



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Modulação da permeação cutânea de substâncias ativas a partir de produtos tópicos

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

Ana Laura Vasconcelos de Sousa

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

Orientador: Prof. Doutora Rita Palmeira de Oliveira

Covilhã, outubro de 2016

*“Try to leave this world a little better than you found it and when your turn come to die,
you can die happy in feeling that at any rate you have not wasted your time but have done
your best.”*

— Robert Baden-Powell

Agradecimentos

À Professora Doutora Rita Palmeira Oliveira, por toda a dedicação e disponibilidade demonstrada ao longo da realização deste trabalho, por ter aceite ser a minha orientadora e quero ainda expressar o meu sincero agradecimento.

À Dra. Rita Bela Sousa Nóbrega Calaça por me ter aceite na Farmácia Machico para a realização do estágio curricular e por toda a sua dedicação, disponibilidade e amabilidade. A todos os restantes membros da equipa da Farmácia Machico agradeço o carinho e tudo o que me ensinaram, jamais esquecerei e de certo que serão uma mais-valia no meu futuro como farmacêutica.

Aos meus amigos da Universidade que, sem dúvida, foram um grande apoio na minha vida académica, agradeço por todos os momentos que partilhamos ao longo destes cinco anos. Um agradecimento especial à Ana e à Daniela, as minhas colegas de casa que sempre estiveram ao meu lado, sem vocês teria sido tudo mais difícil.

Por último, mas não menos importantes, à minha família, em especial aos meus pais e ao meu irmão, que sempre foram os meus pilares! Obrigada por terem estado sempre comigo quando eu mais precisava, sem vocês não teria conseguido alcançar e realizar este sonho.

Resumo

Este trabalho encontra-se dividido em dois capítulos que incluem a minha experiência profissionalizante na vertente de investigação e farmácia comunitária.

O primeiro capítulo corresponde ao projeto de dissertação de mestrado, da componente de investigação. Este trabalho teve por objetivo a realização de uma revisão da literatura atual sobre os excipientes e outros compostos que modulam (potenciam ou reduzem) a permeação de substâncias ativas em formulações tópicas. Os potenciadores da permeação na pele são substâncias adicionadas às formulações tópicas e transdérmicas de modo a melhorar a penetração dos fármacos através da pele. Podem atuar por: alteração do funcionamento natural do estrato córneo (SC) de barreira; manutenção da concentração de fármaco no veículo; alteração da natureza do solvente da membrana cutânea; promoção de um reservatório do fármaco na pele; interação com as proteínas intracelulares e os lípidos ou por diminuição da espessura da pele. Foram identificadas várias classes de promotores de permeação com resultados comprovados em associação com fármacos específicos e diferentes perfis de eficácia em fármacos hidrofílicos e lipofílicos. A sua utilização como excipientes de formulações pode promover a eficácia de formulações destinadas a ação terapêutica mais profunda na pele. Contudo, é necessário ter em consideração que a utilização destes excipientes pode também estar associada a problemas de segurança, tais como os efeitos secundários sistémicos dos fármacos quando atingem a corrente sanguínea. Por isso, é essencial que também os profissionais de saúde possuam um conhecimento mais profundo acerca dos modificadores da penetração.

O segundo capítulo diz respeito ao estágio realizado em farmácia comunitária, na Farmácia Machico, sob a orientação da Dra. Rita Bela Calaça, onde é descrito o funcionamento e organização de uma farmácia comunitária bem como as competências profissionais que foram adquiridas ao longo das 20 semanas de estágio.

Palavras-chave

Promotores da permeação cutânea; retardadores de permeação cutânea; permeação cutânea; formulações tópicas; excipientes; farmácia comunitária.

Abstract

This work is divided into two chapters that include my professional experience in the area of research and community pharmacy.

The first chapter corresponds to the master's thesis project, the research component. This study aimed the accomplishment of a review of the current literature regarding the excipients and other compounds that modulate (potentiate or reduce) the permeation of active substances in topical formulations. Skin permeation enhancers are substances added to the topical and transdermal formulations in order to improve the penetration of drugs through the skin. They can act by: altering the natural functioning of the stratum corneum (SC) barrier; increasing/maintaining the concentration of drug in the vehicle; altering the nature of the solvent of the cutaneous membrane; promoting a drug reservoir on the skin; interacting with intracellular proteins and lipids or decreasing the skin thickness. Several classes of permeation enhancers were identified and studies were reviewed on their efficacy in combination with specific drugs and relative efficacy on hydrophilic or lipophilic molecules. Their use in formulations intended for deeper therapeutic activity in the skin may be essential for efficacy. On the other hand, it is necessary to consider that the use of these excipients may be associated with safety issues, such as systemic side effects of drugs once they reach the bloodstream. Therefore, it is essential that health professionals possess a deeper knowledge of penetration enhancers.

The second chapter concerns the internship held in community pharmacy in Machico Pharmacy, under the guidance of Dr. Rita Bela Calaça, which describes the operation and organization of a community pharmacy and the professional skills that have been acquired over 20 weeks of internship.

Keywords

Permeation enhancers; permeation retardants; skin permeation; topical formulations; excipients; community pharmacy.

Índice

Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
Capítulo 1 - Modulação da permeação cutânea de substâncias ativas a partir de produtos tópicos	1
1. Introdução	1
1.1. Pele: anatomia, fisiologia e características gerais de barreira	1
1.2. Aspetos gerais da administração cutânea de fármacos	4
2. Objetivos	5
3. Métodos	5
4. Resultados	6
4.1. Mecanismos que modulam a permeação e principais fatores de influência.....	6
4.1.1. Fatores de administração	12
4.2. Promotores da permeação	12
4.2.1. Água.....	13
4.2.2. Sulfóxidos e seus análogos	14
4.2.3. Amidas cíclicas: Azona e seus análogos	15
4.2.4. Amidas acíclicas: Ureia	16
4.2.5. Pirrolidonas	17
4.2.6. Ácidos gordos.....	18
4.2.7. Álcoois e álcoois gordos	20
4.2.8. Surfactantes	21
4.2.9. Óleos essenciais, terpenos e terpenóides	22
4.2.10. Fosfolípidos	24
4.2.11. Ésteres.....	24
4.2.12. Aminoácidos	26
4.3. Retardadores da permeação	28
5. Conclusão	29
6. Referências.....	31
Capítulo II - Estágio Curricular em Farmácia Comunitária	37
1. Introdução	37
2. Caracterização geral da Farmácia Machico.....	37
2.1. Localização e horário de funcionamento	37
2.2. Instalações físicas e equipamentos	38
2.3. Recursos humanos e respetivas funções	38
2.4. Informação e documentação científica	39
3. Medicamentos e outros produtos de saúde	40
3.1. Sistemas de classificação.....	40
4. Aprovisionamento e Armazenamento.....	41
4.1. Gestão de encomendas	41
4.1.1. Seleção de fornecedores	41
4.1.2. Aquisição de produtos	42
4.1.3. Realização das Encomendas	42
4.2. Receção e verificação das encomendas	43
4.3. Atribuição de preços	43
4.4. Critérios e condições de armazenamento	44
4.5. Controlo dos prazos de validade	44
4.6. Devoluções.....	45
5. Interação do farmacêutico com o utente e o uso racional do medicamento	45
5.1. Comunicação com o utente	45
5.2. Farmacovigilância	46
5.3. Medicamentos fora de uso	47
6. Dispensa de Medicamentos	47
6.1. Medicamentos sujeitos a receita médica.....	47
6.1.1. Regimes de comparticipação	48
6.1.2. Medicamentos sujeitos a receita médica especial.....	49

6.1.3.	Interpretação e validação da receita médica	49
6.1.4.	Conferência da receita médica	50
6.2.	Medicamentos não sujeitos a receita médica	50
6.3.	Cedência de Urgência de Medicamentos sujeitos a receita médica	51
7.	Automedicação	51
8.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	52
8.1.	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	52
8.2.	Produtos dietéticos para alimentação especial	53
8.3.	Produtos dietéticos infantis	53
8.4.	Fitoterapia e suplementos alimentares (nutracêuticos).....	54
8.5.	Medicamentos de uso veterinário	55
8.6.	Dispositivos médicos	55
9.	Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Machico.....	56
9.1.	Atividades realizadas na Farmácia Machico	57
10.	Preparação de medicamentos.....	58
11.	Contabilidade e gestão	59
11.1.	Processamento de receituário e faturação	59
12.	Conclusão	60
13.	Referências	61
Anexos	65
Anexo I	- Receita Normal do Serviço Regional de Saúde, regime normal	65
Anexo II	- Receita Normal do Serviço Regional de Saúde, regime pensionista	66
Anexo III	- Receita Especial	67
Anexo IV	- Comparticipações especiais em Farmácia Comunitária	68
Anexo V	- Lista de situações passíveis de automedicação	69

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação da estrutura da pele.

Figura 2 - Possíveis vias de permeação do fármaco através da pele.

Figura 3 - Representação dos mecanismos de ação dos lipossomas como promotores da permeação de fármacos pela pele: A- penetração do fármaco livre; B - aumento da permeação através de um promotor da permeação livre; C - penetração de vesículas pelos apêndices da pele; D - penetração pela pele após fusão com o estrato córneo ou após adsorção; E - penetração como vesículas intactas.

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classes dos promotores de permeação, os seus mecanismos de ação e exemplos de fármacos para os quais o aumento da permeação por esses excipientes se encontra comprovado.

Lista de Acrónimos

2P	2-Pirolidona
ANF	Associação Nacional de Farmácias
BMZ	Zona de Membrana Basal
CCF	Centro de Conferência de Faturas
DCI	Denominação Comum Internacional
DCM	Dispensa Clínica de Medicamentos
DCU	Cedência de Urgência de Medicamentos
DMAC	Dimetilacetamida
DMCS	Decilmetilsulfoxido
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfoxido
FEFO	“First Expired, First Out”
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NLCs	Veículos lipídicos nanoestruturados
NMP	N-metilpirrolidona
NPs	Nanopartículas
OSAL	Salicilato de octilo
PCL	Poli ϵ -caprolactona
PG	Propileno Glicol
PLA	Ácido Poli Lático
PLGA	Ácido Poli Lático-co-glicólico
PNIPAM	Poli (N-isopropilacrilamida)
PUM	Processo de Uso dos Medicamentos

PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
SLNs	Nanopartículas Lipídicas Sólidas
SLS	Lauril Sulfato de Sódio
SPPs	Péptidos de permeação da pele

Capítulo 1 - Modulação da permeação cutânea de substâncias ativas a partir de produtos tópicos

1. Introdução

1.1. Pele: anatomia, fisiologia e características gerais de barreira

O maior órgão do corpo humano é a pele, representando cerca de 15% de todo o peso corporal (1). Este órgão complexo é composto por três camadas: epiderme, derme e hipoderme (gordura subcutânea); e por diversas estruturas, tais como os folículos pilosos, as glândulas sebáceas e sudoríparas, fibras de colagénio, fibras elásticas e nervosas (2) (Figura 1).

A pele é um tecido mesenquimal e epitelial (2) onde todas as camadas possuem as suas funções e propriedades que, como um todo, contribuem para o desempenho geral das suas funções (proteção, termorregulação, aparência estética) (3). Como representa a maior interface entre o corpo e o ambiente, a pele é constantemente exposta tanto a agentes químicos como físicos quer intencionalmente (ex. detergentes, cosméticos, radiação solar) quer não intencionalmente (ex: outros químicos, poluição, radiação não intencional).

A sua principal característica é o efeito barreira que protege os humanos de agentes potencialmente agressivos, microrganismos e substâncias químicas do ambiente externo (4). Por outro lado, previne a desidratação (5) que depende da natureza do estrato córneo, noutras palavras, a epiderme é responsável por prevenir a perda de água excessiva pela pele e assim permitir a sobrevivência do ser humano e a termorregulação pela produção de suor (6).

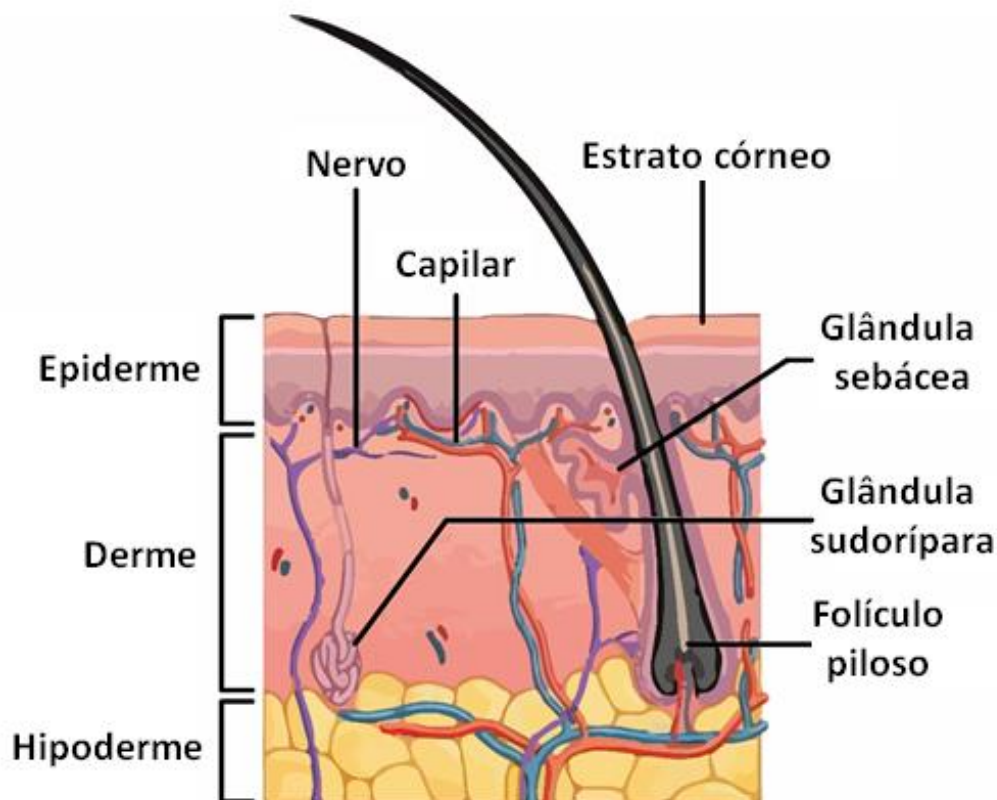


Figura 1 - Representação da estrutura da pele.

A epiderme é a camada mais superficial que é não vascularizada e é composta por um epitélio escamoso estratificado onde as células viáveis predominantes são queratinócitos (7) que formam a camada basal (2). A sua espessura varia consoante a região do corpo, sendo fina na face e mais espessa na região plantar.

Esta camada encontra-se subdividida em quatro camadas que resultam de um processo de diferenciação, ao longo do qual as células basais são transformadas em corneócitos comprimidos: o estrato basal (a camada de células basais); o estrato espinhoso, formado pela migração das células basais no sentido da superfície, formando uma camada de células ligadas entre si por desmossomas; o estrato granuloso, composto por queratinócitos, que libertam os seus componentes lipídicos para o meio extracelular onde formam estruturas lamelares, contribuindo para a coesão do estrato córneo e para a função barreira da pele; e a última subcamada é o estrato córneo que é a camada mais externa da epiderme, constituída por corneócitos, que são células achatadas, com núcleos picnóticos e moderadamente desidratadas (3), revestidas por um envelope proteico (rico em queratina) e ligadas entre si pela matriz extracelular lipídica. Os lipídios intercelulares, que pertencem ao estrato córneo, são excretados através dos corpos lamelares dos queratinócitos no processo de diferenciação e organizam-se em estruturas lamelares, de bicamada (7, 8).

O estrato córneo pode controlar a taxa de penetração de xenobióticos pela pele, porque atua como uma barreira para a absorção cutânea, possuindo a maioria das funções de proteção da epiderme (9). A parte mais externa do estrato córneo sofre uma descamação contínua, que é renovada em períodos de 1 a 3 meses. Este processo de descamação favorece a hidrólise do colesterol presente no estrato córneo. As novas células são formadas no estado germinal na

epiderme e a partir deste ponto começam a sua migração até a superfície da pele. O processo completo, desde o nascimento das células até à formação de nova pele à superfície, demora cerca de 28 dias (10).

Os corneócitos são frequentemente comparados com “tijolos” porque são células mortas densas sobrepostas e são moldadas juntas por corneodesmosomas, sendo revestidas de uma “argamassa” que é uma matriz intercelular de mistura de lípidos (11). As “tight junctions” correspondem a ligações entre células vizinhas que se encontram muito próximas umas das outras cujas membranas estão conectadas formando uma barreira virtual que é impermeável a fluidos (12).

Esta estrutura de “tijolos e argamassa” define a eficácia do estrato córneo como barreira para a permeação tanto de agentes exógenos (no processo de absorção), como para agentes endógenos (no processo de eliminação através da pele) (13).

Existem diferentes mecanismos de transporte pela pele. No estrato córneo a permeação é predominantemente realizada por difusão passiva, seja por via transcelular ou por via intercelular (13).

Para além dos queratinócitos, a epiderme contém, ainda, diferentes tipos de células dendríticas: melanócitos (fundamentais para a produção de melanina que é responsável pela coloração da pele e sua proteção contra a radiação UV), células de Langerhans (com funções imunitárias) e células de Merkel (células sensoriais que comunicam com as fibras nervosas da derme). Os melanócitos e as células de Merkel localizam-se na camada mais profunda da epiderme e que precede a derme - zona de membrana basal cutânea (BMZ), que promove a adesão entre a epiderme e a derme (2).

A derme, em termos de espessura, é a mais espessa das três camadas (13). É composta por: colagénio, elastina e glicosaminoglicanos que são sintetizados pelos fibroblastos, formando a matriz extracelular e é composta também por vasos linfáticos (14).

A derme é caracterizada por ser firme e flexível o que permite a proteção do corpo contra danos físicos (7), tem um papel fundamental na termorregulação e fornece nutrientes à epiderme, através da rede vascular (15).

Esta camada é dividida em duas camadas principais: a derme papilar e a derme reticular (2). A derme papilar é bem provida de vasos sanguíneos e de terminações nervosas sensoriais e está ligada à BMZ (2). Contudo, a maior porção da derme é conferida pela derme reticular, que é a mais profunda, em contacto direto com a hipoderme (2).

A Hipoderme, também conhecida como gordura subcutânea ou subcutis (15) porque é composta por lipócitos, é a camada mais profunda da pele (2) tendo vários milímetros em espessura (13). É um tecido conectivo frouxo de gordura que transporta a maioria dos vasos sanguíneos e nervos às camadas subjacentes e mantém a base dos apêndices da pele (15).

1.2. Aspetos gerais da administração cutânea de fármacos

Apesar de a pele disponibilizar uma grande área de superfície para absorção farmacológica, a veiculação de fármacos neste órgão é um desafio (16) principalmente devido ao efeito barreira que o estrato córneo desempenha quando a pele está íntegra (17, 18). Não obstante, esta atrai os formuladores não só por possibilitar um efeito local mas também quando o objetivo é a absorção de fármacos para a corrente sanguínea, uma vez que é mais prática a administração pelo doente e supera alguns efeitos adversos associados com a administração oral e parenteral (19), evitando o efeito de primeira passagem dos fármacos (20). Estas vantagens têm promovido o desenvolvimento tecnológico para permitir que uma panóplia de fármacos seja administrada através da pele usando formulações tópicas e transdérmicas (13).

De um ponto de vista terapêutico existe uma variedade de fármacos e formulações que visam um efeito local ou até mesmo transdérmico, após aplicação na pele. Anti-inflamatórios, antimicrobianos, protetores e substâncias para tratamento e cicatrização de feridas, são exemplos comuns de moléculas ativas que são incorporados em formulações que exercem o seu efeito sobre a pele ou através da pele. Estas apresentam-se sob a forma semissólida (pomadas, géis, cremes, pastas), sólidas (pós cutâneos, sprays tópicos, materiais de penso) (20), líquidas (suspensões, espumas, shampoos medicamentosos (21), loções, linimentos, tinturas) (22) e sistemas transdérmicos (20).

A capacidade dos fármacos para exercerem o seu efeito terapêutico depende tanto das características físico-químicas do fármaco como de toda a composição do produto (23).

Os produtos tópicos podem ser classificados de acordo com a sua profundidade de ação na pele como: epidérmicos (penetração cutânea reduzida ou nula), endodérmicos (tem a capacidade de penetrar a epiderme sem atingir o fluxo sanguíneo), diadérmica (penetração mais profunda, atingindo o fluxo sanguíneo) e transdérmicos (atinge a derme e permite uma absorção sistémica significativa) (23).

O tipo de formulação do fármaco influencia largamente o seu efeito local ou transdérmico visto que a permeação do fármaco pode ser aumentada usando estratégias de formulação através dos excipientes com propriedades de promoção de permeação (20).

