e dúvidas dos utentes.

### 9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Entende-se por “Produto cosmético” qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais;

Estes produtos são regulamentados pelo DL n.º 189/2008, de 24 de Setembro, alterado pelos DL n.º 115/2009, de 18 de Maio, e DL n.º 113/2010, de 21 de Outubro.

A Farmácia é um local privilegiado para a cedência deste tipo de produtos e o Farmacêutico o profissional de saúde com capacidade e conhecimentos necessários para a realização de um aconselhamento eficaz e personalizado, visto que, a sua utilização de forma incorreta, pode acarretar diversos problemas como reações alérgicas ou interações com medicamentos. É

importante identificar as patologias, os problemas estéticos ou situações dermatológicas, orientar o utente para os produtos adequados à situação e informar devidamente sobre a correta utilização, eventuais efeitos adversos, duração do tratamento ou qualquer outra informação adequada. Deve-se ter em conta também que nem todas as situações podem ser resolvidas através do uso deste tipo de produtos, sendo importante a referenciação médico sempre a situação exija. Nesta categoria, encontram-se inseridos diversos produtos desde higiene oral, higiene capilar, cremes, protetores solares, desodorizantes e maquilhagem.

Durante o período de estágio na Farmácia Costa tive a oportunidade de participar em algumas formações de produtos de cosmética, nomeadamente:

- Formação sobre psoríase e lançamento do produto *Daivobet gel*;
- Formação da gama *Ureadin®* e *Ureadin Rx®* (ADI) bem como da gama de Fotoproteção (FOTO® e LAMBDA®) da *Isdin*; (no anexo V consta o comprovativo da participação nas formações da *Isdin*);
- Formação da gama da psoríase da *Roche-Posay®*;

Estas formações além de ajudar a lançar os produtos no mercado, reforçam, ampliam e/ou atualizam os conhecimentos dos profissionais, facilitando um aconselhamento mais de encontro às necessidades do utente.

## 9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Por definição, e acordo com o regime jurídico estabelecido pelo Decreto-Lei nº 216/2008 de 11 d novembro, os “alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos” pertencem a 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 metabolitos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares. São exemplos destas condições: diabéticos, doentes celíacos, pessoas que se encontrem em condições fisiológicas especiais e que beneficiem da ingestão controlada de certos nutrientes (grávidas, idosos, desportistas) e lactentes ou crianças de 1 a 3 anos de idade em perfeito estado de saúde.

Atualmente os produtos dietéticos destinados aos doentes com erros congénitos do metabolismo, constam numa lista disponível no *website* da Direção-Geral de Saúde (DGS). Estes produtos são comparticipados a 100% pelas farmácias, desde que sejam prescritos no



Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães (IGM) ou nos Centros de Tratamentos de hospitais que se encontram definidos.

### 9.3. Produtos dietéticos infantis

Os produtos dietéticos infantis incluem os leites, as farinhas, boiões de fruta e infusões. Em Portugal, a DGS é responsável pela aplicação das regras relacionadas com a segurança alimentar.

O leite materno é o alimento ideal para um recém-nascido porque lhe fornece todos os nutrientes necessários e evolui de modo a acompanhar o seu desenvolvimento. É importante que a mãe siga uma alimentação saudável para a preparação e a continuidade da amamentação. A Organização Mundial de Saúde recomenda o aleitamento materno em exclusivo durante os primeiros 6 meses de idade bem como o seu prolongamento pelo maior período de tempo possível.

Dentro desta categoria é importante também definir conceitos como:

- «**Fórmulas para lactentes**» que são géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas, destinados a lactentes durante os primeiros meses de vida que satisfaçam as necessidades nutricionais desses lactentes até à introdução de alimentação complementar adequada, e
- «**Fórmulas de transição**» referem-se aos géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas, destinados a lactentes quando é introduzida uma alimentação complementar adequada, que constituam o componente líquido principal de uma dieta progressivamente diversificada nesses lactentes (26);

Os leites existentes na farmácia resumem-se em diversas categorias conforme os principais incómodos e patologias associados à alimentação do lactente e respetiva composição da fórmula:

- Alimentação normal: 70% lactose e 30% demaltodextrinas;
- Anti-obstipantes: 100% lactose; cálcio, fósforo e magnésio - promove a motilidade gastrointestinal;
- Anti-cólicas: 1/3 de lactose e 2/3 de maltodextrinas - baixa fermentação e formação de gases
- Saciedade: açúcares de absorção lenta; 40% lactose e 25% de maltodextrinas, 25% de amido e 10% de glucose;
- Anti regurgitantes: amido de milho pré-gelatinado e triglicerídeos - facilitam o esvaziamento gástrico;
- Hipoalergénicos: formulações parcialmente hidrolisadas;

- Antidiarreicos: sem lactose e sacarose; com frutose e pectinas para estimular o apetite, enriquecidos com ódio cloro e potássio; utilização apenas por 5 dias.

Há algumas recomendações que se devem ter em atenção relacionadas com a preparação dos leites, tais como:

- Lavagem das mãos antes da preparação;
- Esterilização do biberão, argola e tetina a quente ou a frio com prévia lavagem do equipamento;
- Preparar apenas um biberão de cada vez e usá-lo de imediato;
- Utilizar apenas a colher-medida incluída na lata;
- Guardar a lata em local fresco e seco durante no máximo três semanas após a sua abertura (26);

#### 9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

A fitoterapia estuda a utilização das plantas medicinais e seus derivados com finalidade terapêutica, seja para prevenir, aliviar ou curar doenças (16). Tem diversas aplicações como o emagrecimento, os problemas circulatórios, problemas gastrointestinais, cansaço físico e psicológico, ansiedade e insónia, prevenção de estados inflamatórios e infecciosos. Embora no senso comum sejam considerados inócuos, existe atualmente evidência de toxicidade associada a estes produtos. Desta forma, é crucial a intervenção ativa do farmacêutico no aconselhamento destes produtos, com o objetivo de oferecer ao utente uma terapêutica cuja eficácia esteja demonstrada e de lhe proporcionar informação concreta acerca do princípio ativo envolvido na ação dos produtos, os seus efeitos (terapêuticos e secundários), interações com medicamentos, posologia e duração do tratamento. Os chás/tisanas *Bekunis* (laxante), *Herbis*, *Moreno* (malva, erva cidreira, hipericão), *Manasul* (emagrecimento), produtos com extrato de *Ginkgo-biloba* são produtos fitoterápicos habitualmente dispensados na FC.

Atualmente há uma crescente procura e conseqüentemente uma alargada variedade de suplementos nutricionais que contemplam vitaminas, minerais, antioxidantes, estimulantes e ácidos gordos e neste sentido é importante que o farmacêutico se mantenha informado sobre os produtos que existem tendo por base critérios como a eficácia, segurança e qualidade.

#### 9.5. Medicamentos de uso veterinário

Entende-se por Medicamento de uso veterinário 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 DL n.º 148/2008 (17).

Apesar de nalguns casos ser requerida a prescrição médico-veterinária para estes medicamentos (exemplo: antibióticos), eles não são comparticipados, mesmo nas situações em que o medicamento prescrito seja igualmente de uso humano. Estes medicamentos estão identificados pela inscrição: “USO VETERINÁRIO” em fundo verde, sendo armazenados em espaço distinto dos restantes medicamentos.

A crescente inovação deste tipo de medicamentos e produtos obriga a uma contínua atualização do farmacêutico no que diz respeito não só à seleção tendo em conta a espécie animal, porte e idade, conservação e modo de administração, como também deve alertar o utente em relação às doenças passíveis de transmissão, quer ao homem quer a outros animais, que podem ter consequências graves para a saúde pública. É também importante relembrar as medidas profiláticas adequadas que consistem tanto na vacinação e desparasitação periódica dos animais, como na sua desparasitação, sempre que o agregado familiar onde reside seja também submetido a este processo.

Na FC estes medicamentos são solicitados frequentemente. Entre eles destaco os desparasitantes de uso externo (ex: *Advantix*, *Frontline*) e os antibióticos (ex: *Terramicina*).

## 9.6. Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos (DM) são importantes instrumentos de saúde que englobam um vasto conjunto de produtos. São destinados, pelo seu fabricante, a serem utilizados para fins comuns aos dos medicamentos, tais como prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana. Devem atingir os seus fins através de mecanismos que não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas, por isto se distinguindo dos medicamentos (18).

O Decreto-Lei nº 30/2003, de 14 de fevereiro define DM como qualquer instrumento, aparelho, equipamento, material ou artigo utilizado isoladamente ou combinado, incluindo os suportes lógicos necessários para o seu bom funcionamento, destinado pelo fabricante para ser usado no corpo humano para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, monitorização, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, monitorização, tratamento ou atenuação ou compensação de uma lesão ou deficiência;
- Investigação, substituição ou modificação da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Controlo da conceção.

Crítérios como potenciais riscos inerentes à utilização do dispositivo e os possíveis incidentes relacionados com as características e/ou funcionamento do dispositivo, bem como a duração do contacto do dispositivo com o corpo humano, a invasibilidade do corpo humano e a anatomia afetada pelo uso do dispositivo, permitem classificá-los nas seguintes classes I (risco baixo), IIa (risco médio), IIb (risco médio/baixo) e III (risco alto).

Dos dispositivos médicos comercializados na FC fazem parte as ligaduras, fraldas e pensos para incontinência, algodão, meias de compressão, pensos, seringas, compressas, preservativos, câmaras expansoras, medidores de glicemia, testes de gravidez, tubos para algáliação e copos esterilizados para recolha de amostras para análise.

## 10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Costa

### 10.1. Antropometria

A farmácia comunitária é o local de eleição para a determinação de diversos parâmetros fisiológicos e bioquímicos com o objetivo de monitorizar ou fazer prevenção e doenças. A farmácia Costa dispõe na sala de atendimento de uma balança eletrónica capaz de determinar o peso, a altura, o Índice de Massa Corporal (IMC) e o índice de gordura. Quando pretende fazer medições, o utente é acompanhado por um farmacêutico ou técnico de farmácia que o orienta no processo e, após terminar e impresso o talão com os valores da medição, avalia os resultados e informa e aconselha o utente sobre os valores, o estilo de vida, os problemas de saúde e a medicação, conforme o necessário, esclarecendo as dúvidas que podem surgir entretanto. O IMC é uma medida importante já que é um marcador de gordura corporal, permitindo classificar um estado de obesidade, um problema de saúde comum na população. O IMC é dado pela divisão do peso (kg) pela altura<sup>2</sup> (m).

Os valores de referência são (tabela 1):

Tabela 1- Valores de referência do IMC. *Adaptado da Organização Mundial de Saúde (OMS)*

Classificação	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )
Falta de peso	<18,5
Peso normal	18,5 - 24,9
Excesso de peso	25,0 - 29,9
Obesidade de grau I	30,0 - 34,9
Obesidade de grau II	35,0 - 39,9
Obesidade mórbida (grau III)	≥40

## 10.2. Medição da Pressão Arterial

A hipertensão arterial é uma doença que afeta quase 25% da população adulta mundial, ou seja, um em cada quatro indivíduos. Em Portugal, atinge 42,1% dos indivíduos adultos, tendo apenas 11,2% a sua pressão arterial controlada. O consumo de alimentos ricos em sal, gordura, açúcar e calorias; a diminuição da atividade física e o aumento do consumo de tabaco e álcool são fatores que aumentam o risco de hipertensão arterial. As tonturas, visão embaçada, dor de cabeça, confusão, sonolência e falta de ar são sintomas que podem surgir quando há um aumento significativo de pressão arterial. No entanto, a persistência de valores elevados de pressão arterial pode levar a consequências mais graves, afetando principalmente o cérebro, os rins e o coração. Há algumas recomendações não farmacológicas que devem ser tidas em conta, como adotar um estilo de vida saudável e fisicamente ativo, uma dieta com pouca gordura e baixo teor de sal, reduzir o consumo de álcool e principalmente cessação tabágica.

Na FC a medição da pressão arterial é o serviço mais frequentemente requisitado. A sala de espera da FC dispõe de um dispositivo eletrónico que faz a medição da pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca, sempre com o acompanhamento do farmacêutico. Também dispõe de um medidor de tensão arterial no gabinete de atendimento no caso de o dispositivo não estar operacional ou no caso de erro durante a medição. Antes da medição o farmacêutico deve assegurar-se de que o utente não fumou, não ingeriu alimentos ou bebidas com cafeína na última meia hora ou praticou exercício físico na última hora; Deve questionar o utente sobre patologias que tenha, medicação que tome (principalmente corticosteroides orais, anti-inflamatórios, descongestionantes orais e nasais, contraceptivos orais e outros) pois pode interferir com o valor da tensão arterial.

O protocolo a seguir é o seguinte:

- Desimpedir o braço de roupa apertada, apoiá-lo na mesa aproximadamente ao nível do coração;
- Introduzir a braçadeira no braço e ajustá-la de modo a que o bordo inferior fique 2 a 3 cm acima da prega do cotovelo e que a mangueira aponte na direção da artéria braquial;
- Premir o botão para insuflar automaticamente a braçadeira (deve ajustar-se o nível de insuflação, permitido pelo aparelho, que tem em conta o intervalo em que o valor se encontrará);
- Aguardar pela leitura dos valores de tensão arterial e pulsação (ver tabela 2).