Obviamente, a permeação não intencional de fármacos pelas camadas mais profundas da pele pode promover efeitos adversos sistémicos que devem ser reconhecidos como tal (24). Assim, os excipientes que possuem a capacidade de modular a permeação de fármacos através da pele devem ser bem conhecidos não só pelos tecnólogos que desenvolvem formulação, mas também pelos profissionais de saúde que, deste modo, mais facilmente poderão identificar efeitos adversos de terapêutica cutânea.

2. Objetivos

Este estudo teve como objetivo:

- Rever a literatura atual em relação aos excipientes e outros compostos que modulam (potenciam ou reduzem) a permeação de substâncias ativas em formulações tópicas.
- Perceber a influência dos excipientes com capacidade de promover ou retardar a permeação em processos de desenvolvimento do produto e no desempenho geral dos produtos.
- Rever os mecanismos de ação destes excipientes por forma a auxiliar a seleção adequada de um par excipiente/fármaco para formulações tópicas.

3. Métodos

A pesquisa bibliográfica foi realizada na PubMed, Google académico e Science Direct usando os termos “permeation enhancer”, “skin”, “skin penetration enhancers”, “skin structure”, “epidermis”, “permeation modulation”, “skin permeation”, “permeation mechanisms”, “modulation of skin permeation”, “drug permeation routes”, “permeation in the stratum corneum”, “substances that modulate the permeation”, “drug retardants”, “skin penetration retardants”, entre outros, e combinações entre os termos para identificar artigos potencialmente relevantes.

Critérios de inclusão: artigos de revisão, artigos experimentais ou artigos de ensaios clínicos que abordassem a permeação da pele e os excipientes envolvidos nesse processo, mecanismos de ação ou efeitos adversos sistémicos consequentes da aplicação de produtos tópicos com objetivo de ação local.

Critérios de exclusão: artigos escritos noutras línguas sem ser em Inglês, Francês, Espanhol ou Português.

Ao longo da pesquisa foi feita uma seleção de artigos, tendo em conta a sua relevância para o estudo, obtendo-se no final 104 artigos. Foram ainda usados 3 livros sobre dermatologia e farmacologia geral, como referência para suportar a introdução do tema e para exemplos práticos de excipientes comumente usados.

4. Resultados

4.1. Mecanismos que modulam a permeação e principais fatores de influência

Modelos de pele simples têm sido usados em investigação para estudar a absorção de fármacos através da pele, colocando em evidência a influência da variável da hidratação da pele e o efeito dos promotores da permeação e retardadores, entre outros (25). Estes estudos ajudam a compreender como os fármacos exercem os seus efeitos farmacológicos quer por difusão passiva, quer por mecanismos mediados por transporte (12).

A passagem de moléculas/substâncias através da pele é descrita como absorção dérmica ou percutânea e esta depende das propriedades físicas e químicas das substâncias, das características da estrutura da pele (origem humana ou de outra origem animal, do tipo de pele, da região de onde foi colhida, da densidade dos folículos pilosos e de outros apêndices da pele), o sistema de entrega de fármacos/formulação e até de fatores ambientais (temperatura, humidade) (18, 19).

Os fármacos atravessam a pele principalmente por difusão passiva. Este transporte é descrito como a passagem das moléculas pelas várias estruturas da pele aleatoriamente (13).

Assim, o papel da epiderme não deve ser negligenciado porque para as moléculas atingirem a corrente sanguínea e exercerem os efeitos sistémicos é necessário que elas tenham capacidade para depositar no estrato córneo, difundir através da epiderme e passar através da parte superior da derme (16).

A vascularização da derme permite a permeação de fármacos para tecidos mais profundos obtendo-se assim efeitos sistémicos. Adicionalmente à derme, os folículos pilosos e as glândulas são extensamente vascularizados, por conseguinte, representam vias para a distribuição sistémica de fármacos (13).

Quando a barreira da pele está intacta, as moléculas ativas podem atravessar os corneócitos do estrato córneo (penetração transcelular/intracelular), circundar os espaços lipídicos do estrato córneo (penetração intercelular) ou penetrar pelos apêndices da pele particularmente pelos folículos pilosos, glândulas sebáceas e/ou sudoríparas (Figura 2). Através destes mecanismos estas substâncias acabam por penetrarem a pele atingindo uma camada específica da pele, permeando a pele (passagem de uma camada da pele para outra) ou mesmo sendo absorvidas para o sistema vascular (18, 19, 26).

No início dos anos 70 foram realizados diversos estudos *in vivo*, com a molécula nicotinato de metilo, que confirmaram a importância da via intercelular. Desde esta altura, os investigadores têm vindo a estudar a permeação de substâncias ativas através da pele. A permeação transdérmica de moléculas ganhou especial importância na área dos cuidados da pele pois é a forma mais eficaz de entrega de fármacos pela pele (27, 28).

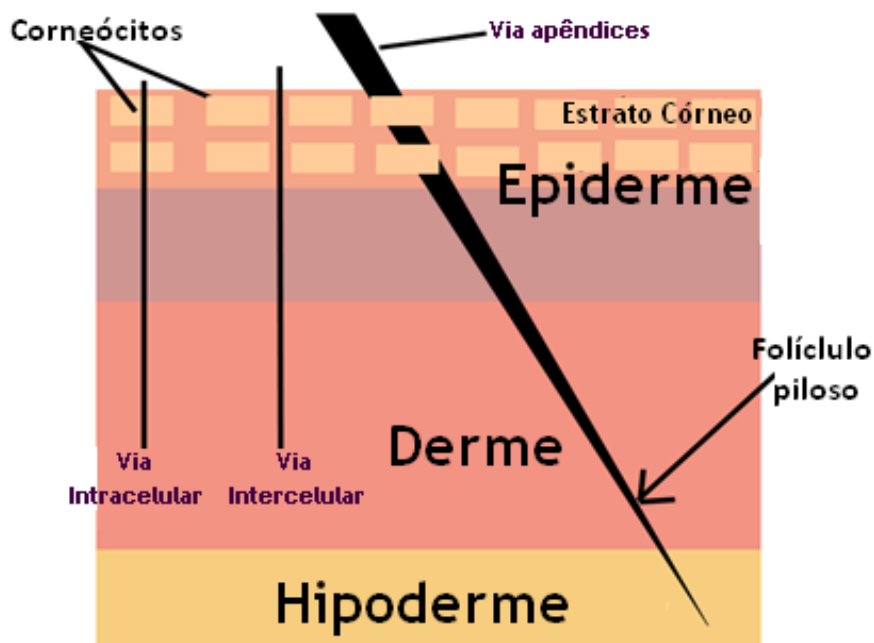


Figura 2 Possíveis vias de permeação do fármaco através da pele.

As moléculas hidrofílicas penetram através dos corneócitos (via intracelular) enquanto que as moléculas hidrofóbicas preferencialmente permeiam pela via intercelular porque a matriz extracelular lipofílica representa uma barreira à penetração das substâncias hidrofílicas. Entre os mecanismos de penetração de fármacos, a via intercelular é a mais importante, mas se a penetração é feita por nanopartículas hidrofílicas, lipossomas e outros fármacos hidrofílicos a permeação processa-se preferencialmente pelos apêndices da pele. Por exemplo, os folículos pilosos permitem uma maior penetração das nanopartículas poliméricas com um tamanho de 640 nm aproximadamente. Estes apêndices podem ser uma via eficaz para contornar problemas associados com a veiculação de fármacos através da pele (13, 19, 29, 30).

As características físicas e químicas das moléculas são os principais fatores a serem considerados em relação à sua capacidade de permear a barreira da pele (31). Por exemplo, para um fármaco ser candidato a permeação transdérmica deve ter um peso molecular menor que 500Da, um ponto de fusão abaixo de 200°C, lipofilicidade moderada (log P entre 1 e 3), ser solúvel em água (> 1mg/ml) e ser farmacologicamente potente(28, 30, 32).

A água tem de facto um papel muito importante no funcionamento adequado da permeabilidade da pele, assim, o estado de hidratação da pele influencia cerca de 95% da permeabilidade das substâncias na pele. Por exemplo, o edema dos corneócitos irá alterar o comportamento das substâncias que passam através da pele, uma vez que, embora possa ser benéfica em determinadas situações, quando este efeito ocorre isoladamente, em geral, diminui a permeabilidade (28, 32).

A difusão que ocorre no transporte através da pele pode, principalmente, ser caracterizada como um processo passivo, o que significa que as substâncias podem atravessar os espaços lipídicos ou as “tight junctions” por via intercelular ou transcelular (12, 13).

A difusão das moléculas através da derme é comparável ao que ocorre na epiderme viável, devido às suas semelhanças quanto à constituição aquosa. No entanto, a derme é extensamente vascularizada o que promove o transporte de fármacos, como acontece com o sistema linfático (13).

4.1.1 Fatores de formulação

A extensão da permeação do fármaco através da pele também é influenciada pelas características do veículo e as características gerais da forma farmacêutica concebida para veicular a substância ativa. Por exemplo, para que o sistema transdérmico de fármacos seja capaz de libertar o fármaco em camadas mais profundas da pele, é necessário que apresente certas características, tais como, possuírem propriedades adesivas, formarem reservatórios de fármaco e também possuírem uma membrana que vai ser responsável por controlar a taxa de libertação do fármaco, tornando-a consistente por forma a evitar flutuações e conseqüentemente melhorar a eficácia e segurança. Devem também ter uma camada protetora que é removida antes da aplicação do dispositivo na pele (33).

O uso de excipientes, conhecidos pelas suas capacidades de aumento da penetração do fármaco (promotores da permeação) podem ser aplicados a sistemas transdérmicos e a outras formas farmacêuticas tópicas para melhorar a distribuição farmacológica pela pele ou para aumentar as propriedades viscoelásticas. Esta propriedade é importante na formulação dos produtos porque influencia o efeito potenciador ou retardador da permeação manifestado pelos excipientes. Por exemplo o ácido oleico potencia um maior mecanismo de suporte, enquanto que moléculas com um peso molecular mais baixo (como o mentol e o dipropilenoglicol) irão promover a flexibilidade. Devido a estas diferenças nas propriedades dos excipientes é necessário ter em conta as suas particularidades no momento da seleção destas substâncias, dependendo do tipo de ação que se pretende obter com o sistema (34).

As moléculas hidrofílicas são frequentemente utilizadas em produtos para cuidado da pele, como o etilenoglicol, glicerol e ureia. A influência destas moléculas na permeação é importante em diversas formulações, como é o caso dos sistemas de entrega transdérmica de fármacos (28).

Outras estratégias de formulação têm sido desenvolvidas para aumentar a solubilidade da substância ativa e para promover a permeação do fármaco como os sistemas de microemulsão e as nanopartículas.

O sistema de microemulsão é constituído por uma fase aquosa e uma fase oleosa e por um surfactante, sendo uma solução líquida termodinamicamente estável e com um tamanho de gota entre 10 a 100 nm. É um sistema com elevada capacidade de solubilizar e por isso com facilidade em incorporar fármacos na pele, tanto hidrofílicos como lipofílicos (35, 36).

Estes sistemas de entrega de fármacos novos têm mostrado facilidade em veicular determinados fármacos (como o cetoprofeno, triptolide, apomorfina, lidocaína, estradiol, cianocobalamina e ibuprofeno) e assim aumentar a penetração dérmica e a retenção. Entre as muitas vantagens destes sistemas as que se destacam são: aumento da solubilidade das substâncias

ativas, diminuição dos efeitos adversos, boa estabilidade termodinâmica e a capacidade de se formar espontaneamente (35, 37).

Os mecanismos de ação para a permeação na pele associados a sistemas de microemulsão incluem: o aumento da solubilidade do fármaco devido à potencial incorporação de uma grande fração da fase lipofílica e / ou hidrófila e portanto apenas a fração ativa dissolvida penetra na pele; a existência de uma maior interação com os lípidos do estrato córneo, facilitando assim a penetração e a retenção na pele; o facto do tamanho da gotícula ser nano transporta facilmente fármacos através da pele (37).

As formulações que contêm nanopartículas (NPs) são sistemas de veiculação de fármacos que têm sido extensamente estudados ao longo das últimas décadas, pois podem permitir a obtenção de melhores resultados farmacológicos com menos efeitos adversos, a entrega de fármacos hidrofílicos e lipofílicos a locais de ação alvo, ao mesmo tempo que é uma tecnologia bastante segura, não invasiva e adequada para o tratamento de doenças da pele (38, 39).

NPs são sistemas coloidais com um tamanho entre 10 a 1000 nm, que podem ser constituídos por polímeros naturais ou sintéticos, açúcares, lípidos ou moléculas inorgânicas que formam estruturas onde os fármacos podem ser contidos, quer estejam dissolvidos ou não. Atualmente já existem inúmeras aplicações dermatológicas de nanopartículas, embora ainda seja um assunto que promove muita investigação (27, 38, 40). Etossomas, nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) e veículos lipídicos nanoestruturados (NLCs) são exemplos de sistemas nanoparticulados concebidos para facilitar a veiculação de fármacos (41). Alguns dos polímeros mais frequentemente investigados no desenvolvimento de sistemas nano de veiculação de fármacos na pele são o quitosano, ácido poli láctico-co-glicólico (PLGA), ácido poli láctico (PLA) e o poli ϵ -caprolactona (PCL) (39).

A taxa de permeação das nanopartículas pode ser estimada mediante a aplicação da teoria da difusão, considerando que o tamanho da partícula e a permeação são inversamente proporcionais, isto é, quanto maior for o tamanho das nanopartículas menor é a sua penetração. Quando a pele está danificada, a penetração das nanopartículas por difusão não ocorre, mas estas podem passar através dos apêndices da pele (27, 42).

Os mecanismos associados à permeação na pele das nanopartículas ainda não estão completamente clarificados, uma vez que foi provado que estas partículas penetram o estrato córneo, porém também atingem a circulação sistémica e existem teorias que explicam que os NPs se depositam na matriz de pele sendo continuamente libertados. Para que esta penetração ocorra as partículas devem ter características específicas em relação ao tamanho, superfície, forma e carga (40).

Outro exemplo de aplicação das nanopartículas para entrega de fármacos na pele são as ciclodextrinas (compostas por 5 ou mais unidades de α -D-glucopiranosida com um interior hidrofóbico e superfície hidrofílica) a qual promove a veiculação de substâncias pobremente solúveis em água formando complexos estáveis com as moléculas ativas. As ciclodextrinas aumentam as espécies solubilizadas no local de absorção e por isso aumentam a permeação dos fármacos por difusão passiva. Outro mecanismo de ação das ciclodextrinas é a interação destas

partículas com os lípidos livres no estrato córneo, devido à sua capacidade para formar complexos de inclusão e assim alcançando a penetração da pele (39).

A penetração de nanopartículas através a pele podem causar alguns efeitos secundários, incluindo reações alérgicas devido à libertação de certos metais, a partir da NP (que pode conter impurezas devido ao processo de produção), que podem provocar reações cutâneas ou respiratórias (40).

As nanopartículas lipídicas constituem outro tipo de nanopartículas compostas por uma fase lipídica e um agente emulsionante com função de estabilização, onde o fármaco pode ser incorporado (29, 43)

As nanopartículas lipídicas podem penetrar a pele através dos folículos pilosos, o que é uma vantagem em determinados sistemas transdérmicos e permitem o transporte de moléculas lipofílicas e hidrofílicas (29, 43).

As vantagens do uso de SLNs (nanopartículas baseadas em lípidos sólidos à temperatura ambiente e corporal) envolvem a ausência de toxicidade, a promoção da biodisponibilidade de substâncias lipofílicas, facilidade de uso, permitirem que as moléculas fotossensíveis não se degradem, proteger da luz, humidade e oxidação e a minimização dos efeitos adversos (43).

Uma particularidade é que as SLNs não apresentam capacidades de libertação prolongada, o que pode ser uma barreira para a administração transdérmica. No entanto, elas podem formar um reservatório na pele e, alterando o seu tamanho, lipofilicidade e composição pode ser alcançada a permeação através dos folículos pilosos (29).

Um exemplo de aplicação desta tecnologia é a formulação tópica da anfotericina B que é um antifúngico de largo espectro. A aplicação tópica deste fármaco é benéfica nos tratamentos da pele e a nanotecnologia demonstrou ser benéfica na entrega dermatológica de anfotericina B (*in vitro*) (43).

Vesículas lipídicas, particularmente lipossomas, também foram estudadas para aplicações na pele. A sua maior limitação é a limitada estabilidade física e química e os lipossomas convencionais estão associados a permeação limitada através da pele. Assim, os niossomas (vesículas formuladas a partir de surfactantes não-iónicos) com polietilenoglicol (PEG) e os lipossomas formulados com etanol (etossomas) foram desenvolvidos porque têm capacidade de permear a pele e veicular fármacos. Por outro lado, existem os transferossomas, outro transportador de lípidos, que é capaz de deformar lípidos e assim passar pelo estrato córneo, transformando-os em transportadores transdérmicos de fármacos (44).

Ao alterar os lipossomas em sistemas de administração de fármacos eficazes, eles são capazes de: reduzir os efeitos secundários através da redução da absorção sistémica, produzir um efeito no local alvo; promover a absorção transdérmica direta para os apêndices da pele e, assim, conseguir a absorção sistémica; proporcionar anestesia local por causa do potencial para anestésicos locais serem encapsulados em lipossomas (26).

Diversos mecanismos foram propostos para explicar a interação dos lipossomas na pele, como representado na Figura 3 comparando o fármaco livre (Figura 3A) com a entrega do fármaco através de vesículas (Figura 3C).

Como podemos ver na Figura 3, mecanismo B, o fármaco pode penetrar com a ajuda de um promotor da permeação, como o propilenoglicol (PG). Estes promotores vão perturbar o normal funcionamento do lipossoma tornando-o mais fluido e assim promovem a penetração do fármaco pela pele (26, 45).

Outro mecanismo que pode ser usado pelos lipossomas é representado na Figura 3C, mostrando a penetração de vesículas pelos folículos pilosos (via dos apêndices). Após numerosos estudos, o mecanismo revelou não ser o preferido para a penetração dos lipossomas embora possa ser aumentado quando combinado com iontoforese (26, 29, 46).

Os lipossomas também demonstraram ter capacidade para penetrar a pele através da fusão com o estrato córneo ou por adsorção, ou seja, as vesículas podem fixar-se à superfície do estrato córneo e por isso libertar o fármaco diretamente para a pele ou podem até fundir-se e misturar-se com os lipídios do estrato córneo e conseqüentemente aumentar a concentração do fármaco na pele (Figura 3D) (26, 46).

Por fim, estas vesículas demonstraram habilidade para penetrar as camadas exteriores da pele como vesículas intactas (Figura 3E). Embora seja difícil entender como é que vesículas intactas de lipossomas penetram a pele, existem estudos que comprovam este mecanismo, especialmente na pele danificada como nos casos de eczema. Para que isto aconteça, é necessário que as vesículas tenham certas características físico-químicas e, em certos momentos, podem ser usados como transportadores (26).

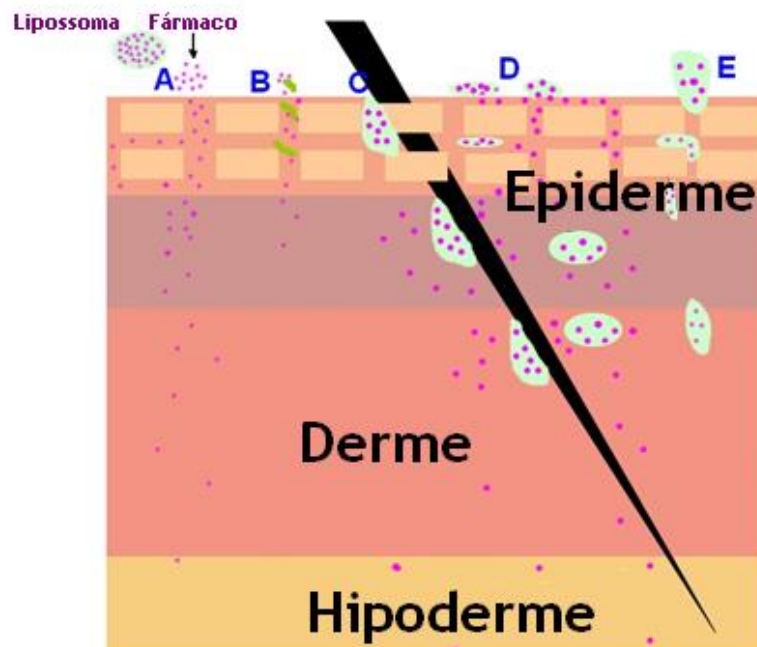


Figura 3 - Representação dos mecanismos de ação dos lipossomas como promotores da permeação de fármacos pela pele: A - penetração do fármaco livre; B - aumento da permeação através de um promotor da permeação livre; C - penetração de vesículas pelos apêndices da pele; D - penetração pela pele após fusão com o estrato córneo ou após adsorção; E - penetração como vesículas intactas (26).