Tabela 2 - Valores de referência da tensão arterial. *Adaptado da classificação SCORE.*

Categoria	P. arterial sistólica (mmHg)		P. arterial diastólica (mmHG)
Ótima	<120	e	<80
Normal	120 -129	e/ou	80-84
Normal-alto	130-139	e/ou	85-89
HTA grau I	140-159	e/ou	90-99
HTA grau II	160-179	e/ou	100-109
HTA grau III	≥180	e/ou	≥110

Após a determinação, os valores de tensão arterial e pulsação são registados num cartão para o utente (que permite o registo contínuo dos valores) e no SIFARMA, caso o utente tenha acompanhamento na farmácia; sendo também prestados os devidos aconselhamentos.

Eu tive oportunidade de medir por várias vezes a tensão arterial e deparei-me com situações de hipertensão medicada controlada, hipertensão medicada não controlada e hipotensão.

### 10.3. Glicémia capilar

A diabetes *mellitus*, nomeadamente a diabetes *mellitus* tipo II, é uma condição patológica cada vez mais frequente na população. Apesar de ser aparentemente assintomática, as suas consequências resultantes do decurso da doença podem ser extremamente graves, pelo que o farmacêutico deve ter um papel fundamental na informação e esclarecimento aos utentes.

No sentido de controlar esta patologia deve verificar-se regularmente a glicémia capilar, realizada com um aparelho *One touch Ultra*.

O protocolo do teste consiste na desinfeção de um dos dedos do utente, seguida da perfuração cutânea por uma lanceta descartável para a obtenção de uma gota de sangue, que é colocada na tira de teste (já previamente colocada no aparelho). Em poucos segundos o aparelho mostra o valor de glicémia em mg/dL. Os materiais utilizados são descartados conforme a sua categoria em recipientes apropriados (ver tabela 3).

Tabela 3 - Valores de referência da glicémia capilar. Adaptado de classificação da DGS, 2002

Glicémia em jejum		Glicémia pós prandial	
Concentração de glucose (mg/dL)	Classificação	Concentração de glucose (mg/dL)	Classificação
126	Elevado	140	Elevado
110 a 125	Alto		
70 a 109	Normal	< 140	Normal
< 70	Baixo		

#### 10.4. *Reflotron Plus*

A FC dispõe de um aparelho de diagnóstico in vitro concebido para a determinação quantitativa de parâmetros de química clínica utilizando as tiras-teste reativas *Reflotron®*. Este aparelho permite medir vários parâmetros cobrindo as indicações mais importantes e frequentes nos cuidados de saúde primários, tais como a diabetes, dislipidémias, doenças renais, enfarte do miocárdio, anemia, doenças hepáticas, pancreatite, gota e doenças ósseas. Os testes realizados com maior frequência são os de colesterol total, triglicéridos e ácido úrico.

##### Colesterol total e triglicéridos

No decorrer do estágio pude constatar que a quantidade de medicamentos dispensados para o controlo do colesterol, nomeadamente de estatinas, é extremamente elevado, o que sugere uma elevada incidência de dislipidémias.

Neste sentido, é elevado também o número de testes de medição de colesterol que se fazem. A medição deve ser realizada em jejum e, tanto para o colesterol como para os triglicéridos, o protocolo é o mesmo:

- Desinfecção de um dos dedos do utente, seguido da perfuração cutânea com uma lanceta descartável;
- Enchimento de um pequeno capilar com sangue;
- Com uma caneta apropriada para o efeito, retirar o sangue do capilar para a tira de medição;
- Colocar a tira na máquina e esperar uns segundos para obtenção de resultados.

Esses resultados são impressos na máquina, avaliados pelo farmacêutico e discutidos com o utente no sentido de explicar os valores, comparar com os de referência, fazer alguma indicação necessária e esclarecer eventuais dúvidas (ver tabela 4).

Tabela 4 - Valores de referência para o Colesterol Total e Triglicéridos. Adaptado da classificação da *European Guidelines on Cardiovascular Disease*

Parâmetros	Valores de referência (mg/dL)
Colesterol Total	<190
Triglicéridos	<150

### Ácido úrico

A hiperuricemia é uma condição que pode provocar um processo inflamatório desencadeando ataques extremamente dolorosos de gota, com possibilidade de ocorrência de dano renal. O procedimento deste teste é igual ao anterior sendo que os valores de referência para este parâmetro é <7 mg/dL.

### 10.5. Consultas de nutrição

A FC disponibiliza consultas com uma nutricionista aos seus utentes. Estas consultas podem ser sugeridas ao utente no seguimento de um atendimento em que se verifica que há necessidade ou vontade da parte do utente em obter informação sobre alimentação saudável e controlo de peso.

### 10.6. Administração de injetáveis

Um dos serviços farmacêuticos de promoção da saúde a prestar pelas farmácias é a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e, de acordo com a legislação em vigor, *“a administração de vacinas nas farmácias de oficina é da responsabilidade do farmacêutico Diretor Técnico da farmácia de oficina e deve ser executada por farmacêuticos com formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos ou por enfermeiros específica e exclusivamente contratados para esse efeito”* (27). Assim, na farmácia Costa são administradas vacinas não constantes do plano nacional de vacinação bem como outros medicamentos injetáveis. Esta função é exercida exclusivamente por profissionais que tenham exercido o curso de administração de vacinas e medicamentos injetáveis. Para além disso, a farmácia dispõe de instalações adequadas e autonomizadas como o gabinete de atendimento personalizado equipado com o equipamento e material necessário, bem como com os meios necessários ao tratamento urgente de uma reação anafilática subsequente à administração de vacina, nomeadamente:

- Adrenalina 1:1000 (1mg/ml);
- Oxigénio com debitómetro a 15 l/min;



- Ressuscitadores auto-insufláveis com reservatório de vários tamanhos e respectivas máscaras faciais;
- Mini-nebulizador com máscara e tubo, de uso único;
- Soro fisiológico (administração intra-venosa);
- Salbutamol (solução respiratória);
- Hidrocortisona e prednisolona (injetáveis);
- Esfigmomanómetro normal;
- Estetoscópio (28).

## 11. Preparação de medicamentos

Com o desenvolvimento da Indústria farmacêutica, a preparação de manipulados em farmácia Comunitária tem vindo a perder a importância que tinha noutros tempos. Na farmácia Costa esta atividade está reservada a algumas situações específicas como por exemplo a associação de substâncias ativas não disponíveis no mercado na área da dermatologia, na preparação de xaropes para situações especiais e pouco mais. Na verdade, a farmácia Costa tem uma lista de manipulados que faz e todos os outros fora dessa lista são pedidos a uma farmácia do Porto.

Durante o meu estágio tive oportunidade de acompanhar a preparação de alguns manipulados como a pomada de vaselina salicilada a 2%. Preparei também, sob supervisão, um manipulado de Vaselina salicilada a 2% e um manipulado de pomada *Diprosone NV*® com ácido salicílico.