Os péptidos são substâncias hidrofílicas, carregadas a pH=7 e com um peso molecular entre 300 e 1000 kDa. Devido às suas características físico-químicas é expectável que os péptidos não penetrem a barreira da pele. Contudo, eles são chamados de péptidos de permeação na pele (SPPs) e são usados como promotores da permeação pois podem ser administrados transdermicamente e com grande potência desde que as suas propriedades sejam modificadas, tais como o aumento da lipofilicidade ou até a incorporação de péptidos em transportadores hidrofóbicos. Como os SPPs não têm efeito direto nos lípidos do estrato córneo assume-se que o seu efeito de promoção da permeação não ocorre pela via intracelular (30, 47).

A via de eleição para a permeação dos SPPs na pele é a transcelular, a qual implica que estes possuam capacidade de penetrar os corneócitos hidrofílicos circundados de queratina. Para que os SPPs exibam o seu comportamento estes devem passar por várias etapas de particionamento e difusão (47).

4.1.1. Fatores de administração

Uma nova tecnologia para a veiculação de fármacos através da pele é o sistema de micro-agulhas. Este sistema permite a entrega da substância ativa, sem dor e sem hemorragia, devido ao tamanho das agulhas. Estudos têm demonstrado que as moléculas hidrofílicas permeiam melhor do que as lipofílicas, por exemplo o paracetamol (hidrofílico) permeia melhor do que o ibuprofeno (lipofílico) e também deve ter ponto de fusão mais baixo. Isto pode ser explicado pelo facto de que as moléculas hidrofílicas passam de forma mais eficaz as camadas exteriores da pele, atingindo rapidamente o alvo terapêutico visto que a derme não representa uma barreira para os compostos hidrófilos (31).

Outra forma de transportar moléculas pela pele é através da iontoforese. Esta técnica usa uma corrente constante de pequena voltagem e assim impulsiona as moléculas carregadas para a pele. A entrega de fármacos por iontoforese foi demonstrada efetiva para algumas moléculas tais como a hormona luteinizante, hormona libertadora da tirotropina, ciclosporina, nafarelina, arginina vasopressina, octreotido, calcitonina e insulina (30).

A permeabilidade da pele nem sempre ocorre de um modo uniforme, o que pode ser explicado pelas diferenças anatómicas, variando consoante o número, tamanho e espessura das células que constituem o estrato córneo e até mesmo o lugar onde se encontram os apêndices da pele e sua densidade (48).

4.2. Promotores da permeação

Os potenciadores da permeação são excipientes adicionados às formulações tópicas e transdérmicas, a fim de melhorar a permeação das substâncias ativas através da pele (9, 49).

O maior desafio na pratica clinica dermatológica é escolher o tratamento tópico apropriado ao problema de saúde do doente, visto que é necessário ter em conta não só o fármaco como

também os excipientes que constituem a formulação pois irá influenciar a forma como as substâncias ativas são entregues na pele (50). Os estudos realizados para compreender a penetração das substâncias na pele são essenciais, para detetar potenciais riscos. Infelizmente, a maior parte dos modelos são focados no estrato córneo, negligenciando a derme e a epiderme (25).

Os promotores da permeação são habitualmente usados em formulações tópicas, aumentando a entrega farmacológica sem prejudicar as células viáveis, uma vez que eles alteram a natureza do estrato córneo de uma forma reversível. O objetivo destes excipientes é conduzir o fármaco a camadas mais profundas na pele, e até à circulação sistémica (33, 51).

Como os promotores da permeação são formulados para serem usados na pele devem ter um coeficiente de partilha semelhante ao da pele, e além disso, existe um conjunto de características que, idealmente, eles devem apresentar (51, 52):

- Ser não-tóxicos, não-irritantes ou não-alérgicos;
- Idealmente, ter uma ação rápida e previsível atividade e duração de ação;
- Ser inertes farmacologicamente, isto é, não se devem ligar a recetores do corpo;
- Atuar unidireccionalmente, promovendo a entrada da substância ativa no corpo sem perdas de material endógeno;
- Possuir compatibilidade com fármaco, independentemente do tipo de formulação tópica;
- Promover a sensação de textura natural da pele;
- Permitir o restabelecimento da função barreira da pele, assim que a formulação é removida.

No geral, os promotores da permeação têm diferentes grupos químicos funcionais, atuando por diversos mecanismos de ação para promover o transporte do fármaco pelas camadas da pele (53). Tais mecanismos de ação são baseados na sua capacidade para (9, 52, 54):

- Alterar o funcionamento natural de barreira do estrato córneo, promovendo a difusão do fármaco através da pele;
- Aumentar a concentração de substância ativa no veículo, isto é, aumentar a atividade termodinâmica do fármaco;
- Melhorar o particionamento do fármaco na pele, alterando a natureza do solvente da membrana cutânea (aumento da libertação para as camadas superiores da pele);
- Formar um reservatório de fármaco na pele;
- Alterar a via de penetração através da interação com proteínas intracelulares ou através da diminuição da espessura da pele.

4.2.1. Água

A água é a substância mais antiga e natural e é amplamente utilizada na promoção da permeação tópica e transdérmica de fármacos. Esta tem a capacidade de modificar o coeficiente de partilha do estrato córneo devido à sua capacidade para alterar a solubilidade dos permeantes no estrato córneo (4, 52, 55).

Muitas preparações para a pele usam água nas suas formulações, tais como, pomadas e pensos transdérmicos, melhorando a administração dos fármacos (52, 56).

O estado de hidratação do estrato córneo é, de facto, um importante fator na permeação dos fármacos através da pele: quanto maior o estado de hidratação, maior o fluxo de fármaco que passa através da pele. Isto é verdade para ambos os fármacos hidrofílicos e lipofílicos (52, 53).

A água pode causar alguma irritação e edema na pele devido à absorção de água por parte dos corneócitos que dilatam e, conseqüentemente, mudam a estrutura da bicamada lipídica (52, 56).

4.2.2. Sulfóxidos e seus análogos

Dimetilsulfóxido (DMSO) é um solvente aprótico frequentemente utilizado como promotor de permeação para as camadas mais profundas da pele, o qual foi originalmente utilizado para aumentar o particionamento do fármaco pela pele (11, 53). Tem características higroscópicas e promove a hidratação da pele. O DMSO é conhecido como o “solvente universal” porque é utilizado em muitas formulações farmacêuticas e em procedimentos laboratoriais, sendo incolor, inodoro e possui propriedades antioxidantes. (52, 54, 57).

Este solvente é eficaz como promotor de permeação para fármacos hidrofílicos e lipofílicos. O DMSO faz com que a bicamada lipídica se torne “frouxa” e por isso mais flexível, por interagir com os lipídios do estrato córneo (10, 52, 54).

Quando o solvente DMSO é utilizado como promotor de permeação pode atuar simultaneamente por dois mecanismos: por redução da resistência da pele e por aumento do particionamento do fármaco através da pele, e por isso aumentar o fluxo de fármaco (54). A performance do DMSO como promotor da permeação também depende da sua concentração: a altas concentrações forma um poro de água na estrutura bicamada, mas estas concentrações podem levar a efeitos tóxicos na pele, como eritema e pode perturbar o estrato córneo através de desorção dos lipídios no lado externo da membrana o que leva à sua quebra e dissolução (10, 11, 52, 58). A baixas concentrações, o DMSO causa um decréscimo da espessura da membrana devido à expansão lateral da membrana. Se a concentração do DMSO é intermédia (nem muito alta nem muito baixa), ele pode contribuir para a formação de múltiplos poros de água transientes devido às suas propriedades anfifílicas (10).

A capacidade do DMSO para formar poros aquosos é extremamente importante no caso da promoção do transporte de fármacos hidrofílicos através da pele. Também facilita o transporte de iões, causando perturbações no potencial de ação das células nervosas, o que explica a habilidade do DMSO para induzir analgesia (10, 52). Contudo, o DMSO pode potenciar apoptose das células e por isso ser tóxico para elas (10).

De evidenciar que os estudos realizados com diferentes formulações contendo DMSO mostraram que a melhor e maior penetração na pele ocorreram em sistemas de fase líquida (com o DMSO como veículo) (59).

Uma vez que existem reações cutâneas que advêm do uso do DMSO foram desenvolvidos análogos químicos do mesmo, como o DMAC (dimetilacetamida) e o DMF (dimetilformamida) os quais têm também grandes capacidades para aumentar a penetração na pele de diversos fármacos, por exemplo, da lidocaína e da naloxona (52). O DMCS (decilmetilsulfóxido) também foi proposto como promotor da permeação, mas não existem informações acerca do seu mecanismo de ação (11).

Para a administração transdérmica do α -tocoferol, estudos realizados em várias formulações demonstraram que os excipientes DMSO, DMF e etanol foram mais favoráveis para a entrega farmacológica na pele (59).

Existe uma formulação de idoxuridina que contém DMSO como veículo. Este fármaco é usado no tratamento tópico de infeções causadas por herpes na pele. O DMSO também está incluído em formulações de diclofenac comercializadas no Reino Unido e, na Alemanha, existem géis, utilizados no tratamento de doenças articulares e músculo-esqueléticas, que possuem 10% deste solvente (52, 55).

O DMSO tem sido testado utilizado para a entrega transdérmica de determinados fármacos, como o diclofenac, ciclosporina e timolol (55).

Também foram realizados estudos de formulações de insulina com o DMSO (a 2%) como solvente, tendo sido demonstrado um aumento da permeação da insulina através da pele. Microemulsões com DMSO (a 2%) também demonstraram que o fluxo de fármaco é maior, em comparação com o fármaco em solução aquosa (54).

4.2.3. Amidas cíclicas: Azona e seus análogos

O composto azona (laurocaprama), foi um dos primeiros compostos a serem patenteadas em 1976 como um potenciador da permeação na pele, uma vez que foi demonstrado ser eficaz em ultrapassar a barreira do estrato córneo (60, 61).

Este promotor é incolor, inodoro, de textura ligeira com sensação oleosa, mas sem ser oleoso, com um ponto de fusão de -7°C . É altamente lipofílico e solúvel na maior parte dos solventes orgânicos, até em álcool e propilenoglicol. Uma das vantagens de usar este excipiente é relaciona-se com o facto de ser pouco tóxico e irritante. Devido às suas características, permite a passagem de fármacos com diferentes perfis de lipofilicidade através da pele (52, 60, 62, 63).

A azona é eficaz na promoção da permeação de fármacos lipofílicos e hidrofílicos, apesar da sua eficácia ser dependente da concentração e do veículo em que está incorporada. Foi demonstrado que este composto é mais eficaz a baixas concentrações (entre 0,1% a 5%) (52, 60, 64).

O mecanismo pelo qual a azona atua é através da interação das porções lipídicas do estrato córneo e perturbação do arranjo desta camada, sendo que esta interação não ocorre homogeneamente devido à variedade de lípidos que existem na bicamada do estrato córneo. Através desta ação, ela aumenta a difusão do fármaco pela pele porque tem a capacidade de ultrapassar a resistência oferecida pela pele (11, 52, 60, 64-66). Por outras palavras, a azona vai

modificar a fluidização dos lípidos e por isso alterar a formação queratinosa dos lípidos, localizada no estrato córneo (53, 61, 67). Como um resultado desta ação, ela forma “furos” entre os lípidos, facilitando a permeação de fármacos pela pele (63).

Na prática, estudos com diferentes formulações com o fármaco sumatriptano demonstraram que as formulações que continham azona foram as que permeavam melhor a pele, quando comparadas com formulações contendo PEG e etanol (64).

A difusão do midazolam pela pele humana, *in vitro*, também demonstrou ser melhorada pelo uso de azona como transportador (68).

Estudos de permeação com o naproxeno foram realizados *in vitro*, tanto em pele humana como de ratos, e a azona demonstrou ter capacidade para aumentar a permeação deste fármaco, quando comparado com a solução saturada de naproxeno (controle) (66).

No caso da permeação da progesterona através da pele, a azona também mostrou ter influência, embora tenha havido uma diminuição na quantidade de progesterona dentro das membranas (62).

Como a azona tem um efeito hidratante sobre o estrato córneo, ela tem demonstrado promover a penetração na pele de flurbiprofeno, em conjunto com outros excipientes (como os ácidos gordos insaturados, os monoterpênicos cíclicos e os fosfolípidos) (65).

4.2.4. Amidas acíclicas: Ureia

A ureia é uma molécula linear, quando se encontra na forma sólida, devido à rede de ligações de hidrogénio intermoleculares (69). Esta é utilizada como potenciador de permeação e a sua ação irá depender da escolha do solvente em que irá ser incorporada. No entanto, a sua principal ação envolve a desestabilização dos lípidos cutâneos (53).

A ureia parece ter a capacidade de aumentar o teor de água da pele, isto é, tem poder de hidratação e, dependendo da concentração utilizada ela exhibe propriedades queratolíticas, afetando os corneócitos presentes no estrato córneo. Estas propriedades queratolíticas são particularmente evidenciadas quando a ureia é combinada com o ácido salicílico. A ureia tem a capacidade de ser solúvel em água e, portanto, é depositado no estrato córneo superior (onde o teor de água é inferior a 50%). Devido a estas características, a ureia aumenta o potencial para a permeação do fármaco na pele e é utilizada como uma substância ativa em diversas doenças, tais como a psoríase, ictiose e outras doenças de pele (52, 69-71). Um dos efeitos de ureia na pele é a sua capacidade para alterar a cinética de permeação de fármacos através do estrato córneo e, conseqüentemente, aumentar o tempo de retenção do fármaco na pele porque altera o modo como o medicamento é ligado (71). Tanto a ureia hidratada como a solvatada fazem com que os corneócitos e regiões intracelulares inchem e, assim, promovem o fluxo de fármacos através da pele (70). Os corticosteróides e os antifúngicos são exemplos de fármacos que são influenciados pela ureia relativamente à sua permeação na pele (71).

Relativamente a questões de segurança, a ureia é considerada um excipiente bem tolerado, com efeitos adversos insignificantes sendo uma escolha segura para aplicação na pele (71).

Embora não haja uma teoria sobre a forma como a ureia penetra na pele, a relação entre o efeito hidratante e a penetração desta molécula ainda não foi determinada devido à falta de meios para determinar esta permeação (69). Além disso, análogos da ureia foram estudados a fim de determinar um composto com uma maior potência do que a ureia. Análogos alquilo e arilo da ureia foram caracterizados como potenciadores da permeação (52, 71). Estes demonstraram ser mais potentes do que a ureia como potenciadores de permeação particularmente com o 5-fluorouracilo, quando aplicados na pele, uma vez que a ureia sozinha foi ineficaz (52).

4.2.5. Pirrolidonas

As duas pirrolidonas utilizadas como substâncias que melhoram a penetração na pele são 2-pirrolidona (2P) e N-metilpirrolidona (NMP) (11, 52).

A N-metilpirrolidona é a pirrolidona mais estudada como promotor da permeação cutânea, a qual é utilizada em preparações semissólidas desde os anos 80, depois de ter demonstrado a sua capacidade em aumentar a solubilidade dos fármacos pouco solúveis na pele, contribuindo assim para uma melhor permeação da substância ativa (17, 55, 72).

Estes compostos parecem exercer maior efeito em moléculas lipofílicas do que em hidrofílicas, tal como acontece com a maior parte dos compostos de azona, o que pode ser devido ao facto de estes compostos terem maior poder de permeação em fármacos pobremente hidrofílicos (17, 52).

O solvente NMP é aprótico e miscível com a maior parte dos solventes, como com a água e álcoois, em similaridade com o 2P que por sua vez é líquido a temperatura inferior a 25°C (52).

As pirrolidonas aumentam a permeação de alguns medicamentos na pele através de interações com as proteínas e os lípidos do estrato córneo (17). Ou seja, eles têm elevada capacidade de particionamento nesta camada da pele e até podem criar reservatórios nas membranas da pele (52).

No caso específico do NMP, este excipiente altera a solubilidade do fármaco no estrato córneo, destabilizando as cabeças polares dos lípidos da bicamada do estrato córneo, e assim aumenta o particionamento do fármaco dentro da pele, com conseqüente aumento da permeação da substância ativa (17, 73). Por outras palavras, o NMP é uma substância que se acumula extensivamente na pele, solubilizando o fármaco e aumentando a sua permeação pelo estrato córneo (17).

As pirrolidonas têm demonstrando um aumento da permeação de substâncias como o manitol, 5-fluorouracilo e sulfaguanidina (substâncias hidrofílicas) como também da betametasona-17-benzoato, hidrocortisona e progesterona (substâncias lipofílicas). O NMP provou ser eficaz, *in vitro*, no aumento da permeação do captopril quando incorporado na matriz de um penso transdérmico (52).

Estudos clínicos demonstraram que o NMP usado em formulações de hiperacina funciona como solvente e promotor da permeação e por isso melhorou a eficácia da hiperacina no tratamento de tecidos cancerosos com boa aceitação por parte dos doentes (72).

O NMP não foi eficaz no aumento da permeação de determinados fármacos, através de pele de porco e epiderme humana, como é o caso da melatonina e do cloridrato de diltiazem e apesar de aumentar a solubilidade da hidrocortisona não aumenta a difusão deste fármaco através da pele (17).

Contudo, as pirrolidonas demonstraram induzir reações adversas por isso o seu uso na pratica clinica encontra-se limitado. Estes promotores da permeação foram associados ao desenvolvimento de eritema, apesar de reversível, e foi associado a reações tóxicas de contacto (11, 52). Por isso, estes excipientes são sobretudo usados para aplicações veterinárias (55).

4.2.6. Ácidos gordos

Os ácidos gordos são compostos químicos constituídos por uma cadeia hidrocarbonada alifática e um grupo terminal de ácido carboxílico (51). Estas substâncias têm sido usadas para aumentar a permeação cutânea de determinados fármacos sendo o ácido oleico o exemplo mais popular e nos últimos 20 anos tem sido incorporado em formulações tópicas por serem seguros e não tóxicos (52, 74).

Dependendo da estrutura química dos ácidos gordos estes excipientes vão possuir diferentes efeitos como promotores da permeação. A estrutura, o comprimento da cadeia alquilo e o grau de saturação são fatores que influenciam a ação destas substâncias pertencentes à classe de potenciadores de permeação lipofílicos. Devido à sua natureza lipofílica é necessário usar um cosolvente uma vez que esta irá influenciar a permeação (75, 76).

Uma vez que eles promovem um elevado fluxo de fármacos através da pele, os ácidos gordos não causam reações adversas da pele, tais como problemas de eritema ou de sensibilização e são compatíveis com muitos fármacos, e são amplamente utilizados em formulações de pele, a fim de melhorar a veiculação de fármacos, contribuindo para a “compliance” (51).

Os ácidos gordos aumentam a permeação de fármacos hidrofílicos e lipofílicos (52, 74), apesar de produzir maior eficácia para fármacos lipofílicos (51). Alguns exemplos de fármacos para os quais foi demonstrado benefício no aumento de permeação são o estradiol, a progesterona, o aciclovir, o 5-fluorouracilo, o piroxicam e o ácido salicílico, cuja distribuição na pele pode ser variável, uma vez que irá depender da relação / modo da ação da substância ativa e do ácido gordo (52).

Foi provado que os ácidos gordos líquidos, tais como o ácido oleico e ácido linoleico possuem maior eficiência como promotores da permeação cutânea do que os ácidos gordos sólidos, tais como o ácido esteárico, cáprico, láurico e mirístico (75). Apesar de os ácidos gordos sólidos com elevada lipofilicidade prolongarem o tempo de ação do fármaco sobre a pele, eles realmente não contribuem para melhorar a permeação. Estes também contribuem para aumentar a

viscosidade, ao contrário do que ocorre em formulações contendo ácido oleico ou linoleico (55, 75, 76).

O ácido mirístico provou ser eficaz na entrega de melatonina por meio de sistemas transdérmicos, em ratos, e em formulações de bupropiona em estudos de permeação através da pele de cadáver humano (55).

Tal como no caso da azona, o ácido oleico é mais eficaz em concentrações mais baixas (abaixo dos 10%) e quando a formulação contém prostaglandinas ou sistemas com dimetil isossorbida eles funcionam sinergicamente com o ácido oleico (52).

Alguns fatores que influenciam o modo de ação dos ácidos gordos relativamente à permeabilidade da pele, são a natureza física e química do permeante, o veículo utilizado, o tipo de ácido gordo escolhido e também a sua estrutura química (51).

Vários estudos têm sido feitos para encontrar análogos de ácidos gordos que também promovem a penetração de fármacos na pele. Um exemplo são os diésteres que melhoram a penetração de fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (estudo em pele de rato)(52).

Os ácidos gordos atuam através da perturbação da estrutura dos lípidos do estrato córneo, entrando na estrutura bicamada e perturbando a sua organização e, por isso, há um aumento do processo de difusão do fármaco pela epiderme. Um exemplo desta aplicação é o caso da difusão do tolnaftate (um fármaco antifúngico tópico) que é aumentada quando a formulação tópica contém um ácido gordo, atingindo a epiderme, mas não a derme (74-77). A penetração do tolnaftate na pele é aumentada quando a formulação contém ácido láurico com ácido oleico e ácido linoleico, mostrando o efeito sinérgico entre os ácidos gordos (76).