Os padrões atuais de qualidade na utilização de medicamentos manipulados estão enquadrados num sistema de boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados de acordo com normas e requisitos aprovadas pelo INFARMED e definidas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, que define manipulados como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparada e dispensada sob a responsabilidade de um Farmacêutico” (29,30). As receitas de medicamentos manipulados deverão ter a indicação “Manipulado” ou “*f.s.a.*” (faça segundo a arte), expressa pelo médico, não sendo permitida a prescrição nestas receitas de qualquer outro tipo de medicamento.

O DL n.º 95/2004, de 22 de Abril, regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados e, segundo o seu Artigo 4º, ao preparar um medicamento manipulado, o Farmacêutico deve assegurar-se da qualidade da preparação (31). O Formulário Galénico Português, que surgiu com o intuito de padronizar, uniformizar e garantir a qualidade dos medicamentos preparados nas farmácias portuguesas, constitui também um suporte muito importante neste campo, já que estabelece normas de preparação, embalagem, rotulagem e verificação, e ainda devido às especificações precisas para as matérias-primas.

A lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados consta na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro. Exemplo de equipamentos de laboratório são almofarizes de vidro e de porcelana, os funis de vidro ou a pedra de mármore e espátulas para a preparação de pomadas (31). As matérias-primas têm um boletim analítico, que comprova que as mesmas cumprem com os requisitos da farmacopeia, onde a respetiva matéria-prima se encontra descrita.

No final da preparação do manipulado, devem-se fazer todas as verificações necessárias para garantir a boa qualidade final do medicamento manipulado, incluindo, no mínimo, a verificação dos caracteres organoléuticos e os ensaios não destrutivos que se verifiquem necessários de acordo com a FPVIII. Os resultados destas verificações são registados na respetiva ficha de preparação do medicamento manipulado (2).

A Farmácia dispõe de toda a documentação de suporte para registo das preparações efetuadas, número de lote, substâncias utilizadas e respetivo lote, modo de preparação, dados do utente e do prescriptor, controlo da qualidade, prazos de utilização e condições de conservação, bem como o cálculo do respetivo PVP, de acordo com a legislação em vigor, sendo que todos os medicamentos manipulados na Farmácia são identificados através de um número de lote que permite a sua rastreabilidade (2).

Uma vez preparados, os manipulados devem ser acondicionados em local apropriado (caixas, frascos ou papel, dependendo do estado físico, forma farmacêutica e volume), rotulados de acordo com a legislação em vigor (2) para que contenham toda a informação necessária ao doente. O rótulo 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» ou «uso externo» (em fundo vermelho), via de administração, posologia, identificação da Farmácia e identificação do Farmacêutico Diretor Técnico (30). Posteriormente a ficha de preparação deve ser arquivada por lote, por um período mínimo de três anos.

O PVP dos medicamentos manipulados, preparados nas farmácias comunitárias, é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. A Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho, estabelece os critérios para o cálculo do PVP destes medicamentos. Assim, o PVP dos medicamentos manipulados é 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 (32).

Por fim, é ainda de referir que os medicamentos manipulados são passíveis de comparticipação, mantendo-se atualmente a comparticipação em 30% do seu preço para os

preparados officinais incluídos na FPVIII ou no FGP e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis, referidas no Despacho n.º 18694/2010, de 16 de Dezembro, e de acordo com estabelecido no DL n.º 48-A/2010, de 13 de Maio (29).

### **Preparações extemporâneas**

As preparações extemporâneas são substâncias ativas em forma de pó pela sua instabilidade em água, requerendo a sua suspensão em água purificada no momento da sua dispensa. Estas preparações são na sua totalidade antibióticos orais de uso pediátrico e, regra geral, o fabricante indica especificamente o modo de preparação (a quantidade de água necessária a acrescentar) assim como o próprio recipiente tem uma marca até à qual se perfaz com água, agitando durante alguns minutos.

Procedi por diversas vezes à elaboração de preparações extemporâneas, assegurando algumas informações como a necessidade de agitar o frasco imediatamente antes da toma (porque se trata se uma suspensão e só assim se garante uma dose correta de fármaco), bem como do prazo de validade de 14 dias e o seu armazenamento no frigorífico.

## **12. Contabilidade e gestão**

### **12.1. Legislação laboral**

A legislação laboral aplicada aos farmacêuticos apoia-se no Contrato Coletivo de Trabalho (CCT) publicado no Boletim do Trabalho e emprego, nº 33 de 8 de setembro de 2010. Neste documento estão descritos os parâmetros legais laborais da atividade farmacêutica, incluindo as categorias profissionais, comissão de serviço, a duração e organização do tempo de trabalho, tabela de remunerações mínimas, entre outros (5).

### **12.2. Receituário e faturação**

Todos os meses, o receituário dos diversos organismos tem de sofrer um tratamento para que a Farmácia seja reembolsada relativamente ao montante da comparticipação facultado por cada um dos respetivos organismos.

Este tratamento é feito da seguinte forma:

Durante o atendimento, o Sifarma 2000 atribui automaticamente um lote e um número a cada receita que é impresso no verso da receita, onde constam também outros dados como a identificação da farmácia e do Diretor Técnico, a data de aviamento e código de trabalho do colaborador responsável pelo aviamento, código do organismo participante, número da receita, lote e série, códigos de barras dos medicamentos dispensados, juntamente com o nome, forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem, custo de cada medicamento

e encargos do utente e do organismo correspondente, custo total da receita e respetivos encargos totais do utente e do organismo participante, como se verifica no anexo III.

Após o aviamento da receita, o próprio operador carimba, data e rubrica o verso da receita, e faz uma breve conferência, a fim de detetar algum erro que possa ter ocorrido, sendo feita uma segunda conferência por um farmacêutico. O verso da receita deve obedecer a alguns critérios, constantes no anexo VI. Após esta etapa, as receitas conferidas são separadas por organismos e organizadas por lotes, numeradas da 1ª até à 30ª (cada lote tem 30 receitas). No final de cada mês é emitido um Verbete de Identificação de Lote através do Sifarma 2000 que é carimbado e anexado ao respetivo lote de receitas. O Verbete contém as seguintes informações: entidade, organismo, nome da farmácia, código da ANF, carimbo, data, código tipo e nº sequencial do lote, quantidade de receitas e produtos, valor total do lote em PVP, preço pago pelos utentes e participação do organismo.

No final do mês efetua-se o fecho da faturação que consiste no seguinte procedimento: emitem-se dois documentos - a Relação Resumo dos Lotes e Fatura Mensal de Medicamentos, que acompanham os lotes a enviar para a Administração Regional de Saúde (ARS) do Centro.

O anexo VII resume as informações expressas nestes documentos bem como o número necessário a enviar a cada entidade.

Os lotes de receitas e documentação relativos ao Sistema Nacional de Saúde (SNS) têm de ser enviados até ao dia 5 de cada mês à ARS. Os lotes referentes a outras entidades juntamente com a relação resumos de lotes e faturas são enviados à ANF que remete para cada uma das entidades responsáveis pela participação. A tabela 5 seguinte resume a documentação a enviar para as entidades no final de cada mês.