O ácido oleico, o ácido gordo mais comumente utilizado, tem sido amplamente estudado em relação ao seu mecanismo de ação. Foi claramente demonstrado que este funciona interagindo com os lípidos presentes no estrato córneo devido à sua cadeia longa de ácido gordo. Observou-se também que quando este ácido gordo é utilizado em altas concentrações é encontrado como "poças" no interior do estrato córneo, o que permite a permeação das substâncias hidrófilas através da membrana da pele (52, 74, 75).

Os ácidos oleico e linoleico são ácidos gordos com comprimento de cadeia mais longa (C18 ou superior) e que são frequentemente utilizados para aumentar a permeação de fármacos, apesar de o ácido oleico ser o mais potente na fluidização lipídica do estrato córneo, o que explica por que razão o ácido oleico é amplamente utilizado em formulações tópicas (76, 78).

Os ácidos gordos podem ser amplamente utilizados em dermatologia pois parecem reduzir as reações da pele que são muito comuns em formulações de uso tópico que contêm substâncias ativas (51).

O ácido láurico é um ácido gordo que também demonstrou uma elevada afinidade para a pele porque tem um grande coeficiente de partição e solubilidade nesta estrutura. Em formulações anti-estrogénicas com ácido láurico e propilenoglicol mostrou-se que um aumento na concentração de ácido láurico contribuiu para a entrega destas formulações na pele. A associação de ácido láurico e cetoprofeno também demonstrou ser eficaz na promoção da permeação de fármacos através da pele (55, 77).

Foram conduzidos estudos para compreender a sinergia de ácidos gordos com o propilenoglicol, provando que esta combinação aumenta a absorção de fármacos na pele porque a incorporação do ácido gordo no estrato córneo é facilitada pela interação entre o propilenoglicol e as cabeças polares dos lípidos. Por exemplo, para aumentar a permeação do tenoxicam uma combinação de ácido oleico e de propilenoglicol foi usada (77). Um penso transdérmico de estradiol, que é constituído por ácido oleico e propileno glicol está comercialmente disponível nos Estados Unidos da América (Vivelle-dot®, Novartis) visto que representa uma estratégia para aumentar a penetração do fármaco através da pele (75).

Um estudo, realizado em pele de cobra, com miristato de isopropilo e naproxeno mostrou que este ácido gordo é eficaz no aumento da permeação do fármaco na pele (77).

4.2.7. Álcoois e álcoois gordos

Os álcoois são substâncias que são largamente utilizadas em formulações de pele como solventes voláteis, veículos e como potenciadores da permeação na pele de substâncias ativas (53). Álcoois gordos, em conjunto com cosolventes, foram utilizados como potenciadores de permeação da pele (79, 80).

Dentro do grupo dos álcoois, o etanol é o mais utilizado em sistemas transdérmicos para aumentar a solubilidade do fármaco e a penetração através da pele (11, 52, 55, 81).

Quando a utilização de etanol é combinada com água, o efeito do etanol como promotor da permeação pode reduzir em virtude da alteração da sua concentração (52).

As substâncias químicas que se encontram presentes nos sistemas transdérmicos são, geralmente, altamente lipofílicas, apresentando baixa solubilidade aquosa. Portanto, um promotor da permeação e cosolvente, tal como propilenoglicol, é necessário ser adicionado à formulação (82).

Os álcoois têm o potencial de alterar a barreira do estrato córneo (82). Dependendo das propriedades de concentração e propriedades físico-químicas do etanol, este pode ter diferentes mecanismos de ação. Isto é, em concentrações baixas de etanol, existe um aumento da permeação de fármacos lipofílicos. Os álcoois têm efeito sobre a queratina, têm a capacidade de extrair os lípidos e proteínas do estrato córneo, assim como a capacidade de promover a sua expansão e ainda melhorar a solubilidade e partição do fármaco na pele. Também foi provado que o fluxo de fármaco na pele é linear com o fluxo de etanol (11, 52, 53, 81). Isto significa que o etanol provoca perturbações dos lípidos que enchem os espaços do estrato córneo (fluidização lipídica) com o consequente aumento da permeação dos fármacos através da pele (80).

Um fator que também influencia o efeito do etanol na pele é o tempo que ele permanece e tem efeito sobre a pele, uma vez que é um solvente volátil. Por isso, é importante que as formulações criem reservatórios na pele (11).

O etanol e propilenoglicol têm efeitos semelhantes no que respeita à forma como penetram o estrato córneo. (52).

Tomando a permeação da melatonina como um exemplo, quanto maior for o comprimento da cadeia de álcoois gordos, maior será a de penetração da melatonina sobre a pele, mas isto só acontece a 10 moléculas de átomos de carbono. Se a cadeia é maior, a permeação da melatonina diminui. Estes dados mostram que a relação entre o fluxo de melatonina na pele e o comprimento da cadeia carbonada do álcool gordo é parabólico. O mesmo foi verificado em estudos que utilizaram a naloxona e álcool laurílico em estudos de permeação (11, 80).

Numerosos estudos foram realizados para demonstrar a influência do etanol sobre a penetração dos diferentes fármacos na pele, realçando o seu papel na melhoria da permeação do estradiol na pele humana e levonorgestrel, estradiol, hidrocortisona e 5-fluorouracilo, em modelos de pele de rato (52).

4.2.8. Surfactantes

Os surfactantes (agentes tensoativos) são substâncias químicas amplamente adicionadas tanto a produtos terapêuticos como cosméticos. Nos últimos anos, muitos agentes tensoativos têm sido utilizados em produtos terapêuticos tópicos, a fim de aumentar o fluxo de permeação do fármaco na pele (53, 83).

Estes intensificadores da permeação são utilizados como emulsionantes nas formulações tópicas e também como agentes de suspensão, agentes de humedecimento e estabilizadores físicos devido às suas propriedades anfífilas, isto é, eles contêm grupos hidrofílicos e hidrofóbicos (9, 53, 84). Por isso, eles produzem efeitos na permeabilidade da pele (83, 85).

É necessário ter em conta que os tensoativos têm a facilidade para formar micelas, para solubilizar o composto ativo, e são eficazes na redução da atividade termodinâmica e permeabilidade da pele (11, 86).

Os tensoativos atuam através solubilização dos lípidos presentes no estrato córneo enquanto que a sua permeação na pele depende da sua capacidade para o particionamento e a solubilização (83). Eles são adicionados às formulações para solubilizarem os compostos ativos lipofílicos (52, 83). Em outras palavras, estes agentes podem atuar por: aumento da fluidez dos lípidos, seguido de solubilização e de extração do mesmo, conseguindo alcançar as regiões intercelulares do estrato córneo; eles vão interagir com os filamentos de queratina presente na matriz intercelular que resulta em perturbação dos corneócitos. Como resultado, o fluxo do composto ativo é aumentado (9, 84, 87, 88).

Além disso, surfactantes interagem com a pele através da ligação e / ou desnaturação das proteínas da pele, através da solubilização e / ou desestabilização dos lípidos da pele através da penetração de barreira de lípidos da pele e interagem com a célula viva (83).

Esta atividade dos surfactantes pode resultar em pele "seca", isto é o efeito de pele-irritante, porque a barreira do estrato córneo está enfraquecida, afetando a penetração das substâncias hidrófilas na pele (19).

Os agentes tensoativos, quando usado em baixas concentrações contribuem para o aumento da permeabilidade da pele de várias substâncias, devido ao efeito "destrutivo" do estrato córneo (83).

Os agentes tensoativos são classificados de acordo com a natureza dos seus grupos de cabeça polar (porção hidrofílica), que pode ser aniônico, não iônico ou zwitteriônico. Aqueles que pertencem ao grupo dos aniônicos são os carboxilatos, sulfatos, sulfonatos, ésteres de fosfato, tais como lauril sulfato de sódio (SLS); tensoativos não iônicos, isto é, sem carga são polioxietilenos, poloxâmeros, poloxamina, polissorbatos (estes são, provavelmente, as mais utilizadas em formulações farmacêuticas) e tensoativos zwitteriônicos são os fosfolípidos e os ácidos aminoácidos que são menos usados na prática (52, 53, 83, 85).

Os surfactantes não iônicos são os que causam menos irritação da pele e toxicidade e são, por conseguinte, os mais utilizados como potenciadores de permeação nas formulações tópicas (85). Os outros grupos de agentes tensoativos têm o maior potencial para causar danos na pele, por exemplo, o SLS provoca irritação e aumento da perda de água transepidermica (11, 52, 84, 88). O surfactante SLS quando incorporado numa formulação interage com o composto ativo que está presente, formando micelas e alterando a atividade termodinâmica do agente infiltrante (4).

O efeito dos surfactantes sobre a pele é dependente da sua concentração na formulação, do tipo e da duração da exposição, e da resposta individual (83). Por exemplo, para os compostos hidrofílicos (por exemplo, 5-fluorouracil), uma maior concentração de surfactante leva a uma maior penetração na pele. Por outro lado, para os compostos lipofílicos (por exemplo, 4-fenilbutanol) não foram observadas diferenças na penetração para diferentes níveis de concentrações (85).

Um estudo demonstrou que os tensoativos melhoram a penetração na pele de diazepam, e no caso da SLS, um aumento na sua concentração levou a um aumento da penetração do fármaco. O Tween 80 (polissorbato 80), também tem demonstrado promover a penetração na pele, do diazepam, como um exemplo de agente não-iônico (88). O Tween 80 também parece aumentar a permeação na pele do lorazepam (84).

4.2.9. Óleos essenciais, terpenos e terpenóides

Os óleos essenciais são os produtos naturais mais comumente usados em cosméticos, indústrias farmacêuticas e dos alimentos (18, 89). O óleo de eucalipto é um exemplo de óleo essencial, que aumenta a permeação na pele de fármacos, tanto hidrofílicos como lipofílicos, que consiste num monoterpene éter cíclico. Este óleo essencial demonstrou aumentar a permeação na pele do 5-fluorouracilo (52, 90). Os terpenos são uma classe de potenciadores da permeação que são considerados seguros e eficazes, amplamente utilizados na melhoria da distribuição de fármacos, tanto hidrofílica como lipofílicos, na pele e são derivados de óleos essenciais de plantas (51-53, 91-93).

Os terpenos e seus derivados, tais como monoterpeneos, sesquiterpeneos, diterpeneos, triterpeneos, têm sido amplamente utilizados devido ao seu perfil de segurança favorável, visto que não são tóxicos ou irritantes e produzem um efeito reversível (a baixas concentrações). Estudos têm demonstrado que mesmo os terpenos para os quais foram descritos efeitos irritantes para a pele, não causam irritação duradoura. Os resultados da citotoxicidade para a pele provaram ser

muito melhores do que os da azona. Por tudo isto, este grupo de potenciadores de permeação é considerado interessante para ser usado em associação com uma variedade de fármacos para aplicação tópica (18, 51, 89, 92, 93).

A forma e a capacidade de penetração na pele dos terpenos é influenciada pela sua natureza e estrutura. Assim, a lipofilicidade dos terpenos facilita a permeação da maioria dos fármacos lipofílicos (18, 93, 94). Recentemente demonstrou-se que os terpenos, tais como o óxido de carvacrol e mentol foram mais potentes para fármacos hidrofílicos. Ou seja, os terpenos com grupos polares melhoram a permeação dos fármacos hidrofílicos enquanto que terpenos hidrocarboneto melhoram a permeação dos fármacos lipofílicos (18, 51, 52).

Os óleos essenciais interagem através de fluidização, extração e desordem, com os lípidos intercelulares do estrato córneo e, assim, podem distribuir pequenos fármacos através da pele. Eles facilitam a difusão da substância ativa através das membranas da pele (52, 89, 92, 94).

O mecanismo de ação que melhor explica como funcionam os terpenos é através da rutura das ligações de hidrogénio das cabeças das ceramidas presentes na bicamada lipídica. Ligam-se ao estrato córneo e aumentam o particionamento e a difusão do composto ativo (18, 90, 93).

A combinação de terpenos com cosolventes como o etanol ou o propilenoglicol, mostrou aumentar a permeação de fármacos tanto lipofílicos como hidrofílicos mas existe escassa informação acerca da ação que os terpenos exercem sobre os fármacos hidrofílicos (91).

Os sesquiterpenos, moléculas de terpenos grandes, foram estudados como promotores da permeação na pele embora as moléculas pequenas tenham demonstrado ser melhores como promotoras da permeação (52, 94).

Em contraste, o efeito destes terpenos parecem estender-se durante 5 dias, ao contrário dos monoterpénos onde não tende a ocorrer "wash out" a partir do estrato córneo (52).

Os terpenos têm a capacidade de aumentar a permeação de vários fármacos transdermicamente, tais como a hormona libertadora de tirotropina, os agonistas da hormona luteinizante, a vasopressina arginina e a insulina (94). Observou-se um efeito sinérgico entre o propilenoglicol e os terpenos demonstrando ser benéfica na promoção de fármacos pela pele (52).

Os terpenos não contêm grupos polares o que parece aumentar a permeação do diazepam e do propranolol pela pele. Embora os terpenos cíclicos tenham demonstrado bons efeitos na permeação do 5-fluoruracilo o mesmo não é verdade para a permeação do estradiol (52).

O mentol é um óleo essencial que demonstrou aumentar a permeação de alguns fármacos pela pele, em estudos com ratos, por exemplo do cloridrato de morfina, do cloridrato de imipramina e da hidrocortisona (52). Apesar disto, não existem evidências que o mentol produza o mesmo efeito na pele humana (11).

O neridol é um terpeno que aumenta a permeação cutânea do diclofenac de sódio, da hidrocortisona e do 5-fluoruracilo (92).

Demonstrou-se, *in vivo*, em modelos animais, que os óleos essenciais e os terpenos promovem a permeação de uma grande variedade de fármacos, incluindo o 5-fluorouracilo, ibuprofeno, aminofilina, ácido p-aminobenzóico, cloridrato de labetolol, flurbiprofeno, piroxicam, cloridrato de trazodona, estradiol, cetoconazol, digluconato, nitrendipina, diclofenac de sódio, cafeína, hidrocortisona, indometacina, cloridrato de nicardipina, acetato de triamcinolona,

cloridrato de propranolol, sulfadiazina de prata, curcumina, haloperidol, di-hidrotestosterona, succinato de sumatriptano, azidotimidina, hidrocloreto de imipramina, tamoxifeno, ácido benzóico e carvedilol (18).

4.2.10. Fosfolípidos

Os fosfolípidos são um grupo de substâncias químicas utilizadas como promotores de permeação cutânea, tanto sob a forma de vesículas (lipossomas), microemulsões ou sob a forma de sistemas micelares (52, 53) (ver secção 4.1.1 Fatores de formulação).

O fosfolípido, quando aplicado na pele como molécula individual não tem efeito significativo sobre a interação com o estrato córneo. No entanto, quando aplicado como vesículas ou micelas, pode interagir com a bicamada de lípidos do estrato córneo e, assim, aumentar a partição do fármaco na pele. Eles também podem aumentar a hidratação da pele, através da oclusão e, conseqüentemente, aumentar a penetração do fármaco na pele (52, 53).

Os **Lipossomas** são agregados de fosfolípidos que se formam espontaneamente em vesículas após adição de água (95). Vários estudos foram realizados com lipossomas como potenciadores de permeação, e demonstraram que eles são eficazes em melhorar a entrega de fármacos através da pele, porque eles podem fundir-se com os lípidos do estrato córneo (96) (consultar secção 4.1.1 Fatores de formulação).

4.2.11. Ésteres

Os Ésteres, especialmente os ésteres de ácidos gordos, são amplamente utilizados na indústria de cosméticos e farmacêuticos (97).

O acetato de etilo é um éster que tem sido estudado como um potencial intensificador da permeação farmacológica na pele, mas causou reações adversas na pele de animais, como irritação e eritema (11).

Os ésteres lactato são uma combinação de álcoois de ácidos gordos e láctico, e parece ter atividade de promoção da permeação cutânea de fármacos, uma vez que parecem interagir com o estrato córneo e, desta forma, promover a difusão de fármacos na pele. Exemplos de fármacos em que o fluxo através da pele se encontra aumentado em combinação com estas moléculas são: indometacina, oxibutinina, alprazolam, testosterona, estradiol, ibuprofeno e lisina. Estes compostos químicos têm um maior potencial para promover a permeação na pele de fármacos hidrofílicos (97).

Embora tenha sido comprovada a eficácia dos ésteres de lactato como promotores da permeação na pele, como o lactato de lauril e de decil, e tendo demonstrado ser seguros, não irritantes, sem toxicidade e de baixo custo, estes excipientes não são amplamente utilizados na prática dermatológica (97).

Outro éster, amplamente utilizado em produtos cosméticos, é o salicilato de octilo (OSAL), principalmente como filtro químico solar sendo um composto considerado seguro em concentrações até 5%. Como intensificador da permeação na pele, o OSAL mostrou ser eficaz na promoção da permeação de testosterona, em estudos *in vitro* devido, à sua capacidade de perturbação da bicamada lipídica do estrato córneo (11).

Entre os ésteres de ácidos gordos, dos mais utilizados e estudados como potenciador da permeação cutânea encontra-se o miristato de isopropilo (11, 53).

Outro éster amplamente utilizado em formulações tópicas é o éster de propilenoglicol (PG) (ver secção 4.2.7), que tem a função de promover a permeação de fármacos através da pele, por si só ou em combinação com outros agentes (como ácidos gordos)(11, 98).

O mecanismo de ação do PG, de modo a melhorar a penetração dos fármacos na pele, ainda não está completamente esclarecida. Ele irá aumentar a solubilidade do fármaco, promover a sua difusão através das camadas de tecido da pele, e, por sua vez, o fluxo de fármaco será influenciado pela quantidade de PG que é aplicado na pele. Foi ainda descrito que o PG pode solvatar a queratina presente no estrato córneo, ocupando assim os locais das ligações de hidrogénio (11, 98-100).

As formulações de gel e de creme que contêm PG irão fornecer a mesma quantidade de PG à pele, ou seja, a quantidade de PG que permeia a pele é proporcional à quantidade de PG que existe na formulação quando a mesma quantidade de gel ou creme é aplicada na pele (98).

O PG penetra o estrato córneo e parece alterar a solubilidade do ibuprofeno, promovendo a sua difusão na pele (100). Promove também a difusão da heparina de sódio, do cloridrato de verapamilo e do cetoprofeno na pele. Nestes casos, é usado como agente de solubilização e, portanto, melhora a permeação destes na pele (99).

O PG é utilizado para entregar o tenoxicam, como um agente solubilizante e um agente de desestabilização, pois ele modifica a estrutura da pele, e assim pode promover a absorção farmacológica através da pele (101).

Vários estudos indicam o benefício de atividade sinérgica entre o PG e o ácido oleico para aumentar a permeação de muitos compostos ativos na pele. Isto é verdade provavelmente porque a incorporação de ácido oleico no domínio lipídico do estrato córneo encontra-se facilitada devido à interação do PG com o domínio do grupo da cabeça polar (101).

No caso do tenoxicam, com concentrações baixas de ácido oleico e sem o PG, a difusão aumentou ligeiramente em comparação com o controlo, mas sem diferenças significativas. Quando a concentração do ácido oleico no PG foi de 5%, menos irritações foram observadas embora tenham aumentado com o aumento da concentração de ácido oleico (101, 102).

No geral, se o conteúdo de PG aumentar, o fluxo de tenoxicam na pele diminui, o que pode ser explicado pelo facto de o coeficiente de partição do tenoxicam entre a pele e o veículo se encontrar diminuído assim como a atividade termodinâmica (101).

4.2.12. Aminoácidos

Os aminoácidos são uma nova classe de potenciadores de permeação cujo potencial tem sido estudado, particularmente aqueles que contêm uma cauda hidrofóbica ligada, com uma ligação biodegradável, à cabeça do aminoácido (103).

Os aminoácidos de cadeia dupla possuem uma atividade mais baixa, talvez por terem dificuldade em permear o estrato córneo ou por serem semelhantes às ceramidas e, por conseguinte, terem dificuldade em perturbar o empacotamento da bicamada lipídica (103).

Para concluir, os aminoácidos que demonstram ter uma melhor atividade como potenciadores de permeação são compostos baseados em prolina, que têm uma ação reversível, baixa toxicidade, com elevada atividade e, por conseguinte, tornam-se candidatos interessantes na prática clínica. A aplicação destes agentes na prática está limitada pela falta de dados sobre a permeação desses agentes na pele (103).

A Tabela 1 resume a informação geral referente às diferentes classes de promotores de permeação e fornece exemplos de fármacos para os quais o aumento da permeação por esses excipientes se encontra comprovado.

Tabela 2 - Classes dos promotores de permeação, os seus mecanismos de ação e exemplos de fármacos para os quais o aumento da permeação por esses excipientes se encontra comprovado.