Tabela 5 - Documentos a enviar mensalmente às entidades

Entidades	Documentos a enviar
Sistema Nacional de Saúde	Verbetes de identificação de lotes + receitas Relação Resumo de Lotes Fatura (2 vias: original e duplicado) Nota(s) de crédito/débito (2 vias: original e duplicado)
(ANF) Entidades	Verbetes de Identificação de lotes + receitas Relação Resumo de Lotes Faturas (3 vias) Nota(s) de crédito/débito
INFARMED (psicotrópicos e estupefacientes)	Lista de saída de medicamentos psicotrópicos Cópia de receitas manuais + talão de psicotrópicos

As receitas e respetivas faturas são conferidas no Serviço de Conferência de Faturas que as confere ou rejeita conforme existam erros de aviamento, faturação ou participação. As receitas em situação de não conformidade são devolvidas à farmácia com o respetivo motivo de devolução e cabe à farmácia fazer a correção necessária com vista à obtenção do reembolso no mês seguinte.

Durante o meu estágio tive oportunidade de conferir as receitas imediatamente depois do seu aviamento, bem como pude acompanhar e colaborar no fecho dos lotes com respetiva emissão do Verbete de Identificação de Lotes, da Fatura e Resumo Mensal dos Lotes. Também tive acesso a receitas devolvidas com as mais variadas justificações e acompanhei a sua correção.

### 12.3. Documentos contabilísticos

A farmácia, por ser considerada uma atividade comercial, tem ao seu dispor diversos documentos e conceitos contabilísticos, importantes na gestão da farmácia, que devem ser tidos em conta. Assim, define-se por,

- **Guia de remessa:** documento que acompanha a mercadoria desde o fornecedor até à farmácia e permite a posterior conferência da encomenda;
- **Fatura:** Documento comercial que justifica a venda de produtos.
- **Recibo:** Documento emitido que comprova a transação/pagamento.
- **Nota de devolução:** Documento que acompanha produtos devolvidos, com as informações do produto e motivo da devolução. A entidade transportadora também deve ter cópia desta nota, justificativa da movimentação do produto e pronta a ser entregue no caso de uma fiscalização.
- **Nota de crédito:** Documento comercial comprovativo de que um vendedor devolve crédito ao comprador. É aplicada na devolução de crédito de produtos que o comprador não recebeu ou não encomendou (e que foram debitados), e também a produtos devolvidos.
- **Inventário** - Quantificação de todos os produtos existentes na farmácia.
- **Balancete** - Complemento ao balanço que é realizado todos os meses pelo contabilista. Permite uma avaliação contínua da situação económica da farmácia.

## 13. Conclusão

A forma discreta com que o farmacêutico desempenha a sua tarefa, mascara a eficácia e o profissionalismo da sua intervenção. Por isso a importância desta intervenção passa despercebida e, na maior parte das vezes, não é reconhecida a importância ao serviço prestado pela farmácia e pelo farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, tanto em terapia humana como em terapia animal (1).

É inquestionável que a farmácia comunitária assenta em dois pressupostos: o da missão social enquanto espaço de saúde, e o de espaço empresarial enquanto espaço que comercializa produtos terapêuticos e medicinais. Tendo em conta este cenário, compete ao farmacêutico estabelecer uma relação de equilíbrio constante entre estes dois propósitos (9).

O estágio curricular em farmácia comunitária permitiu-me consolidar de forma prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. A perceção do circuito do medicamento no âmbito da farmácia comunitária, o atendimento ao público, o aconselhamento, a medição de parâmetros bioquímicos, o trabalho em equipa, bem como toda a gestão de receituário e faturação, entre outras atividades, constituíram o elo de ligação essencial à realidade profissional. A integração no seio de uma equipa de profissionais contribuiu não só para um enriquecimento técnico-profissional, como também pessoal, permitindo o melhoramento das minhas capacidades de comunicação, sociais e humanas.

## 14. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos, Código Deontológico dos Farmacêuticos. [cited 2013 Jun 11]. Available from: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt>
2. Conselho Nacional da Qualidade, O.d.F., *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária*. 3<sup>o</sup> ed, 2009.
3. INFARMED, I.P. [cited 2013 Jun 7] Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE\\_O\\_INFARMED/APRESENTACAO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/APRESENTACAO).
4. Saúde, M da. Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de Agosto: Regime Jurídico das farmácias de Oficina. Diário da República. 2007;
5. Boletim do Trabalho e emprego N°23. Contrato coletivo entre a ANF – Associação Nacional das Farmácias e o SNF – Sindicato Nacional dos Farmacêuticos – Revisão global. 2012;2154-64.
6. INFARMED. Legislação Farmacêutica Compilada: Portaria n.º 455-A/2010, de 30 de Junho. 2010;
7. República, A.d., Lei nº 26/2011, de 16 de Junho: Transferência de Farmácias. 2011;3179.[cited 2013 Jun 7] Available from: <http://dre.pt/pdf1s/2011/06/11500/0317903179.pdf>
8. INFARMED. Legislação Farmacêutica compilada, 2004.
9. Sequeira C. O novo paradigma da Farmácia em Portugal e os actuais desafios colocados à sua Gestão, 2011 [cited 2013 Jun 10]; Available from: <http://bdigital.ufp.pt/handle/10284/2461>
10. Cristina D, Duque C. Relação Farmacêutico-paciente Um novo olhar. 2006;
11. Saúde, M.d., Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto: Regime jurídico das farmácias de oficina, 2007;
12. INFARMED, Legislação Farmacêutica Compilada: Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto: Estatuto do medicamento, 2006.
13. INFARMED, Prontuário Terapêutico, 2011.
14. INFARMED, Legislação Farmacêutica Compilada, Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro: Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, 1991
15. WHO Collaborating Centre for Drugs Atstatistics Methodology [cited 2003 Jun 8] [http://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/)
16. INFARMED, Despacho n .º 21844 / 2004 , de 12 de Outubro *Classificação farmacoterapêutica dos medicamentos*. 2004;

17. Cristina D, Duque C. RELAÇÃO FARMACÊUTICO-PACIENTE: Um novo Olhar, 2006.
18. Valormed - Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda. [Internet]. Available from: <http://www.valormed.pt/>
19. Saúde M da. Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio. [cited 2013 Jun 8]. Available from: <http://dre.pt/pdf1sdip/2012/05/09201/0000200007.pdf>
20. Saúde, M. d., Despacho 15700/2012. [cited 2013 Jun 8]. Available from: <https://dre.pt/pdf2sdip/2012/12/238000000/3924739250.pdf>
21. Saúde M da. Decreto-Lei n.º 48-A/2010 de 13 de Maio. [cited 2013 Jun 8]. Available from: <http://dre.pt/pdf1s/2010/05/09301/0000200015.pdf>
22. INFARMED. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. 2006;
23. Governo de Portugal, Portal da saúde. [cited 2013 Jun 8]. Available from: [http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/informacoes+uteis/medicamentos/INFARMED\\_Genericos.htm](http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/informacoes+uteis/medicamentos/INFARMED_Genericos.htm)
24. INFARMED, Legislação Farmacêutica Compilada, Despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro. [cited 2013 Jun 9]. Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_I/011-D\\_Desp\\_2245\\_2003\\_1AltVF.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_I/011-D_Desp_2245_2003_1AltVF.pdf)
25. Associação Nacional das farmácias, Medicamentos não prescritos - Aconselhamento farmacêutico, 2ª ed., Publicações Farmácia Portuguesa, 2002.
26. Nestlé. [cited 2013 Jun 9]. Available from: [http://www.nestlebaby.com/pt/baby\\_nutrition/nutrition/](http://www.nestlebaby.com/pt/baby_nutrition/nutrition/)
27. INFARMED. Deliberação n.º145/CD/2010 [Internet]. [cited 2013 Jun 12]. Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/ACTOS\\_SUJEITOS\\_A\\_PUBLICACAO\\_NO\\_SITE\\_DO\\_INFARMED/Delibera%E7%E3o\\_145\\_CD\\_2010.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/ACTOS_SUJEITOS_A_PUBLICACAO_NO_SITE_DO_INFARMED/Delibera%E7%E3o_145_CD_2010.pdf)
28. INFARMED. Deliberação n.º139/CD/2010. Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/ACTOS\\_SUJEITOS\\_A\\_PUBLICACAO\\_NO\\_SITE\\_DO\\_INFARMED/139\\_CD\\_2010.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/ACTOS_SUJEITOS_A_PUBLICACAO_NO_SITE_DO_INFARMED/139_CD_2010.pdf)
29. INFARMED. Medicamentos Manipulados. [cited 2013 Jun 8] Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MEDICAMENTOS\\_MANIPULADOS/manipulados.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MEDICAMENTOS_MANIPULADOS/manipulados.pdf)
30. INFARMED. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho Legislação Farmacêutica Compilada. [cited 2013 Jun 9]. Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_II/portaria\\_594-2004.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_II/portaria_594-2004.pdf)



31. INFARMED. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril - Legislação Farmacêutica Compilada. [cited 2013 Jun 9]. Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_II/067-A-DL\\_95\\_2004\\_1.Alt.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_II/067-A-DL_95_2004_1.Alt.pdf)
  
32. INFARMED. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho Legislação Farmacêutica Compilada. [cited 2013 Jun 9]. Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_V/portaria\\_769-2004.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_V/portaria_769-2004.pdf)



## Anexos relativos ao Capítulo II

### Anexo I - Requisição individual de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI Nº 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

Requisição nº 01678  
 Cliente: FARM.COSTA-VISEU A - 1 02 2877  
 AV.CIDADE, LT.12 RCH DIREITO Data: 04-05-2013  
 3510 720 VISEU Relativa à factura nº 1-104973



(Nos termos do art. 13.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro)

Requisita-se a: Cooperativa dos Proprietários de Farmácia, CRL.



Página 1 de 1

Código	Designação, Forma Farmacêutica e Dosagem	Quantidade	
		Pedida	Fornecida
5936596	ALPRAZOLAM BASI 0,25 MG 60 COMP.	1	1
5936695	ALPRAZOLAM BASI 0,5 MG 60 COMP.	1	1

De acordo com a legislação em vigor remeto o duplicado devidamente assinado e carimbado, arquivando o original por um período de 3 anos.

FARM.COSTA-VISEU  
 Director Técnico ou Farmacêutico Responsável

COOPROFAR, CRL  
 Director Técnico:

(assinatura legível)











Nº de Insc. na O.F. Data e Carimbo

Nº de Insc. na O.F.: 111111

Processado por computador

Anexo II - Receita médica renovável materializada da prescrição por via eletrônica (a) e receita médica manual (b)

(a)

Receita Médica Renovável Nº  * 2 0 1 3 9 1 3 0 1 5 4 1 2 *		USF Grão Vasco  * U 1 8 2 6 9 1 *		 Ministério da Saúde					
Nome: _____ Telefone: _____		 * 2 - - - 7 0 0 3 *							
Entidade Responsável: A.D.S.E - DIR.G. PROT. SOC. FUN. AG. AD. PUBLICA Nº de Beneficiário: _____		 * C 0 - - 7 0 7 0 5 *							
 * M 2 - - - 0 *		Especialidade: Telefone: _____							
1ª VIA									
Designação do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem			Nº	Extenso	Identificação Óptica				
Candesartan [Atacand], 16 mg, Comprimido, Blister - 56 unidade(s)			1	Uma	 * 2 6 9 7 3 8 1 *				
<b>Posologia:</b>									
Betaxolol [Betoptic], 5 mg/ml, Colírio, solução, Frasco conta-gotas - 1 unidade(s) - 5 ml			1	Uma	 * 8 7 5 3 7 0 7 *				
<b>Posologia:</b>									
Fluoxetina [Fluoxetina GP 20 mg Cápsulas], 20 mg, Cápsula, Blister - 56 unidade(s)			1	Uma	 * 4 8 0 7 9 9 6 *				
<b>Posologia:</b>									
Pravastatina [Pravacol], 20 mg, Comprimido, Blister - 30 unidade(s)			1	Uma	 * 8 7 7 2 1 1 1 *				
<b>Posologia:</b>									
Assinatura do Médico Prescritor _____ Data: 2013 / 04 / 29 Validade: 6 Meses		<table border="1"> <tr> <td>  1   2   3   4  </td> <td>Autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico</td> </tr> <tr> <td>  X   X   X   X  </td> <td>Não autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico</td> </tr> </table> Assinatura do Médico Prescritor _____				1   2   3   4	Autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico	X   X   X   X	Não autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico
1   2   3   4	Autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico								
X   X   X   X	Não autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico								



GOVERNO DE PORTUGAL

Ministério da Saúde

Receita Médica N.º



8010000000093510200

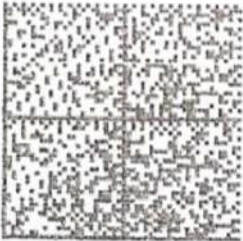
Utente: N.º de Utente: Telefone: R. C.: Entidade Responsável: SWS N.º de Beneficiário:		<b>RECEITA MANUAL</b> Exceção legal: <input type="checkbox"/> a) Falência informática <input type="checkbox"/> b) Inadaptação do prescritor <input type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input checked="" type="checkbox"/> d) Até 40 receitas/mês
D7125 Dr. 	Especialidade: <i>Medicina Dentária</i> Telefone:	Vinheta do Local de Prescrição
R. DCI/Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem		N.º Extenso
1	<i>Clavamox DT, embalagem 16 comp.</i>	<i>1 Um</i>
Posologia		
2	<i>Clonix 300 mg</i>	<i>1 Um</i>
Posologia		
3		
Posologia		
4		
Posologia		
Validade: 30 dias Data: <i>2013/06/11</i> (aaaa/mm/dd)	Assinatura do Prescritor 	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Pretendo exercer o direito de opção (assinatura do Utente)