Promotores da Permeação		Mecanismos de ação	Exemplos de fármacos
Água		Capacidade de alterar a solubilidade de substâncias químicas; hidrata o estrato córneo	Fármacos hidrofílicos e lipofílicos
Sulfóxidos	DMSO	Redução da resistência da pele e aumento do particionamento do fármaco através da pele	alfa-tocoferol; idoxuridina; insulina
	DMAC e DMF	-	Lidocaina e naloxona
Amidas cíclicas	Azona	Interação com as porções lipídicas do estrato córneo e perturbação do arranjo desta camada	Sumatriptano; midazolam; naproxeno; progesterona; flurbiprofeno
Amidas acíclicas	Ureia	Promoção da hidratação e propriedades queratolíticas, afetando os corneócitos presentes no estrato córneo	5-fluorouracilo
Pirrolidonas	NMP e 2P	Alta capacidade de particionamento do SC e criação de reservatórios nas membranas da pele	Manitol, 5-fluorouracil e sulfaguanidina (substâncias hidrofílicas); betametasona-17-benzoato, hidrocortisona e progesterona (substâncias lipofílicas)
Ácidos gordos		Perturbação da estrutura dos lípidos do estrato córneo, entrando na bicamada lipídica e perturbando a sua organização	Tenoxicam com ácido oleico mais propileno glicol; naproxeno com miristato de isopropilo
Álcoois	Etanol	Perturbação dos lípidos que enchem os espaços do estrato córneo (concentração ação dependente)	Levonorgestrel, estradiol, hidrocortisona e 5-fluorouracilo
	Álcoois gordos	Exercem ação quando adicionados com cosolventes, tais como propilenoglicol	Melatonina; naloxona
Surfactantes		Aumento da fluidez dos lípidos, seguido por solubilização e extração dos mesmos, conseguindo alcançar as regiões intercelulares do estrato córneo; interação com os filamentos de queratina presentes na matriz intercelular	5-fluorouracilo; 4-fenilbutanol; diazepam; lorazepam
Óleos essenciais		Fluidização, extração e perturbação dos lípidos intercelulares do estrato córneo. Pode distribuir pequenos fármacos através da pele	Morfina, imipramina e hidrocortisona (com mentol)
Terpenos		Perturbação da ligação de hidrogénio das cabeças de ceramidas presentes na bicamada lipídica	Hormona libertadora de tireotrofina, agonistas da hormona luteinizante, arginina vasopressina e insulina; diclofenac de sódio, hidrocortisona e 5-fluorouracilo (com neridol)
Fosfolípidos	Fosfolípidos	Como moléculas individuais não têm efeito significativo na interação com o estrato córneo	
	Lipossomas	Pode fundir-se com os lípidos do estrato córneo	Teofilina, indometacina e diclofenac
Esteres	Esteres de lactato	Interagem com o estrato córneo	Indometacina, oxibutinina, alprazolam, testosterona, estradiol e ibuprofeno
	Propileno glicol	Diminuição da hidratação da pele, aumentando a solubilidade do fármaco. Pode solvatar a queratina presente no estrato córneo	Ibuprofeno, heparina sódica, cloridrato de verapamilo, cetoprofeno e tenoxicam
Aminoácidos		Compostos baseados em prolina demonstram melhor atividade. Ainda em estudo	-

4.3. Retardadores da permeação

Alguns produtos químicos como os pesticidas, os agentes de guerra química, os filtros solares tendem a penetrar a pele, o que pode resultar em efeitos secundários indesejáveis e toxicidade. Isto pode ser resolvido utilizando substâncias que retardam a permeação (104).

Recentemente, o estudo destes retardadores de permeação tem aumentado porque existe uma maior preocupação de evitar que substâncias indesejáveis penetrem a pele e atinjam a circulação sistêmica (105). O seu maior âmbito de aplicação inclui os produtos cosméticos e farmacêuticos (106).

No entanto, nem todos os retardadores de permeação da pele foram aprovados para utilização humana visto que ainda não demonstraram ser adequados nem farmacologicamente nem comercialmente, devido a possíveis reações adversas e toxicidade local e sistêmica (105).

Os retardadores de permeação, geralmente análogos estruturais de promotores da permeação, favorecem a organização dos lípidos intercelulares do estrato córneo, condensando-os e, por conseguinte, reduzem o fluxo de substâncias ativas através da pele. Há também um conjunto de substâncias que oferece resistência à difusão do fármaco, tais como as ceramidas, o colesterol, os ácidos gordos, ésteres de colesterol e sulfato de colesterol (104).

Exemplos de retardadores de permeação são os poliésteres (PLA e PLGA) e o poli (N-isopropilacrilamida) (PNIPAM) uma vez que a aplicação destes agentes na pele juntamente com os fármacos causa a acumulação destes na pele. Estes retardadores são micropartículas que têm interesse particular em formulações tópicas com filtros solares e substâncias ativas cujo objetivo é a acumulação na pele. A utilização destes retardadores conduz a uma diminuição de efeitos adversos, e evita a circulação sistêmica, uma vez que se acumulam na pele e a difusão não ocorre (principalmente devido ao seu tamanho micro e não tamanho nano) (106).

Os análogos de iminofosforano e análogos de laurocapram são também retardadores de permeação. Os análogos de iminofosforano parecem permitir a manutenção da ordem dos lípidos presentes no estrato córneo, evitando assim o particionamento de fármacos através da pele. Por sua vez, análogos de laurocaprama criam a condensação de lípidios, modificando as ligações de hidrogénio presentes nos lípidos do estrato córneo (104).

Os ésteres de ácidos gordos também podem atuar como retardadores de permeação, uma vez que possuem uma estabilidade enzimática e lipofilicidade, que contribui para evitar a difusão das substâncias ativas na pele (105).

5. Conclusão

Para que uma formulação tópica seja eficaz, esta deve ser constituída por uma ou mais substâncias ativas e por um veículo adequado. Ocasionalmente, é necessário adicionar um promotor de permeação cutâneo, a fim de que o fármaco possa alcançar as camadas mais profundas da pele. Estes promotores de permeação são geralmente excipientes que apresentam outras funcionalidades e aplicações. Assim, torna-se importante compreender os mecanismos de ação e propriedades principais dos promotores, de modo a que possam ser aplicados em formulações eficazes e seguras. É cada vez mais importante adaptar as formulações a cada doente devido ao aumento da variabilidade individual, mais precisamente ao nível do tipo de pele que muda de acordo com os estilos de vida, os efeitos ambientais no estrato córneo, sexo, idade, etc. (107). Além dos tecnólogos envolvidos no desenvolvimento de formulações, também para os profissionais de saúde é essencial reunirem informações sobre os excipientes com propriedades de promover a permeação, por forma a poderem detetar potenciais efeitos adversos sistémicos dos produtos tópicos e ainda para compreender as diferenças entre as formulações comercializadas que se encontram disponíveis para aplicações dermatológicas.

O maior desafio na prática clínica dermatológica é escolher o tratamento tópico apropriado ao problema de saúde do doente, visto que é necessário ter em conta não só o fármaco como também os excipientes que constituem a formulação pois irá influenciar a forma como as substâncias ativas são entregues na pele (50).

Embora estes excipientes sejam amplamente utilizados no desenvolvimento de produtos, a informação disponível sobre os seus mecanismos de ação e combinações entre fármacos ainda é escassa, tendo em conta o seu grande potencial de aplicação. Os estudos realizados para compreender a penetração das substâncias na pele são essenciais, para detetar potenciais riscos. Infelizmente, a maior parte dos modelos são focados no estrato córneo, negligenciando a derme e a epiderme. A literatura, em relação aos retardadores da permeação, foi ainda mais limitada, tendo em conta que a sua utilização pode ser essencial para garantir a segurança de produtos cosméticos e farmacêuticos destinados a fornecer atividade superficial na pele. Futuras pesquisas e desenvolvimentos trarão novas perspectivas para este importante campo da formulação farmacêutica.

6. Referências

1. Rauma M, Boman A, Johanson G. Predicting the absorption of chemical vapours. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(2):306-14.
2. Lai-Cheong JE, McGrath JA. Structure and function of skin, hair and nails. *Medicine.* 2013;41(6):317-20.
3. Seizer D, Abdel-Mottaleb M, Hahn T, Schaefer U, Neumann D. Finite and infinite dosing: Difficulties in measurements, evaluations and predictions. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(2):278-94.
4. Karadzovska D, Brooks J, Monteiro-Riviere N, Riviere J. Predicting skin permeability from complex vehicles. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(2):265-77.
5. Madison KC. Barrier Function of the Skin: “La Raison d’EOE tre” of the Epidermis. *Journal of Investigative Dermatology.* 2003;121(2):231-41.
6. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther.* 2004;17 Suppl 1:43-8.
7. Venus M, Waterman J, McNab I. Basic physiology of the skin. 2011;29(10):471-4.
8. Baroli B. Penetration of nanoparticles and nanomaterials in the skin: fiction or reality? *J Pharm Sci.* 2010;99(1):21-50.
9. Anushree Pandey AM, Nitesh Chauhan and Sanjar Alam. Role of Surfactants as Penetration Enhancer in Transdermal Drug Delivery System. *Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research.* 2014;2014.
10. Notman R, Anwar J. Breaching the skin barrier – Insights from molecular simulation of model membranes. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(2):237-50.
11. Lane ME. Skin penetration enhancers. *Int J Pharm.* 2013;447(Issues 1-2):12-21.
12. Liu X, Testa B, Fahr A. Lipophilicity and its relationship with passive drug permeation. *Pharm Res.* 2011;28(5):962-77.
13. Jepps O, Dancik Y, Anissimov Y, Roberts M. Modeling the human skin barrier – Towards a better understanding of dermal absorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(2):152-68.
14. Shahzad Y, Louw R, Gerber M, du Plessis J. Breaching the skin barrier through temperature modulations. 2015;202:1-13.
15. Singh S, Kumar S. Numerical study on triple layer skin tissue freezing using dual phase lag bio-heat model. *Int J of Thermal Scie.* 2014;86:12-20.
16. Flaten GE, Palac Z, Engesland A, Filipovic-Grcic J, Vanic Z, Skalko-Basnet N. In vitro skin models as a tool in optimization of drug formulation. *Eur J Pharm Sci.* 2015;75:10-24.
17. Cilurzo F, Vistoli G, Selmin F, Gennari CG, Musazzi UM, Franze S, et al. An insight into the skin penetration enhancement mechanism of N-methylpyrrolidone. *Mol Pharm.* 2014;11(3):1014-21.
18. Herman A, Herman AP. Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: a review. *J Pharm Pharmacol.* 2015;67(4):473-85.
19. Bolzinger M-A, Briançon S, Pelletier J, Chevalier Y. Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. *Colloid & Interface Science.* 2012;17(3):156-65.
20. Aulton ME, Taylor K. Topical and transdermal drug delivery. *Aulton’s Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines.* 4th ed: Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2013. p. 676-97.
21. Farmacopeia Portuguesa: Infarmed; 2008.
22. Aulton ME, Taylor K. Solutions. *Aulton’s Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines.* 4th ed: Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2013. p. 396-405.
23. Nogueira Prista L, Alves AC, Morgado RR, Lobo JS. 12.1.1. Pomadas. *Tecnologia Farmacêutica. II.* 8ª ed: Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2011.
24. Dhar S, Seth J, Parikh D. Systemic side-effects of topical corticosteroids. *Indian J Dermatol.* 2014;59(5):460-4.
25. Hansen S, Lehr C, Shaefer U. Improved input parameters for diffusion models of skin absorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(2):251-64.
26. G.M. EM, B.W. B, A.C. W. Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes. *Eur J Pharm Sci.* 2008;34:203-22.
27. Watkinson AC, Bunge AL, Hadgraft J, Lane ME. Nanoparticles do not penetrate human skin - a theoretical perspective. *Pharm Res.* 2013;30(8):1943-6.

28. Chen L, Han L, Lian G. Recent advances in predicting skin permeability of hydrophilic solutes. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(2):295-305.
29. Lauterbach A, Muller-Goymann CC. Applications and limitations of lipid nanoparticles in dermal and transdermal drug delivery via the follicular route. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015.
30. Benson HA, Namjoshi S. Proteins and peptides: strategies for delivery to and across the skin. *J Pharm Sci.* 2008;97(9):3591-610.
31. Stahl J, Wohler M, Kietzmann M. Microneedle pretreatment enhances the percutaneous permeation of hydrophilic compounds with high melting points. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2012;13:5.
32. Wang TF, Kasting GB, Nitsche JM. A multiphase microscopic diffusion model for stratum corneum permeability. II. Estimation of physicochemical parameters, and application to a large permeability database. *J Pharm Sci.* 2007;96(11):3024-51.
33. Alexander A, Dwivedi S, Ajazuddin, Giri TK, Saraf S, Tripathi DK. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *J Control Release.* 2012;164(1):26-40.
34. Khire A, Vavia P. Effect of permeation enhancers on dynamic mechanical properties of acrylate pressure sensitive adhesives. *Int J Pharm.* 2013;458(1):141-7.
35. Hu L, Hu Q, Yang J. Enhancement of transdermal delivery of ibuprofen using microemulsion vehicle. *Iran J Basic Med Sci.* 2014;17(10):760-6.
36. Yutani R, Teraoka R, Kitagawa S. Microemulsion Using Polyoxyethylene Sorbitan Trioleate and its Usage for Skin Delivery of Resveratrol to Protect Skin against UV-Induced Damage. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2015;63(9):741-5.
37. Ge S, Lin Y, Lu H, Li Q, He J, Chen B, et al. Percutaneous delivery of econazole using microemulsion as vehicle: formulation, evaluation and vesicle-skin interaction. *Int J Pharm.* 2014;465(1-2):120-31.
38. El-Naggar ME, El-Rafie MH, El-Sheikh MA, El-Feky GS, Hebeish A. Synthesis, characterization, release kinetics and toxicity profile of drug-loaded starch nanoparticles. *Int J Biol Macromol.* 2015;81:718-29.
39. Conte C, Costabile G, d'Angelo I, Pannico M, Musto P, Grassia G, et al. Skin transport of PEGylated poly(epsilon-caprolactone) nanoparticles assisted by (2-hydroxypropyl)-beta-cyclodextrin. *J Colloid Interface Sci.* 2015;454:112-20.
40. Larese Filon F, Mauro M, Adami G, Bovenzi M, Crosera M. Nanoparticles skin absorption: New aspects for a safety profile evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015;72(2):310-22.
41. Firooz A, Namdar R, Nafisi S, Maibach HI. Nano-Sized Technologies for Miconazole Skin Delivery [ABSTRACT]. *Curr Pharm Biotechnol.* 2016.
42. Parra A, Clares B, Rossello A, Garduno-Ramirez ML, Abrego G, Garcia ML, et al. Ex vivo permeation of carprofen from nanoparticles: A comprehensive study through human, porcine and bovine skin as anti-inflammatory agent. *Int J Pharm.* 2016;501(1-2):10-7.
43. Butani D, Yewale C, Misra A. Topical Amphotericin B solid lipid nanoparticles: Design and development. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2016;139:17-24.
44. Fathi-Azarbayjani A, Ng KX, Chan YW, Chan SY. Lipid Vesicles for the Skin Delivery of Diclofenac: Cerosomes vs. Other Lipid Suspensions. *Adv Pharm Bull.* 2015;5(1):25-33.
45. Romero EL, Morilla MJ. Highly deformable and highly fluid vesicles as potential drug delivery systems: theoretical and practical considerations. *Int J Nanomedicine.* 2013;8:3171-86.
46. El Maghraby GM, Williams AC, Barry BW. Can drug-bearing liposomes penetrate intact skin? *J Pharm Pharmacol.* 2006;58(4):415-29.
47. Kumar S, Zakrewsky M, Chen M, Menegatti S, Muraski JA, Mitragotri S. Peptides as skin penetration enhancers: Mechanisms of action. *J Control Release.* 2015;199:168-78.
48. Stahl J, Niedorf F, Kietzmann M. The correlation between epidermal lipid composition and morphologic skin characteristics with percutaneous permeation: an interspecies comparison of substances with different lipophilicity. *J Vet Pharmacol Ther.* 2011;34(5):502-7.
49. Mohammed D, Hirata K, Hadgraft J, Lane ME. Influence of skin penetration enhancers on skin barrier function and skin protease activity. *Eur J Pharm Sci.* 2014;51:118-22.
50. Weiss SC. Conventional topical delivery systems. *Dermatol Ther.* 2011;24(5):471-6.
51. Patil UK, Saraogi R. Natural products as potential drug permeation enhancer in transdermal drug delivery system. *Arch Dermatol Res.* 2014;306(5):419-26.
52. Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64:128-37.
53. Karande P, Mitragotri S. Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1788(11):2362-73.
54. Malakar J, Sen SO, Nayak AK, Sen KK. Development and evaluation of microemulsions for transdermal delivery of insulin. *ISRN Pharm.* 2011;2011:780150.

55. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th edition ed: Pharmaceutical Press; 2009.
56. Kaushik D, Costache A, Michniak-Kohn B. Percutaneous penetration modifiers and formulation effects. *Int J Pharm.* 2010;386(Issues 1-2):42-51.
57. Almeida KG, Oliveira RJ, Dourado DM, Filho EA, Fernandes WS, Souza AS, et al. Morphological study of rat skin flaps treated with subcutaneous dimethyl sulfoxide combined with hyperbaric oxygen therapy. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):18160-71.
58. Amrish C, Kumar SP. Transdermal delivery of ketorolac. *Yakugaku Zasshi.* 2009;129(3):373-9.
59. Nada AH, Zaghloul AA, Hedaya MM, Khattab IS. Development of novel formulations to enhance in vivo transdermal permeation of tocopherol. *Acta Pharm.* 2014;64(3):299-309.
60. Jampilek J, Brychtova K. Azone analogues: classification, design, and transdermal penetration principles. *Med Res Rev.* 2012;32(5):907-47.
61. Huang YB, Lee KF, Huang CT, Tsai YH, Wu PC. The effect of component of cream for topical delivery of hesperetin. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2010;58(5):611-4.
62. Bednarczyk-Cwynar B, Partyka D, Zaprutko L. Simple amides of oleanolic acid as effective penetration enhancers. *PLoS One.* 2015;10(5):e0122857.
63. Lopez-Cervantes M, Marquez-Mejia E, Cazares-Delgadillo J, Quintanar-Guerrero D, Ganem-Quintanar A, Angeles-Anguiano E. Chemical enhancers for the absorption of substances through the skin: Laurocapram and its derivatives. *Drug Dev Ind Pharm.* 2006;32(3):267-86.
64. Femenia-Font A, Balaguer-Fernandez C, Merino V, Lopez-Castellano A. Combination strategies for enhancing transdermal absorption of sumatriptan through skin. *Int J Pharm.* 2006;323(1-2):125-30.
65. Fang JY, Hwang TL, Fang CL, Chiu HC. In vitro and in vivo evaluations of the efficacy and safety of skin permeation enhancers using flurbiprofen as a model drug. *Int J Pharm.* 2003;255(1-2):153-66.
66. Degim IT, Uslu A, Hadgraft J, Atay T, Akay C, Cevheroglu S. The effects of Azone and capsaicin on the permeation of naproxen through human skin. *Int J Pharm.* 1999;179(1):21-5.
67. Tan Z, Zhang J, Wu J, Fang L, He Z. The enhancing effect of ion-pairing on the skin permeation of glipizide. *AAPS PharmSciTech.* 2009;10(3):967-76.
68. Balaguer-Fernandez C, Femenia-Font A, Muedra V, Merino V, Lopez-Castellano A. Combined strategies for enhancing the transdermal absorption of midazolam through human skin. *J Pharm Pharmacol.* 2010;62(9):1096-102.
69. Egawa M, Sato Y. In vivo evaluation of two forms of urea in the skin by Raman spectroscopy after application of urea-containing cream. *Skin Res Technol.* 2015;21(3):259-64.
70. Ferrante M, Andreetta A, Landoni MF. Effect of different penetration enhancers on diclofenac permeation across horse skin. *Vet J.* 2010;186(3):312-5.
71. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online J.* 2013;19(11):20392.
72. Saw CL, Heng PW, Chin WW, Soo KC, Olivo M. Enhanced photodynamic activity of hypericin by penetration enhancer N-methyl pyrrolidone formulations in the chick chorioallantoic membrane model. *Cancer Lett.* 2006;238(1):104-10.
73. Li C, Liu C, Liu J, Fang L. Correlation between rheological properties, in vitro release, and percutaneous permeation of tetrahydropalmatine. *AAPS PharmSciTech.* 2011;12(3):1002-10.
74. van Zyl L, du Preez J, Gerber M, du Plessis J, Viljoen J. Essential Fatty Acids as Transdermal Penetration Enhancers. *J Pharm Sci.* 2016;105(1):188-93.
75. Ibrahim SA, Li SK. Efficiency of fatty acids as chemical penetration enhancers: mechanisms and structure enhancement relationship. *Pharm Res.* 2010;27(1):115-25.
76. Kezutyte T, Drevinskas T, Maruska A, Rimdeika R, Briedis V. Study of tolinaftate release from fatty acids containing ointment and penetration into human skin ex vivo. *Acta Pol Pharm.* 2011;68(6):965-73.
77. Kouchak M, Handali S. Effects of various penetration enhancers on penetration of aminophylline through shed snake skin. *Jundishapur J Nat Pharm Prod.* 2014;9(1):24-9.
78. Touitou E, Godin B, Karl Y, Bujanover S, Becker Y. Oleic acid, a skin penetration enhancer, affects Langerhans cells and corneocytes. *J Control Release.* 2002;80(1-3):1-7.
79. Andega S, Kanikkannan N, Singh M. Comparison of the effect of fatty alcohols on the permeation of melatonin between porcine and human skin. *J Control Release.* 2001;77(1-2):17-25.
80. Kanikkannan N, Singh M. Skin permeation enhancement effect and skin irritation of saturated fatty alcohols. *Int J Pharm.* 2002;248(1-2):219-28.