Modelo n.º 1806 (Exclusivo da INCM, S. A.) INCM




(b)

Anexo III - Verso da Receita

FARMACIA COSTA - VISEU  
Dir. Téc.: Dra. Maria Fernanda O.C.F.S. Saraiva  
Reg. C.R.C. 000007105

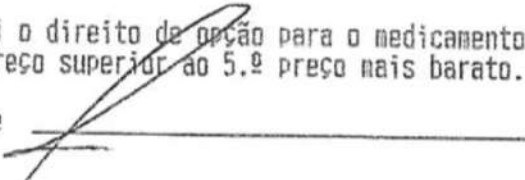
 CAPITAL SOCIAL: 50.000 Euros  
Nº de Contribuinte: 50507105  
DOCUMENTO PARA FACTURAÇÃO  
01 - R/L/S:27/17/31  
Rec.: 2013913015412  
Ben.:

R044KdHn4b0F - VENDA - 66382 (3) 10/05/13

Prod PVP	PRef	Qt	Comp	Utente
				
1) *8753707* - Betoptic, 0,5 % x 5 sol col				
4,29	0,00	1	3,86	0,43
				
2) *2943686* - Fluoxetina Salipax MG, 20 mg x 60 cáp				
3,67	4,34	1	1,61	2,06
				
3) *8772111* - Pravacol, 20 mg x 30 comp				
9,58	5,97	1	2,21	7,37
T: 17,54		3	7,68	9,86

Declaro que:  
Me foram dispensadas as 3 embalagens  
de medicamentos constantes na receita e  
prestados os conselhos sobre a sua utilização.

Direito de Opção:  
3 Exerci o direito de opção para o medicamento  
com preço superior ao 5.º preço mais barato.

Ass. do Utente 

## Anexo IV - Lista de situações passíveis de Automedicação

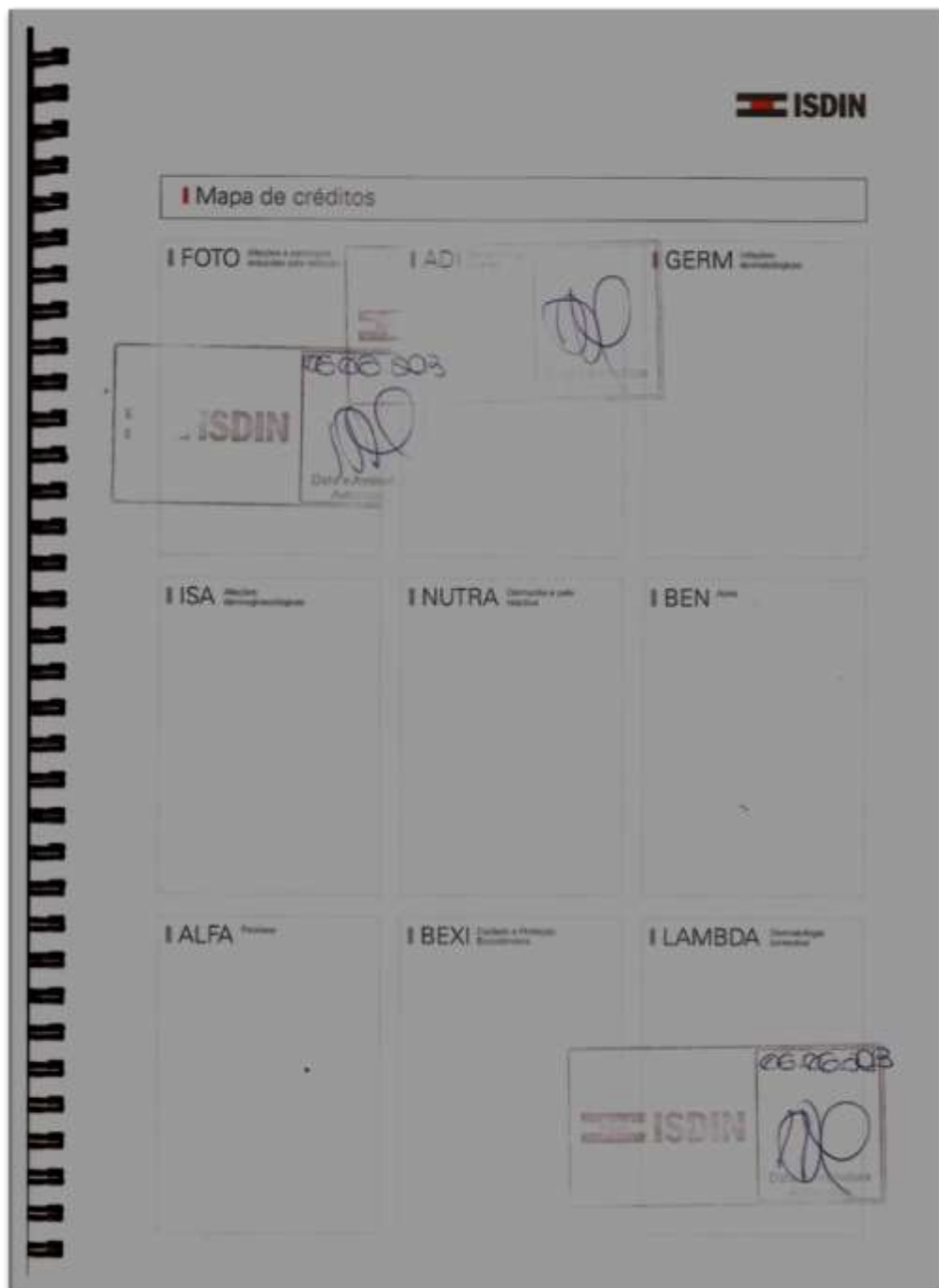
Adaptado do Despacho nº 17690/2007 de 23 de julho.