81. Liu H, Li S, Wang Y, Yao H, Zhang Y. Effect of vehicles and enhancers on the topical delivery of cyclosporin A. *Int J Pharm.* 2006;311(1-2):182-6.
82. Chantasart D, Li SK. Penetration enhancers in proniosomes as a new strategy for enhanced transdermal drug delivery. *Saudi Pharm J.* 2015;23(1):67-74.
83. Som I, Bhatia K, Yasir M. Status of surfactants as penetration enhancers in transdermal drug delivery. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012. p. 2-9.
84. Nokhodchi A, Shokri J, Dashbolaghi A, Hassan-Zadeh D, Ghafourian T, Barzegar-Jalali M. The enhancement effect of surfactants on the penetration of lorazepam through rat skin. *Int J Pharm.* 2003;250(2):359-69.
85. Lopez A, Llinares F, Cortell C, Herraes M. Comparative enhancer effects of Span20 with Tween20 and Azone on the in vitro percutaneous penetration of compounds with different lipophilicities. *Int J Pharm.* 2000;202(1-2):133-40.
86. Duangjit S, Pamornpathomkul B, Opanasopit P, Rojanarata T, Obata Y, Takayama K, et al. Role of the charge, carbon chain length, and content of surfactant on the skin penetration of meloxicam-loaded liposomes. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:2005-17.
87. Lu G, Moore DJ. Study of surfactant-skin interactions by skin impedance measurements. *Int J Cosmet Sci.* 2012;34(1):74-80.
88. Shokri J, Nokhodchi A, Dashbolaghi A, Hassan-Zadeh D, Ghafourian T, Barzegar Jalali M. The effect of surfactants on the skin penetration of diazepam. *Int J Pharm.* 2001;228(1-2):99-107.
89. Chen J, Jiang QD, Wu YM, Liu P, Yao JH, Lu Q, et al. Potential of Essential Oils as Penetration Enhancers for Transdermal Administration of Ibuprofen to Treat Dysmenorrhoea. *Molecules.* 2015;20(10):18219-36.
90. Rajan R, Vasudevan DT. Effect of permeation enhancers on the penetration mechanism of transfersomal gel of ketoconazole. *J Adv Pharm Technol Res.* 2012;3(2):112-6.
91. Furuishi T, Kato Y, Fukami T, Suzuki T, Endo T, Nagase H, et al. Effect of terpenes on the skin permeation of lomerizine dihydrochloride. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(4):551-63.
92. Nokhodchi A, Sharabiani K, Rashidi MR, Ghafourian T. The effect of terpene concentrations on the skin penetration of diclofenac sodium. *Int J Pharm.* 2007;335(1-2):97-105.
93. Aqil M, Ahad A, Sultana Y, Ali A. Status of terpenes as skin penetration enhancers. *Drug Discov Today.* 2007;12(23-24):1061-7.
94. Varman RM, Singh S. Investigation of effects of terpene skin penetration enhancers on stability and biological activity of lysozyme. *AAPS PharmSciTech.* 2012;13(4):1084-90.
95. de Leeuw J, de Vijlder HC, Bjerring P, Neumann HA. Liposomes in dermatology today. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(5):505-16.
96. Kirjavainen M, Monkkonen J, Saukkosaari M, Valjakka-Koskela R, Kiesvaara J, Urtti A. Phospholipids affect stratum corneum lipid bilayer fluidity and drug partitioning into the bilayers. *J Control Release.* 1999;58(2):207-14.
97. Zhang J, Liu M, Jin H, Deng L, Xing J, Dong A. In vitro enhancement of lactate esters on the percutaneous penetration of drugs with different lipophilicity. *AAPS PharmSciTech.* 2010;11(2):894-903.
98. Trottet L, Merly C, Mirza M, Hadgraft J, Davis AF. Effect of finite doses of propylene glycol on enhancement of in vitro percutaneous permeation of loperamide hydrochloride. *Int J Pharm.* 2004;274(1-2):213-9.
99. Lee SY, Jeong NY, Oh SY. Modulation of electroosmosis and flux through skin: effect of propylene glycol. *Arch Pharm Res.* 2014;37(4):484-93.
100. Herkenne C, Naik A, Kalia YN, Hadgraft J, Guy RH. Effect of propylene glycol on ibuprofen absorption into human skin in vivo. *J Pharm Sci.* 2008;97(1):185-97.
101. Larrucea E, Arellano A, Santoyo S, Ygartua P. Combined effect of oleic acid and propylene glycol on the percutaneous penetration of tenoxicam and its retention in the skin. *Eur J Pharm Biopharm.* 2001;52(2):113-9.
102. Alsaqr A, Rasouly M, Musteata FM. Investigating transdermal delivery of vitamin D3. *AAPS PharmSciTech.* 2015;16(4):963-72.
103. Janusova B, Skolova B, Tukorova K, Wojnarova L, Simunek T, Mladenka P, et al. Amino acid derivatives as transdermal permeation enhancers. *J Control Release.* 2013;165(2):91-100.
104. Kaushik D, Batheja P, Kilfoyle B, Rai V, Michniak-Kohn B. Percutaneous permeation modifiers: enhancement versus retardation. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008;5(5):517-29.
105. Bhandari KH, Lee DX, Newa M, Yoon SI, Kim JS, Kim DD, et al. Evaluation of skin permeation and accumulation profiles of a highly lipophilic fatty ester. *Arch Pharm Res.* 2008;31(2):242-9.

106. Azarbayjani AF, Khu JV, Chan YW, Chan SY. Development and characterization of skin permeation retardants and enhancers: a comparative study of levothyroxine-loaded PNIPAM, PLA, PLGA and EC microparticles. *Biopharm Drug Dispos.* 2011;32(7):380-8.
107. de Farias Pires T, Azambuja AP, Horimoto AR, Nakamura MS, de Oliveira Alvim R, Krieger JE, et al. A population-based study of the stratum corneum moisture. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:79-87.

Capítulo II - Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

1. Introdução

“A farmácia comunitária, dada a sua acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde” (1).

A farmácia comunitária, sendo um espaço acessível e próximo da população, constitui frequentemente o primeiro recurso dos utentes no que diz respeito à prestação de cuidados de saúde. Assim, cabe ao farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, aconselhar e ceder informação pertinente relativamente aos medicamentos, promovendo o seu uso racional. Consequentemente, contribui para a diminuição da morbilidade e mortalidade, nunca esquecendo que a sua atividade profissional se centra na pessoa do doente (1, 2).

O estágio curricular em farmácia comunitária representa, no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, a última etapa académica para que nos possamos tornar farmacêuticos, pois é através do estágio que conseguimos por em prática tudo aquilo que fomos aprendendo e consolidando ao longo dos cinco anos do curso. É no estágio que nos deparamos com as necessidades da população e promovemos os cuidados farmacêuticos apropriados à farmácia comunitária.

2. Caracterização geral da Farmácia

Machico

2.1. Localização e horário de funcionamento

O meu estágio foi realizado na Farmácia Machico, uma das farmácias do concelho de Machico, distrito da Madeira, que se situa na Rua Manuel dos Passos, no Edifício Flor do Campo, na freguesia de Machico.

Esta farmácia está aberta todos os dias da semana, entre as 9 horas e as 24 horas. Deste modo, a Farmácia Machico cumpre o disposto na Portaria n.º277/2012, de 12 de setembro, a qual determina que o período de funcionamento mínimo das farmácias de oficina é de 44 horas (3).

2.2. Instalações físicas e equipamentos

A farmácia comunitária deverá encontrar-se num local de fácil acesso a todos os potenciais utentes, desde crianças a idosos e pessoas portadoras de deficiência, por isso, para além do acesso através de escadas, a Farmácia Machico possui uma rampa.

Segundo as normas gerais sobre as instalações e equipamentos descritos no Manual de Boas Práticas, “o aspeto exterior da farmácia deve ser característico e profissional, facilmente visível e identificável”. Com efeito, no exterior da Farmácia Machico destaca-se uma placa com o respetivo nome, indicação da Diretora técnica e ainda uma “cruz verde” luminosa, que está acesa durante o horário de funcionamento da farmácia. Podemos ainda observar o horário de funcionamento da farmácia bem como a informação acerca das farmácias do município, que se encontram afixados na porta (1).

No interior da farmácia, existem alguns espaços obrigatórios e outros facultativos. Relativamente às áreas facultativas, a Farmácia Machico apenas possui o gabinete da direção técnica. No que concerne aos espaços obrigatórios, de acordo com a Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, as farmácias deverão possuir uma sala de atendimento ao público, um armazém, um laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado destinado exclusivamente à prestação de serviços. As dimensões mínimas destas áreas encontram-se referidas nesta mesma deliberação (4).

Nesta farmácia, a zona de atendimento ao público é constituída por três balcões separados, diversos expositores, uma balança, um tensiómetro e ainda uma área de espera.

No espaço de atendimento ao público, fisicamente separado deste, situa-se o gabinete de atendimento personalizado. Este permite não só realizar a determinação dos testes bioquímicos e fisiológicos, mas também beneficiar de uma conversa mais privada com o utente.

A área restrita ao público é onde estão armazenados os medicamentos, em armários de gavetas deslizantes, em prateleiras e, no caso de medicamentos que requerem refrigeração, em frigoríficos. Dispõe ainda de um espaço adequado à gestão das encomendas, do laboratório, devidamente equipado com todo o material necessário à preparação de medicamentos manipulados e preparações extemporâneas (5), o gabinete da direção técnica e da sala de arquivo.

2.3. Recursos humanos e respetivas funções

A Farmácia Machico possui uma equipa de sete elementos: a proprietária e diretora técnica, uma farmacêutica e cinco técnicos auxiliares, em conformidade com o Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto (6). (6). Todos os elementos desta equipa possuem funções e responsabilidades devidamente estipuladas e que são aplicadas no dia-a-dia da farmácia. Cabe ao farmacêutico supervisionar, verificar e avaliar estas funções e intervir sempre que necessário, garantindo o apoio e formação atualizada da equipa da farmácia (1).

Na farmácia comunitária, os farmacêuticos trabalham em conjunto com os técnicos de farmácia ou com outro pessoal devidamente habilitado. Contudo, existem atividades que são exclusivas do farmacêutico, como por exemplo o contacto com outros profissionais de saúde; a gestão/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 (1).

Do mesmo modo, o diretor técnico possui funções específicas que tem de realizar diariamente. Este assume as responsabilidades dos atos farmacêuticos praticados na farmácia, promove o uso racional do medicamento, presta esclarecimentos aos utentes sobre a sua correta utilização, garante que os medicamentos sujeitos a receita médica apenas são dispensados sem receita em casos devidamente justificados, assegura que todos os medicamentos e produtos dispensados aos utentes se encontram em bom estado de conservação, garante as condições de higiene e segurança da farmácia bem como da respetiva equipa, controla o aprovisionamento de medicamentos, certifica-se de que as regras deontológicas da atividade farmacêutica são devidamente cumpridas e também do cumprimento dos princípios e deveres presentes na legislação reguladora da atividade farmacêutica (6, 7).

Por outro lado, existem funções que abrangem todos os elementos da equipa, nomeadamente o envio das encomendas diárias, a arrumação dos medicamentos/produtos, a devolução de produtos aos fornecedores, o controlo dos prazos de validade, a organização diária do receituário. A dispensa de medicamentos com e sem receita médica pode ser realizada pelos técnicos auxiliares, sob orientação do farmacêutico.

É de salientar que a Farmácia Machico valoriza a cooperação e entreaajuda, o que conduz a um atendimento ao público e prestação de serviços com qualidade. Estes valores e formas de trabalhar foram muito importantes para o bom funcionamento do meu estágio.

2.4. Informação e documentação científica

“O farmacêutico deve dispor de fontes de informação sobre medicamentos” (1).

É importante que a biblioteca da farmácia esteja atualizada e organizada por forma a que, durante a cedência de medicamentos, o farmacêutico disponha de material que contenha informação acerca das indicações, contra-indicações, interações, posologia e precauções dos medicamentos (1). Quanto aos documentos de carácter técnico, é obrigatório a farmácia possuir a *Farmacopeia Portuguesa* e o *Prontuário Terapêutico* (7).

Para além dos documentos obrigatórios, a Farmácia Machico possui também o *Formulário Galénico Português*, o *Simposium Terapêutico*, o *Índice Nacional Terapêutico*, os *Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos*, o *Manual dos Antibióticos Antibacterianos*, entre outros. Periodicamente, recebe a revista *Farmácia Distribuição*.

O sistema informático utilizado é o SIFARMA 2000 e é, sem dúvida, a ferramenta de trabalho mais importante na farmácia, pois auxilia em todas as atividades realizadas numa

farmácia, desde o atendimento ao público, receção e gestão de encomendas, gestão de *stocks*, faturação, gestão das fichas dos utentes, entre outros. Este sistema representa também uma fonte de informação informatizada visto que conseguimos obter determinadas informações acerca dos medicamentos, como as indicações terapêuticas, as interações, os efeitos secundários, as contraindicações, a posologia, o grupo homogéneo, etc. Devido a todas estas informações, é possível otimizar o aconselhamento ao utente, tornando-o mais rápido e com maior qualidade.

Para aceder ao sistema informático SIFARMA 2000, cada elemento da equipa da farmácia possui um código de acesso, o que faz com que todas as suas ações neste programa fiquem registadas. O facto de cada operador possuir o seu código minimiza os erros e permite detetar mais facilmente quem realizou determinada tarefa. Durante o meu estágio, foi-me fornecido um código de acesso de estagiário, o que me possibilitou ter maior liberdade para explorar o programa e, por conseguinte, adquirir mais experiência.

3. Medicamentos e outros produtos de saúde

Medicamento é “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (8).

O Estatuto do Medicamento, legislado pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, determina as normas a cumprir de modo a assegurar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, desde o seu fabrico à sua comercialização. Neste decreto-lei, encontram-se diversas definições, como por exemplo: medicamento genérico, medicamento de referência, medicamento homeopático, preparado oficial e magistral, entre outras (8).

Para os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, como atuam no sistema nervoso central e têm propriedades sedativas, narcóticas e euforizantes e podem provocar dependência física e psíquica, é necessária uma legislação específica para a sua comercialização e dispensa, que se encontra no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (9).

3.1. Sistemas de classificação

Ao longo do estágio em farmácia comunitária, por diversas vezes tive necessidade de obter informações acerca de medicamentos e de produtos de saúde e, por consulta informática, acedia a diferentes sistemas de classificação. São três os sistemas mais utilizados em farmácia comunitária:

- **Sistema ATC (Anatômico-Terapêutico-Químico)**, que classifica os fármacos em grupos diferentes, de acordo com as suas propriedades terapêuticas e o órgão ou sistema em que atuam. Este foi o sistema de classificação adotado pela Organização Mundial de Saúde (10).
- **Classificação Farmacoterapêutica**, que ordena os fármacos segundo a sua finalidade terapêutica. Foi criada com o intuito de uniformizar a classificação oficial em Portugal, aproximando-se do sistema ATC. Esta classificação é adotada pelo Prontuário Terapêutico e pelo Índice Terapêutico (11).
- **Classificação por forma farmacêutica**, que classifica o fármaco segundo a sua forma farmacêutica. Este sistema de classificação encontra-se na Farmacopeia Portuguesa (12).

4. Aprovisionamento e Armazenamento

A gestão do *stock* de medicamentos e produtos de saúde na farmácia comunitária é essencial para assegurar as necessidades dos utentes (1). Desta forma, existe a necessidade de haver um abastecimento diário e o farmacêutico possui um papel fundamental neste aspeto, pois é ele que determina os medicamentos e produtos que a farmácia necessita de adquirir não só consoante a sua rotatividade, que é influenciada por fatores como a sazonalidade, os hábitos de prescrição, ou outros, mas ainda de acordo com as necessidades dos utentes.

O meu estágio começou precisamente por este ponto: deram-me a conhecer a forma como os medicamentos e produtos de saúde se encontravam armazenados, a compreender os *stocks* mínimos e máximos de determinados produtos, como se procedia à sua arrumação. Assim, ia associando os nomes das substâncias ativas aos nomes comerciais, para posteriormente conseguir interpretar e dispensar as receitas médicas de forma mais eficiente.

4.1. Gestão de encomendas

4.1.1. Seleção de fornecedores

A aquisição de medicamentos encontra-se legislada pelo Decreto-Lei n.º176/2006 de 30 de agosto, no qual se esclarece que esta tanto pode ser efetuada ao distribuidor grossista como diretamente ao fabricante (8).

A seleção dos fornecedores na Farmácia Machico está ao encargo da diretora técnica, que tem em conta fatores como o número de entregas diárias, as bonificações de produtos, as facilidades de pagamento e de devolução de produtos, o *stock* de produtos de que dispõe em armazém, etc. Esta seleção é imprescindível para o bom funcionamento do quotidiano de uma farmácia, já que uma falha na entrega de produtos poderá comprometer a resposta às necessidades dos utentes.

A Farmácia Machico trabalha com diferentes fornecedores porque cada um deles trabalha com laboratórios distintos e é raro dois grossistas terem produtos do mesmo laboratório. Os

fornecedores têm entregas diárias previstas e, entre estes, destacam-se: *Entregafarm, Cfarma, Farmadeira, MDMPharma, G-med, Freitas&Brites, Mamepe, InsularPharma.*

Nesta farmácia, a compra dos medicamentos e produtos de saúde é efetuada diretamente aos laboratórios, a maior parte das vezes através dos delegados e representantes dos laboratórios que visitam a farmácia. Esta compra direta oferece vantagens, nomeadamente na forma de descontos, bonificações, ações de formação, associadas às quantidades adquiridas, promoções, ofertas ao cliente, campanhas sazonais, elaboração/sugestão de montras, amostras de produtos e aceitação de reclamações. No caso de ocorrência de rutura de *stock* de um determinado produto, poderá ser necessário contactar outra farmácia.

4.1.2. Aquisição de produtos

A encomenda de medicamentos e produtos de saúde é influenciada por fatores diversificados, a saber: hábitos de prescrição, tipo de utentes, localização da farmácia, rotatividade dos produtos, sazonalidade, influência dos média, entrada de novos produtos no mercado, preços e bonificações, entre outros. É necessário pensar em todos estes fatores para evitar a acumulação de produtos e conseguir uma melhor gestão dos gastos, dando resposta às necessidades dos utentes e, simultaneamente, efetuando uma boa gestão financeira.

Na Farmácia Machico, a aquisição dos produtos tem em conta todos estes fatores por forma a conseguir satisfazer e fidelizar os utentes. Por conseguinte, os *stocks* máximos e mínimos são elaborados a partir das necessidades e pedidos dos utentes.

4.1.3. Realização das Encomendas

O programa SIFARMA 2000 é muito completo e auxilia o bom funcionamento diário da farmácia. Neste conseguimos realizar as encomendas de uma forma semiautomática, de acordo com os *stocks* mínimos e máximos previamente definidos. Quer isto dizer que, consoante as vendas efetuadas durante o dia, quando é atingido o *stock* mínimo de determinado produto, este passa a estar automaticamente na proposta de encomenda do respetivo fornecedor (que já se encontra previamente determinada para cada produto) (13). De seguida, é analisada a proposta de encomenda de cada fornecedor e, dependendo das necessidades da farmácia, podem ser adicionados ou eliminados produtos. Por fim, a encomenda é enviada ao fornecedor, por *modem* ou via fax.

4.2. Receção e verificação das encomendas

Após estar familiarizada com a dinâmica da farmácia e com a arrumação dos medicamentos e produtos de saúde, passei para a receção e verificação das encomendas, o que me permitiu conhecer melhor os nomes comerciais dos medicamentos e as respetivas formas farmacêuticas e dosagens.

As encomendas na Farmácia Machico chegam em vários momentos do dia, tanto de manhã como à tarde, acompanhadas da respetiva fatura e do seu duplicado, onde estão discriminados todos os medicamentos e produtos de saúde e respetivas quantidades que se encontram na encomenda. Na fatura encontra-se ainda a informação da quantidade que foi pedida e da que foi enviada, os motivos pelos quais o fornecedor não enviou determinado produto e ainda o valor da fatura. Os produtos e medicamentos que necessitam de refrigeração são entregues em mão para que possam ser de imediato colocados no frigorífico sem que haja negligência.

Na receção da encomenda, procede-se a uma verificação dos produtos a fim de aferir se se encontram em conformidade com o que está discriminado na fatura e, ao mesmo tempo, regista-se a entrada no programa SIFARMA 2000, no separador “GESTÃO DE ENTREGAS”. Neste processo, indicamos a quantidade de cada produto, confirmamos se vieram produtos com bónus, verificamos o prazo de validade do produto, introduzindo no sistema o prazo de validade mais curto de cada medicamento ou produto de saúde, colocamos também o preço que veio faturado para cada produto e calculamos ainda o preço de venda ao público, nos produtos em que isto se aplica. Concluído o registo de entrada de todos os produtos, é necessário verificar se o valor da fatura emitida pelo fornecedor coincide com o valor da guia de entrada. Finalmente, as faturas originais são arquivadas em local próprio para, posteriormente, serem enviadas para a contabilidade da Farmácia Machico, ficando os duplicados arquivados na farmácia.

A encomenda e receção de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos é realizada da mesma maneira que os outros produtos.

4.3. Atribuição de preços

“O PVP do medicamento é fixado pelo conselho diretivo do INFARMED, I. P., nos termos do presente decreto-lei” (14).

“Os preços máximos fixados são revistos anualmente ou extraordinariamente” (14)

Alguns medicamentos e produtos de saúde não apresentam o PVP (preço de venda ao público) impresso na cartonagem, como é o caso de artigos de higiene, puericultura, dermocosmética e cosmética, dietéticos, medicamentos não sujeitos a receita médica, etc. Nestes casos, cabe à farmácia definir o preço destes produtos com base no PVF (preço de venda à farmácia), a margem de comercialização e a taxa de IVA (imposto sobre o valor acrescentado) a que o produto está sujeito (8, 14).

O PVP calculado fica registado na ficha do produto no programa SIFARMA 2000, bem como o PVF e o IVA. Posteriormente, procede-se à impressão das etiquetas com o código de barras correspondente ao produto e cola-se na embalagem, com atenção para não ocultar informações importantes como prazo de validade ou lote.

4.4. Critérios e condições de armazenamento

Finalizada a receção da encomenda, segue-se a arrumação da mesma, em condições ótimas de temperatura, humidade e luminosidade, com especial atenção para os produtos que necessitam de refrigeração.

Na Farmácia Machico, os medicamentos e produtos de saúde são arrumados aplicando a regra FEFO (“first expired, first out”), ou seja, os que têm validade mais curta são arrumados de maneira a que sejam os primeiros a ser vendidos. Para além disto, encontram-se organizados de acordo com a forma farmacêutica, por ordem alfabética, e ainda consoante a via de administração. Assim, encontramos uma área para os produtos sólidos (comprimidos e cápsulas), uma para os pós/carteiras, uma para semissólidos (cremes, pomadas, geles) e uma para líquidos (xaropes), sendo que os produtos de uso externo, uso retal, uso vaginal, injetáveis, produtos oculares e auriculares também se encontram separados. Os dispositivos médicos permanecem arrumados no laboratório, em armários próprios, tal como as matérias-primas e alimentos dietéticos com fins medicinais específicos.

Nesta farmácia, os genéricos também são arrumados consoante o laboratório e por ordem alfabética, pelo que existe uma área para os medicamentos da *ratiopharm*, *aurovitas*, *generis*, *tolife*, *tetrafarma*, *cinfa*, etc. Por sua vez, os medicamentos não sujeitos a receita médica, artigos de higiene, puericultura, dermocosmética e cosmética, dietéticos estão expostos na zona de atendimento ao público.

4.5. Controlo dos prazos de validade

Entende-se por prazo de validade o período de tempo durante o qual o produto se mantém estável. Assim sendo, é essencial gerir o prazo de validade dos medicamentos de forma a garantir o máximo de segurança e qualidade na prestação dos serviços da farmácia.

Na Farmácia Machico, o controlo dos prazos de validade é imediatamente efetuado durante a entrada das encomendas, comparando-se o prazo que se encontra na cartonagem com o que está na ficha do produto. De seguida, com ajuda do SIFARMA 2000, é feito um controlo mensal dos produtos cujo prazo de validade expira dentro de três meses e aqueles que cumprem este requisito são colocados de parte, num armário destinado a esse fim, para serem posteriormente devolvidos ao fornecedor. Para os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos procede-se do mesmo modo, com a salvaguarda de estes serem acondicionados em sacos selados aquando da devolução.

4.6. Devoluções

Os produtos podem ser devolvidos ao fornecedor por diversos motivos: quando o prazo de validade está próximo do fim, por danificação do produto durante o transporte, quando existe um engano na quantidade enviada na encomenda, se o preço faturado estiver incorreto ou mesmo por recomendação do INFARMED ou titular da autorização de introdução no mercado.

Para realizar uma devolução ao fornecedor, efetua-se a respetiva nota de devolução, emitida pelo programa informático, impressa em duplicado, para que o duplicado fique arquivado na farmácia e a original acompanhe o produto até ao fornecedor. A regularização de uma devolução pode ser efetuada através de notas de crédito no valor do(s) produto(s) devolvido(s) ou por troca de produtos, por exemplo, no caso de prazos de validade, pode ser substituído por um produto igual, mas com prazo de validade mais alargado.

No caso de a devolução não ser aceite pelo fornecedor, a farmácia poderá devolver os artigos diretamente ao laboratório ou realizar, posteriormente, quebra de *stock*.

5. Interação do farmacêutico com o utente e o uso racional do medicamento

5.1. Comunicação com o utente

O foco da atividade farmacêutica é “a pessoa do doente”, portanto é essencial que o farmacêutico forneça informações úteis e corretas ao utente, promovendo o uso racional dos medicamentos (1).

Nesta ordem de ideias, o farmacêutico deverá possuir competências na área da comunicação para que, aquando da venda de um medicamento ou produto de saúde, não se limite a dispensá-lo, mas também a dar informações pertinentes acerca do produto que está a dispensar, de uma forma clara, simples e compreensível até para os utentes que possuem baixa literacia na área da saúde.

A comunicação com o utente constitui um ponto fulcral do atendimento, pois se o farmacêutico informar, esclarecer e aconselhar, aumentará a adesão à terapêutica. Mesmo que o utente não questione acerca do produto que está a comprar, o farmacêutico deverá ter a iniciativa de, educadamente, fornecer informações acerca do que está a ser dispensado, criando assim empatia e promovendo confiança no utente (15).

No decurso do meu estágio, quando iniciei o atendimento ao público, tive oportunidade de comunicar com os utentes ao dispensar um medicamento ou produto de saúde, otimizando deste modo o atendimento. Como comecei o estágio em janeiro, frequentemente me pediam medicamentos para a tosse e, neste caso, tinha o cuidado de efetuar determinadas perguntas, tais como: a quem se destinava o medicamento, caso não fosse para o próprio, que idade tinha a

pessoa (por exemplo, se fosse criança, o medicamento teria de ser adequado à sua idade), o tipo de tosse (com expetoração, sem expetoração, tosse seca, irritativa, etc.), há quanto tempo o utente tinha tosse, se o doente era diabético ou não (devido à presença de sacarose em muitos medicamentos para a tosse), entre outras.

Também surgiram algumas situações em que os utentes chegavam à farmácia a questionar como é que se tomava determinados medicamentos, pois já não se lembravam do que lhes tinha sido dito no ato da dispensa. De modo a evitar estas situações, é importante complementar a informação verbal com a informação escrita, escrevendo a posologia, a hora da toma e até a finalidade do medicamento.

De realçar que é igualmente importante dar indicações acerca da conservação e da forma como certos medicamentos devem ser armazenados. Quando dispensamos insulina, por exemplo, é fundamental informar o utente de que este medicamento deverá ser armazenado no frigorífico.

5.2. Farmacovigilância

Segundo o manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, *“farmacovigilância é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos”* (1).

Em Portugal, o Sistema de Farmacovigilância Nacional foi criado em 1992 e é coordenado pelo INFARMED (16).

Como a farmácia comunitária representa um dos locais de saúde de maior proximidade aos utentes, a notificação de reações adversas a medicamentos (RAM) por parte dos farmacêuticos e restante pessoal da farmácia reveste-se de extrema importância. A notificação de RAM pode ser rapidamente efetuada através do site do INFARMED, preenchendo a Ficha de Notificação de RAM (16).

Do mesmo modo, é importante informar os utentes que, assim como os profissionais de saúde, também eles já podem, desde julho de 2012, notificar uma suspeita de reação adversa a medicamentos ao Sistema Nacional de Farmacovigilância. A ficha de notificação também se encontra disponível no INFARMED (17).

Existem medicamentos que estão sujeitos a monitorização adicional, ou seja, são *“todos os novos medicamentos que tenham sido autorizados após 1 de janeiro de 2011, a alguns medicamentos biológicos, a medicamentos para os quais é necessário realizar estudos adicionais sobre a utilização a longo prazo ou sobre os efeitos secundários raros observados em ensaios clínicos”* (18).

Ao longo do meu estágio, contactei com diversos medicamentos sujeitos a monitorização adicional, nomeadamente: Betmiga, Bexsero, Champix, Forxiga, Jentaduetto, Xarelto, Xigduo, Xoterna Breezhaler e Zoely (19).

5.3. Medicamentos fora de uso

A VALORMED, sociedade sem fins lucrativos, foi criada em 1999 porque “os medicamentos fora de uso também têm remédio”. Esta sociedade tem a seu encargo a gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso (20).

Na Farmácia Machico, existe um contentor VALORMED, disponível para os utentes entregarem os medicamentos que já não utilizam ou que se encontram fora de prazo. Quando o contentor está cheio, é fechado, pesado e selado, pronto a ser recolhido pelo responsável pela distribuição das encomendas.

Depois de os contentores serem recolhidos, são transportados para um centro de triagem onde ocorre a separação e classificação dos produtos, que serão posteriormente reciclados ou incinerados (20).

Durante o período de estágio, apercebi-me de que já são muitas as pessoas que estão sensibilizadas para a importância de entregar os medicamentos à farmácia, a fim de serem colocados no contentor da VALORMED.

6. Dispensa de Medicamentos

Compreende-se por dispensa clínica de medicamentos (DCM) o “serviço clínico em que o farmacêutico avalia o processo de uso da farmacoterapia, disponibiliza a medicação, em condições clínicas, e informa, de modo personalizado, o doente ou o cuidador sobre o Processo de Uso dos Medicamentos (PUM), quer estes sejam industrializados ou manipulados” (21).

A DCM pode ser realizada mediante entrega de receita médica ou em regime de automedicação, devendo sempre passar por avaliação farmacêutica de forma a identificar e automaticamente resolver problemas relacionados com medicamentos (PRM). Assim, o farmacêutico tem um papel preponderante na DCM (21).

Consoante a sua dispensa ao público, os medicamentos podem ser classificados como Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) ou medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) (8).

6.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

Existem determinadas informações obrigatórias que a prescrição de medicamentos deverá conter, como a denominação comum internacional da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia. Poderá incluir ainda a denominação comercial, apesar de não ser uma informação obrigatória (8).

As receitas eletrónicas materializadas (impressas em papel A4 com a respetiva guia de tratamento) já se encontram em vigor na Região Autónoma da Madeira, pelo que as receitas

manuais só são autorizadas excepcionalmente, em situações de falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição ao domicílio ou até 40 receitas/mês. Assim, durante o meu estágio na Farmácia Machico, as receitas eram maioritariamente eletrónicas, embora aparecessem esporadicamente receitas manuais, cumprindo sempre as exceções anteriormente referidas (22).

Com efeito, a prescrição eletrónica materializada permite aumentar a segurança e a rapidez no processo de prescrição e dispensa de medicamentos e melhora a comunicação entre os profissionais de saúde.

A prescrição de outros produtos, por exemplo para o autocontrolo da diabetes mellitus, produtos dietéticos (destinados a alimentação especial), fraldas, sacos de ostomia, entre outros, também é efetuada através deste modelo de receita (22).

As receitas eletrónicas podem conter até 3 vias, ou seja, podem ser renováveis, sendo que na impressão de cada via se encontra a indicação do número da via. Os medicamentos que podem ser prescritos em receitas renováveis são os que se destinam a tratamentos de longa duração (tabela 2 da Deliberação n.º 173/CD/2011, de 27 de outubro) e também os produtos destinados ao autocontrolo da diabetes mellitus (22).

6.1.1. Regimes de participação

“O regime de preços dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica participados é fixado por decreto-lei” (8).

“O Estado pode participar a aquisição dos medicamentos prescritos aos beneficiários do SNS e de outros subsistemas públicos de saúde” (14).

A participação pode ser feita para a população em geral, regime normal (IASAUDE, IP-RAM), com os subsistemas (como a ADSE, ADM, PSP, GNR) ou para reformados com pensão inferior ao salário mínimo, regime especial (IASAUDE, IP-RAM PENSIONISTA). A distinção destes dois regimes de participação é facilmente identificável ao analisar a receita, pela cor da vinheta, que é azul para regime normal e verde para regime pensionista, e pela presença da letra “R” na secção dos dados dos utentes.

Existem também regimes de complementaridade onde o utente beneficia da participação por duas entidades diferentes, sendo uma parte do PVP paga pelo regime de participação, outra parte paga pelo regime de complementaridade e o restante pelo utente, por exemplo IASAUDE, IP-RAM + SAMS. Nestes casos, é necessária uma cópia da receita e do cartão, pois o duplicado é enviado para o sistema complementar.

O utente poderá igualmente beneficiar de um regime especial de participação dos medicamentos, sendo necessário mencionar o respetivo despacho/portaria, por exemplo IASAUDE, IP-RAM + DIPLOMAS; Dor crónica - Despacho 10280/2008. Nestas receitas, nos dados do utente vem representada a letra “O”.

Para os produtos do protocolo de autocontrolo da diabetes mellitus, como as lancetas e tiras para as máquinas de medição da glicémia, existe um regime de participação especial.

Todos estes organismos de comparticipação têm um número específico no sistema informático, no separador “PLANOS” incluído na área do atendimento, por exemplo U1 - sistema regional de saúde, 02 - ADSE, etc.

6.1.2. Medicamentos sujeitos a receita médica especial

Os medicamentos sujeitos a prescrição em receita médica especial são aqueles que contêm substâncias estupefacientes ou psicotrópicas, ou que podem originar abuso, toxicodependência ou que possam ser usados para fins ilegais. A prescrição destas substâncias encontra-se legislada pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (8, 9, 23).

Como estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente, a receita médica não pode conter outros medicamentos e deverá estar identificada com as letras “RE” (receita especial) (22).

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de dispensar por diversas vezes estes medicamentos. No programa SIFARMA 2000, não podemos avançar para o pagamento sem antes preencher um formulário com: o número da receita, nome do médico prescriptor, número da ordem do médico, nome e morada do doente, nome, morada e número de bilhete de identidade do adquirente e a sua idade. Depois do preenchimento de todos os dados e de se ter dado saída dos medicamentos, o verso da receita é impresso e são ainda emitidos dois talões de saída de psicotrópicos/estupefacientes, que deverão ser anexados às cópias das receitas.

É ainda necessário enviar ao INFARMED, trimestralmente, um documento com o balanço das entradas e saídas dos psicotrópicos, carimbado e rubricado e com os duplicados das receitas com os respetivos documentos de psicotrópicos anexados.

6.1.3. Interpretação e validação da receita médica

Uma receita deverá ter determinadas informações/elementos para que possa ser aceite pelo farmacêutico (22).

Todas as receitas deverão conter: número da receita; dados do médico prescriptor e do local de prescrição; dados do utente (nome, número de utente, número de beneficiário da entidade financeira responsável, regime especial de comparticipação de medicamentos, representado pelas letras “R” e “O”, se aplicável); identificação do medicamento, que pode ser feita por DCI (Denominação Comum Internacional ou nome da substância ativa; Dosagem; Forma farmacêutica; Dimensão da embalagem; Código representativo que agrupa) ou por marca (Nome comercial do medicamento ou do respetivo titular de autorização de introdução no mercado; Número de registo do medicamento representado em dígitos e código de barras); dose de medicamento; o intervalo de administração; a duração do tratamento; o número de embalagens; a data de prescrição com indicação de receita normal ou renovável; assinatura do médico prescriptor; e o tipo de receita (receita normal, receita especial, etc.) (22).

Destaque-se que só é permitido fornecer quatro embalagens por receita, podendo ser quatro medicamentos distintos, sendo que podem ser prescritas, no máximo, duas embalagens por medicamento (22).

Um aspeto importante no aviamento de uma receita é a presença de exceções, ou seja, da existência de justificação técnica do prescritor. Existem três tipos: Alínea a) - Medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito (medicamentos presentes na lista do Infarmed); Alínea b) - Reação adversa prévia; Alínea c) - Continuidade de tratamento superior a 28 dias. No programa SIFARMA 2000, existe uma opção para assinalar as exceções que constam nas receitas e automaticamente sugere os medicamentos que podem ser cedidos, consoante o tipo de exceção (22, 24).

Durante as primeiras semanas do estágio, estive a observar o atendimento dos farmacêuticos e tive oportunidade de analisar receitas que tinham sido aviadas, familiarizando-me com os diferentes tipos de receitas, com todos os elementos que deveria analisar e também procurava os medicamentos que constavam da receita, simulando o atendimento. Este exercício foi muito profícuo, pois, quando comecei no atendimento ao público, estava mais preparada e atenta para a análise da receita e dispensa dos medicamentos.

Ao terminar o atendimento e após impressão do verso da receita, esta deverá ser assinada pelo utente e conferida, carimbada e datada pela pessoa que realizou o atendimento.

6.1.4. Conferência da receita médica

Na farmácia onde realizei o estágio, as receitas dispensadas são posteriormente conferidas pelo diretor técnico por forma a garantir que os medicamentos dispensados estão em conformidade com os medicamentos prescritos, que o plano de comparticipação é o correto, que a receita está dentro da validade, bem como a assinatura do médico e utente. Após esta conferência, o farmacêutico assina a receita e organiza-as por organismos, lotes e número de receita. Quando um lote inteiro está todo conferido e devidamente assinado, é impresso o verbete do lote, que é carimbado e anexado às receitas desse mesmo lote.

6.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica

Os medicamentos que podem ser adquiridos sem a receita médica denominam-se Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica, ou seja, podem ser dispensados perante o pedido do utente ou por indicação farmacêutica. No ato desta dispensa, o farmacêutico é responsável pela seleção do medicamento ou do tratamento não farmacológico, com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde não grave, autolimitante, de curta duração e que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente. Estes medicamentos não são comparticipados pelo Estado, salvo casos previstos na legislação (1, 8).

6.3. Cedência de Urgência de Medicamentos sujeitos a receita médica

“A Cedência de Urgência (DCU) consiste na avaliação e disponibilização da medicação que um doente necessita em condições de emergência” (1).

Para realizar esta cedência, é necessário conhecer o perfil Farmacoterapêutico do doente. Na Farmácia Machico, quando é necessário realizar uma DCU, são utilizadas as vendas suspensas, cedendo o medicamento de que o utente necessita, com o compromisso de o utente posteriormente trazer a receita para regularizar a venda. No meu estágio, tive a oportunidade de realizar, por diversas vezes, a cedência de urgência de medicamentos sujeitos a receita médica, destacando-se a medicação para o controlo da hipertensão arterial e diabetes.

7. Automedicação

“A automedicação é a utilização de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde” (25).

Cada vez é mais frequente o utente recorrer à automedicação devido à maior quantidade de publicidade, ao acesso à informação na *internet*, a experiências prévias e à dificuldade que muitos utentes têm de aceder a cuidados médicos. Todas as situações passíveis de automedicação se encontram listadas no despacho n.º17690/2007, de 23 de julho (26).

Em situações de automedicação, o dever do farmacêutico é avaliar, da forma mais correta, o problema de saúde do utente. Para o efeito, convém que tenha acesso a determinadas informações, especificamente os sintomas apresentados e respetiva duração, medicamentos tomados previamente, pois só assim é possível aferir se o problema não está associado a uma patologia mais grave. Identificado o problema de saúde, o farmacêutico deverá fornecer todas as informações necessárias ao doente e só depois dispensar os medicamentos, se necessário (1).

Durante o estágio, eram frequentes as situações de automedicação, sendo que os pedidos mais recorrentes eram de antigripais, antitússicos e mucolíticos, descongestionantes nasais, antidiarreicos, pomadas para o tratamento da dermatite da fralda e analgésicos para o tratamento das cefaleias e dores musculares. Era impossível não reparar na influência da publicidade nos pedidos dos utentes, pois os medicamentos ou produtos de saúde mais requeridos eram precisamente os que surgiam publicitados na televisão.

Houve ainda uma situação em que me foi pedida uma nitrofurantoína para o tratamento de uma infeção vaginal. Tive de explicar à utente que esse medicamento não podia ser dispensado por se tratar de um antibiótico e, neste caso, só mediante receita médica, sendo necessário a utente dirigir-se a um médico de forma a adquirir uma avaliação clínica e uma recomendação do melhor

tratamento. Também notei que muitos utentes usavam os descongestionantes nasais durante mais tempo do que o recomendado e que, quando pediam medicamentos para a tosse, tinham dificuldade em distinguir os diferentes tipos de tosse, desconhecendo que havia medicamentos específicos para cada tipo de tosse. Posto isto, a intervenção do farmacêutico na automedicação assume magna importância, visto que é este que irá esclarecer, informar e aconselhar o utente no ato da dispensa dos medicamentos.