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo .....	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Diarreia.</li> <li>b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado).</li> <li>c) Pirose, enfartamento, flatulência.</li> <li>d) Obstipação.</li> <li>e) Vômitos, enjoo do movimento.</li> <li>f) Higiene oral e da orofaringe.</li> <li>g) Endoparasitoses intestinais.</li> <li>h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites.</li> <li>i) Odontalgias.</li> <li>j) Profilaxia da cárie dentária.</li> <li>k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio.</li> <li>l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral.</li> <li>m) Estomatite aftosa.</li> </ul>
Respiratório .....	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações.</li> <li>b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite).</li> <li>c) Rinorreia e congestão nasal.</li> <li>d) Tosse e rouquidão.</li> <li>e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</li> <li>f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica</li> <li>g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal)</li> </ul>
Cutâneo .....	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares.</li> <li>b) Verrugas.</li> <li>c) Acne ligeiro a moderado.</li> <li>d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas.</li> <li>e) Micoses interdigitais.</li> <li>f) Ectoparasitoses.</li> <li>g) Picadas de insectos.</li> <li>h) Pitiríase capitis (caspa).</li> <li>i) Herpes labial.</li> <li>j) Feridas superficiais.</li> <li>l) Dermatite das fraldas.</li> <li>m) Seborreia.</li> <li>n) Alopecia.</li> <li>o) Calos e calosidades.</li> <li>p) Frieiras.</li> <li>q) Tratamento da pitiríase versicolor.</li> <li>r) Candidíase balânica.</li> <li>s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal.</li> </ul>

Nervoso/psique.....	<p>t) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.</p> <p>a) Cefaleias ligeiras a moderadas.</p> <p>b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar.</p> <p>c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio.</p> <p>d) Ansiedade ligeira temporária.</p> <p>e) Dificuldade temporária em adormecer.</p>
Muscular/ósseo.....	<p>a) Dores musculares ligeiras a moderadas.</p> <p>b) Contusões.</p> <p>c) Dores pós-traumáticas.</p> <p>d) Dores reumatismais ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite).</p> <p>e) Dores articulares ligeiras a moderadas.</p> <p>f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites.</p> <p>g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.</p>
Geral .....	<p>a) Febre (menos de três dias).</p> <p>b) Estados de astenia de causa identificada.</p> <p>c) Prevenção de avitaminoses.</p>
Ocular .....	<p>a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias.</p> <p>b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</p> <p>c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</p>
Ginecológico.....	<p>a) Dismenorreia primária.</p> <p>b) Contraceção de emergência.</p> <p>c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos.</p> <p>d) Higiene vaginal.</p> <p>e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal.</p> <p>f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exarcebação pré-menstrual.</p> <p>g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do tracto genito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido.</p>
Vascular .....	<p>a) Síndrome varicosa—terapêutica tópica adjuvante.</p> <p>b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).</p>



Anexo V: Certificado da participação nas Formações FOTO, ADI e LAMBDA da Isdin®.



Anexo VI - Verso da receita e informação que deve constar.

FARMÁCIA COSTA - VISEU  
 Dir. Téc.: Dra. Maria Fernanda O.C.F.S. Saraiva  
 Reg. C.R.C. 505951185


CAPITAL SOCIAL: 50.000 Euros  
 Nº de Contribuinte: 505951185  
 DOCUMENTO PARA FACTURAÇÃO  
 01 - R/L/S:6/16/32  
 Rec.:  
 Gen.:

R044KdMn5b0n - 9E40M - 70797 (9) 11/06/13


Prod	PUP	PRef	Qt	Comp	Utente
1)	*9786105*	- Clavenox	01, 875/125 mg x 16 comp rev	8,17	6,96 1 4,80 3,37
2)	*5003009*	- Lionix,	300 mg x 20 cáps	8,81	0,00 1 3,26 5,55
T:				16,98	2 8,06 8,92

Declaro que:  
 Me foram dispensadas as 2 embalagens de medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização.

Direito de Opção:  
 Não exerci direito de opção.

Ass. do Utente 

**FARMÁCIA COSTA, UNIPESSOAL, LDA.**  
 Contribuinte N.º 505 951 185  
 Avenida Cidade Aveiro, Lt. 12 R/c Dt.  
 3510-720 VISEU

11/06/13  


De acordo com o Despacho n.º 15700/2012, no verso da receita deve constar a seguinte informação:

- a) Identificação da farmácia;
- b) Assinatura do farmacêutico;
- c) Data da dispensa dos medicamentos na farmácia;
- d) Preço total de cada medicamento dispensado, valor total da receita, encargo do utente em valor por medicamento e respetivo total, comparticipação do Estado em valor por medicamento e respetivo total, número de registo dos medicamentos dispensados em caracteres e código de barras;
- e) Espaço dedicado à declaração pelo utente da dispensa dos medicamentos, onde conste a frase: «Declaro que me foram dispensadas as nn,nn embalagens de medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização»;
- f) Espaço dedicado à declaração pelo utente em relação ao não exercício do direito de opção: «Declaro que não exerci direito de opção»;
- g) Espaço dedicado à declaração pelo utente do seu direito de opção: «Declaro que exerci o direito de opção para medicamento com preço superior ao 5.º mais barato»;
- h) Espaço dedicado à declaração pelo utente do seu direito de opção no caso de prescrição com justificação técnica destinada a assegurar continuidade terapêutica de tratamento superior a 28 dias: «Declaro que exerci direito de opção por medicamento mais barato que o prescrito para continuidade terapêutica de tratamento superior a 28 dias»;
- i) No verso da receita a farmácia deverá apor ainda o respetivo carimbo de identificação.

7 – As menções referidas nas alíneas f), g) e h) do número anterior, e a respetiva numeração de medicamento(s), são impressas no verso da receita, no momento da dispensa, assegurando o exercício do direito de opção pelo utente consagrado nos n.ºs 3 e 4 do artigo 120.º -A do Decreto -Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, e nos n.ºs 3 e 4 do artigo 3.º da Lei n.º 14/2000, de 8 de agosto, ambos os artigos na redação dada pela Lei n.º 11/2012, de 8 de março.

**Disponível em Diário da República**

<https://dre.pt/pdf2sdip/2012/12/238000000/3924739250.pdf>, acedido a 11 de Junho de 2013.

## Anexo VII - Resumo de documentos a enviar a cada entidade para fecho da faturação e receituário

Adaptado de:

<https://ubithesis.ubi.pt/bitstream/10400.6/1124/1/Relat%C3%B3rio%20de%20est%C3%A1gio%20RITA%20MACHADO.pdf>

	Relação de Resumo de Lotes	Fatura mensal de Medicamentos
Informações	Identificação da farmácia;  Data;  Tipo de lote e nº sequencial;  Valor total do PVP;  Valor total a pagar pelo SNS para cada lote;  Carimbo da farmácia e assinatura do DT;	Identificação da farmácia;  Nº da fatura;  Data;  Organismo;  Total do nº de lotes;  Total de PVP;  Total do encargo dos utentes;  Carimbo da farmácia e assinatura do DT;
Nº cópias a enviar para a ARS	1 Cópia	2 Cópias
Nº de cópias a enviar para a ANF	3 Cópias	1 - SNS 3 - ANF
Nº de cópias a arquivar na farmácia	1 - ARS 1 - ANF	1
Documento para Presidente da ANF: 1 ANF + 1 farmácia		