Contudo, existe uma diferença entre automedicação e cedência de medicamentos por indicação do farmacêutico, porquanto, nesta última situação, é o farmacêutico que se responsabiliza pela seleção do MNSRM ou do tratamento farmacológico. Na eventualidade de o farmacêutico detetar que se trata de uma situação não passível de automedicação, deverá encaminhar o utente para o médico (1).

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Produto cosmético é definido como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (27).

As substâncias que os produtos cosméticos podem conter encontram-se listada no decreto-lei nº 113/2010 de 21 de outubro (27).

O fabrico dos produtos cosméticos bem como o seu controlo, segurança e cumprimento da legislação aplicável a estes produtos é da “exclusiva responsabilidade” da pessoa que os produz. O INFARMED é a entidade reguladora e que supervisiona o mercado dos cosméticos, com elevados padrões de proteção da saúde pública, garantindo assim que o acesso aos produtos cosméticos por parte dos utentes e profissionais de saúde seja feito com alta qualidade e segurança (28).

Segundo a legislação, os produtos cosméticos podem ser: cremes, emulsões, loções, geles e óleos para a pele, máscaras de beleza, bases coloridas, pós para maquilhagem, pós para aplicação após o banho, pós para a higiene corporal, sabonetes, perfumes, águas de toilette e águas-de-colónia, preparações para banhos e duchas, depilatórios, desodorizantes e anti-transpirantes, produtos de limpeza do cabelo (loções, pós, champôs), produtos de manutenção do cabelo, produtos para a barba, produtos de maquilhagem e desmaquilhagem, produtos para aplicação nos lábios, produtos para cuidados dentários e bucais, produtos para cuidados e maquilhagem das unhas, produtos para a higiene íntima externa, produtos para proteção solar, produtos para bronzamento sem sol, produtos para branquear a pele e produtos antirrugas (29, 30).

Na Farmácia Machico, os produtos cosméticos estão expostos na zona de atendimento ao público, em prateleiras adequadas e organizados segundo marcas. Para facilitar a escolha do utente, cada marca surge ainda organizada de acordo com o fim a que se destinam os produtos ou por tipos de cuidados (por exemplo, corpo, rosto, mãos). Existem marcas como a Avéne®, Ducray®, Uriage®, La Roche-Posay®, Barral®, Mustela®, Klorane®, A-Derma®, Lierac®, entre outras.

À semelhança de outros produtos de saúde, quando são dispensados produtos cosméticos, o farmacêutico deverá analisar o caso do utente e aconselhar o mais adequado.

8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Segundo o Decreto-Lei n.º 227/99 de 22 de junho, produtos dietéticos para alimentação especial são todos os que, devido à sua composição ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos géneros alimentícios de consumo corrente, sendo adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo. Estes produtos destinam-se a pessoas com o metabolismo ou processo de assimilação da alimentação perturbado, pessoas com condições fisiológicas especiais e ainda lactentes e crianças de pouca idade saudáveis (31).

As regras de composição, rotulagem, apresentação e publicidade dos produtos destinados a uma alimentação especial são estabelecidas pelo Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho (32).

Estes produtos podem ser divididos em diferentes classes: a) Preparados para lactentes; b) Leites de transição e outros alimentos de complemento; c) Alimentos para bebés; d) Géneros alimentícios com valor energético baixo ou reduzido, destinados ao controlo de peso; e) Alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos; f) Alimentos pobres em sódio, incluindo os sais dietéticos hipossódicos ou assódicos; g) Alimentos sem glúten; h) Alimentos adaptados a esforços musculares intensos, sobretudo para os desportistas; i) Alimentos destinados a pessoas que sofrem de perturbações do metabolismo dos glúcidos (diabéticos) (31).

8.3. Produtos dietéticos infantis

Os produtos dietéticos infantis subdividem-se em duas categorias: alimentos à base de cereais e alimentos para bebés. Estes produtos devem ter determinadas informações no rótulo, como a indicação da idade adequada para utilização do produto, a quantidade média de cada substância mineral e vitamínica por cada dose do produto e instruções sobre o modo de preparação (33).

Como sabemos, a Organização Mundial de Saúde recomenda a alimentação exclusiva com leite materno até aos seis meses de idade, pelo que só a partir desta idade devem receber

alimentos complementares, mantendo-se o leite materno até aos dois anos. No entanto, por vezes a alimentação com leite materno pode ser insuficiente ou mesmo contraindicada (por exemplo, quando a mãe utiliza medicação crónica que passa para o leite materno). Nestes casos, a melhor alternativa será recorrer às formulas infantis de modo a colmatar as necessidades do bebé (34).

Na Farmácia Machico, durante o estágio, estive em contacto com muitos destes produtos, já que os utentes se dirigiam recorrentemente à farmácia para os adquirir e obter informações sobre os mesmos. Na farmácia existe uma grande variedade destes produtos, como por exemplo os leites para alimentação normal, anti-obstipantes, anticólicas, hipoalergénicos, sem lactose; farinhas lácteas e não lácteas; boiões de frutas, etc. Algumas das marcas disponíveis são: NAN® e Nidina®, Novalac®, Nutribén®, Aptamil®.

8.4. Fitoterapia e suplementos alimentares (nutracêuticos)

Um fitoterapêutico ou um medicamento à base de plantas é “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” (8).

Deste modo, a fitoterapia tem por base as plantas, podendo utilizá-las na totalidade ou parcialmente. Esta terapia encontra-se legislada pela Lei n.º 45/2003, de 22 de agosto (35).

Um medicamento à base de plantas difere dos suplementos nutricionais, pois estes últimos possuem uma fonte concentrada de nutrientes e de outros ingredientes, como vitaminas, aminoácidos e minerais, para complementar a alimentação normal (36).

Os suplementos alimentares são muito importantes quando existe a necessidade de complementar o regime alimentar normal, porque determinados grupos populacionais não conseguem ter um regime alimentar equilibrado, adequado e variado. A sua comercialização é feita de forma doseada, “em cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” (36).

No estágio, apercebi-me de que os utentes veem os produtos à base de plantas como algo que não tem efeitos adversos nem interações medicamentosas e até chegam a confiar mais na fitoterapia. Consequentemente, é essencial que o farmacêutico auxilie o utente na escolha da fitoterapia, analisando os benefícios e os riscos que os produtos poderão trazer, tendo em conta o perfil farmacoterapêutico e patologias do utente, bem como os seus parâmetros antropométricos. Deparei-me também com algumas situações em que os utentes pediam determinado suplemento alimentar porque acreditavam que este substituíria um regime alimentar normal. Os produtos fitoterapêuticos existentes na Farmácia Machico são os chás e tisanas, cápsulas à base de extratos naturais e, no que se refere aos suplementos nutricionais, existem comprimidos, ampolas e xaropes.

8.5. Medicamentos de uso veterinário

Medicamento de uso veterinário é “toda a substância ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (37).

Todavia, de acordo com o Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro, um produto de uso veterinário define-se como a “substância ou a mistura de substâncias destinadas quer aos animais (para tratamento, prevenção das doenças e seus sintomas, manejo zootécnico, promoção do bem-estar e estado hígido-sanitário, correção ou modificação das funções orgânicas, ou diagnóstico médico), quer às instalações dos animais e ambiente que os rodeia, ou a atividades relacionadas com estes ou com os produtos de origem animal” (38).

A dispensa de medicamentos de uso veterinário pode ser realizada na farmácia, sendo alguns destes medicamentos sujeitos a receita médica, apesar de não serem comparticipados, ou seja, o pagamento da totalidade do valor do medicamento é da inteira responsabilidade do dono do animal.

Na Farmácia Machico, os medicamentos de uso veterinário são armazenados em armário apropriado. Estes medicamentos possuem a inscrição “Uso Veterinário” na caixa, em fundo verde, sendo assim facilmente reconhecidos.

Ao longo do estágio, os produtos de uso veterinário mais solicitados pelos utentes destinavam-se a animais de companhia, cães e gatos, tais como os desparasitantes internos e externos (coleiras, champô, pó ou solução “spot-on”) e os contraceptivos.

É igualmente essencial que o farmacêutico detenha conhecimentos na área veterinária por forma a dispensar de forma correta os medicamentos e produtos de uso veterinário.

8.6. Dispositivos médicos

Define-se dispositivo médico como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;

iv) Controlo da conceção” (38).

Os dispositivos médicos subdividem-se em quatro classes, consoante a vulnerabilidade do corpo humano e os potenciais riscos resultantes da conceção técnica e do fabrico. Assim, avaliando o risco dos dispositivos médicos, estes podem ser:

- Classe I (baixo risco): sacos de ostomia, pensos e fraldas para incontinência, meias de compressão, muletas, seringas sem agulha, algodão hidrofílico, ligaduras;
- Classe IIa (médio risco): compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas, termómetros, tensiómetros, agulhas de seringas, lancetas;
- Classe IIb (médio risco): material de penso para feridas ulceradas extensas e crónicas, canetas de insulina, preservativos masculinos, soluções de conforto para portadores de lentes de contacto;
- Classe III (alto risco): pensos com medicamentos, dispositivo intrauterinos que não libertem progestagénios (39).

A classificação destes dispositivos tem em conta o tempo de contacto com o corpo humano, a forma como interage com o mesmo, a zona do corpo que é afetada pela utilização dos dispositivos e também os riscos que podem advir da conceção técnica e do fabrico (39).

A maior parte dos dispositivos médicos da Farmácia Machico encontrava-se arrumada nas gavetas da zona do atendimento ao público, estando determinados dispositivos, como as lancetas, algodão hidrofílico, desinfetantes e luvas de exame, arrumados em armários no laboratório.

9. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Machico

Na farmácia, para além da dispensa de medicação, o farmacêutico possui competências para monitorizar parâmetros bioquímicos e/ou fisiológicos, tais como a determinação de glicémia e do colesterol total, medição da tensão arterial e auxílio na determinação dos parâmetros antropométricos (peso, altura e índice de massa corporal). À exceção dos parâmetros antropométricos, todos os outros devem ser determinados no gabinete de atendimento ao utente, garantindo a privacidade e confidencialidade.

A medição da tensão arterial é o parâmetro bioquímico mais solicitado pelos utentes. A determinação deste parâmetro é feita através de um aparelho digital automático que indica os valores de tensão arterial sistólica e diastólica bem como o número de batimentos. O utente deve sentar-se com as costas direitas e repousar durante 5 minutos. Durante o tempo de espera, devem realizar-se perguntas acerca do seu historial clínico, nomeadamente se é um utente hipertenso medicado, se tomou café ou bebidas com álcool na última meia hora, pois são fatores que podem alterar os valores de tensão arterial. Após os 5 minutos, mede-se a tensão arterial e os valores são comunicados ao utente, explicando-lhe se estão dentro dos valores de referência e, caso não se

encontrem, recomendando-lhe medir a tensão arterial com alguma frequência ou mesmo referenciando um médico, consoante os resultados.

Por seu turno, a determinação da glicémia é realizada por punção capilar, à semelhança do colesterol total. Para realizar estes dois parâmetros bioquímicos, é importante que o utente se encontre em jejum a fim de obter resultados mais precisos. Uma vez mais, é importante questionar o utente acerca do seu historial clínico, tentando saber se é diabético, se tem dislipidémias, se toma medicação para os diabetes ou dislipidémias, por forma a realizar uma melhor interpretação dos resultados e um melhor aconselhamento. Após a determinação dos parâmetros, o resultado é comunicado ao utente, sendo-lhe ainda dadas informações e recomendações com base nos valores obtidos. Caso estes sejam superiores aos recomendados, é aconselhável que o utente repita os parâmetros periodicamente ou se dirija ao médico.

Na Farmácia Machico, quando se realizava a medição destes parâmetros, era fornecido ao utente um cartão, onde se apontavam os valores obtidos nas medições, bem como as datas em que eram realizados, o que possibilitava acompanhar o utente.

9.1. Atividades realizadas na Farmácia Machico

No decurso do meu estágio na Farmácia Machico, pude assistir e participar em determinadas atividades pontuais.

Uma promotora da Angelini deslocou-se por diversas vezes à farmácia, com o intuito de promover a marca Barral®, tanto a linha DermoProtect como a BabyProtect, sendo que, nestas alturas, estes produtos tinham descontos de 20%, 30%, 2=3 (comprar 3 produtos pelo preço de 2) ou -2€ em cada produto. Algumas destas ações foram acompanhadas pela oferta de 5 minutos de ecografia 3D/4D, realizada pela empresa *Mamãs e Bebés*. A mesma promotora procedeu também à promoção do Magnesium-OK® e, neste caso, na compra de duas caixas do produto era oferecida a terceira. Na minha perspetiva, estas ações de promoção são úteis não só para elucidar os utentes sobre determinadas marcas, aconselhando quais os produtos mais adequados para cada situação, mas também para oferecer aos utentes a oportunidade de adquirirem os produtos com desconto.

Foram realizados 3 mini-faciais gratuitos, dois deles por uma promotora da marca Anjelif® e o outro por uma promotora da marca Avéne®.

A farmácia, em parceria com a representante do Thrombocid®, organizou uma caminhada, que ocorreu no dia 7 de maio, e uma aula de zumba, no dia 21 de maio. Estas atividades destinavam-se a sensibilizar as pessoas para a importância da caminhada e do exercício físico na prevenção e no tratamento das varizes e tiveram boa adesão por parte dos utentes.

Ainda durante o meu estágio, a Junta de Freguesia de Machico desenvolveu em Machico a “Feira da Saúde”, entre os dias 16 e 22 de maio, estando as farmácias da freguesia de Machico presentes, em dias previamente estipulados, para realizar a medição dos parâmetros bioquímicos. No dia 16 de maio, tive a oportunidade de efetuar as medições à população da Ribeira Seca. As determinações bioquímicas que realizei foram: medição da glicémia, colesterol total e tensão

arterial. Foi uma experiência muito gratificante, pois consegui familiarizar-me mais com a população daquela localidade, frequentadora assídua da Farmácia Machico, e pude também enriquecer a minha experiência ao nível da determinação de parâmetros bioquímicos.

Ao longo do estágio, pude ainda participar em algumas formações. A primeira incidia sobre a tosse e foi organizada pela Boehringer®. A segunda formação, da responsabilidade da OmegaPharma®, debruçava-se sobre as vantagens do produto Reumon® e do Niquitin®. Por último, fui a uma formação organizada pela Edol®, subordinada à temática do olho seco e determinadas patologias da pele.

10. Preparação de medicamentos

Hoje em dia, a maior parte dos tratamentos farmacológicos está coberta pela indústria farmacêutica, apesar de haver algumas falhas, nomeadamente a nível de dosagens e formas farmacêuticas, o que acentua a importância de recorrer aos preparados officinais e magistrais.

Preparado officinal é “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”, enquanto fórmula magistral é “o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita que especifica o doente a quem o medicamento se destina”. Assim sendo, um medicamento manipulado é um preparado officinal ou fórmula magistral que é preparado e dispensado sob a responsabilidade do farmacêutico (40).

Para que a farmácia possa realizar e dispensar medicamentos manipulados, tem de possuir obrigatoriamente instalações e material adequados à sua preparação, tendo em conta as formas farmacêuticas, a natureza dos produtos e a dimensão dos lotes preparados (40).

Segundo o manual de boas práticas, a preparação dos medicamentos manipulados deve obedecer ao que se encontra prescrito, aos formulários galénicos, às farmacopeias ou a outras fontes bibliográficas adequadas, e deverá ainda seguir os procedimentos de manipulação normalizados (1).

Durante toda a preparação do medicamento manipulado, é fundamental preencher a sua ficha de preparação, garantindo a qualidade do produto, verificando as características organoléticas e o volume ou massa final do medicamento a dispensar. No final, o farmacêutico deverá rotular devidamente a embalagem final do medicamento manipulado, que tem de conter a respetiva fórmula prescrita pelo médico. No rótulo devem constar as seguintes informações: o prazo de utilização do medicamento preparado, as condições de conservação do medicamento manipulado bem como instruções especiais de utilização (“uso externo”, “agitar antes de usar”), a via de administração e posologia e a identificação da farmácia e do farmacêutico diretor técnico (40). Para que o medicamento manipulado seja vendido ao utente, é necessário calcular o seu PVP, com base no valor dos honorários da preparação, das matérias-primas e dos materiais de

embalagens. Os honorários da preparação são calculados conforme as formas farmacêuticas do produto acabado e as quantidades preparadas (41).

Ao longo do estágio, realizei por diversas vezes preparações extemporâneas de antibióticos orais pediátricos. Esta preparação consiste na ressuspensão do pó, adicionando água purificada e agitando até homogeneização da mistura. Por ventura, ainda tive a oportunidade de auxiliar na preparação de dois medicamentos manipulados: uma preparação de vaselina salicilada a 5% e uma solução alcoólica de ácido bórico à saturação. A preparação da vaselina salicilada foi realizada por espatulação, a partir dos componentes individuais, ácido salicílico e vaselina branca. A concentrações superiores a 2%, o ácido salicílico possui propriedades queratolíticas, podendo ser usado para o tratamento de problemas tópicos, tais como a hiperqueratose, a descamação da pele, ictiose, psoríase e acne (42). Quanto à preparação da solução de ácido bórico, teve por base um álcool a 96°, que teve de ser diluído pois tinha de ser preparada com um álcool a 70°. Como o ácido bórico tem atividade bacteriostática e fungistática, estes medicamentos manipulados são indicados para o tratamento tópico de otites externas, podendo ser usados, em alguns casos, nas otites médias crônicas e no ouvido já operado (43).

11. Contabilidade e gestão

11.1. Processamento de receituário e faturação

No final de cada mês, é necessário enviar o receituário, devidamente conferido e correto, para que a farmácia receba o valor da participação das receitas médicas.

Na Farmácia Machico, as receitas são conferidas por cada operador e pela diretora técnica, a qual carimba, rubrica e revê todas as receitas para garantir que estão corretas e, no caso de haver algum erro, corrigi-lo o mais depressa possível. Por vezes, poderá ser necessário contactar o utente ou o médico prescriptor para corrigir uma receita.

No ato da dispensa da receita médica, é atribuído um número e um lote a cada receita, que é impresso no verso juntamente com outras informações, como o código de operador, a data da dispensa e os códigos do organismo participante. Cada receita é organizada por organismo, número de receita e lote para facilitar, à *posteriori*, a conferência por parte da diretora técnica.

Um lote é composto por 30 receitas e, de cada vez que um lote é completo, emite-se o respetivo verbete de identificação, que deve ser carimbado e assinado. Este verbete possui o PVP total do lote, o custo total para os utentes e o valor participado pelo organismo (44).

Aquando da faturação mensal, fecham-se os lotes e são emitidas quer a relação resumo dos lotes para cada organismo de participação, quer a fatura.

Todos os documentos referentes à faturação mensal das receitas do Serviço Regional de Saúde são enviados, até ao dia 5 do mês seguinte, para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) da Maia. Após conferência do receituário, se não houver irregularidades, a farmácia recebe da ANF o valor que diz respeito à participação. Em caso de deteção de erros, o CCF devolve as

receitas à farmácia, com o motivo da devolução e os documentos relativos ao lote que contém os erros. Depois de corrigidas e conferidas, essas receitas devem entrar na faturação do mês seguinte (44).

Para as receitas referentes a outras entidades participantes, é necessário enviar todos os documentos para a ANF (que funciona como um intermediário). Também é impresso um documento que comprova a entrega do receituário do mês, que é enviado para a ANF juntamente com os lotes.

12. Conclusão

A oportunidade de realizar o estágio em farmácia comunitária é o culminar da nossa formação, o momento em que o aluno de ciências farmacêuticas se aproxima da sua profissão.

O meu estágio curricular foi a experiência mais enriquecedora da minha formação académica, pois pude consolidar tudo o que aprendi ao longo dos 5 anos do curso e consegui crescer, tanto a nível profissional quanto pessoal. Fui recebida por uma equipa empenhada e trabalhadora, que me esclareceu todas as dúvidas, esteve sempre pronta a ajudar-me e ensinou-me muito do que sei hoje. Foi indubitavelmente uma experiência gratificante e uma mais-valia para o meu futuro como profissional farmacêutica.

Durante este percurso, consegui perceber a importância do papel do farmacêutico na sociedade, como promotor da saúde, e o carinho com que é tratado pela população que frequenta a farmácia.

13. Referências

1. Santos H CI, Coelho P, Cruz P, Botelho R, Faria G, et al. Boas Práticas de Farmacêuticas para a farmácia comunitária. 3ª ed: Ordem dos Farmacêuticos; 2009.
2. Farmacêuticos Od. Código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
3. Portaria nº 277/2012, de 12 de setembro. Diário da República, 1ª série – Nº 177 – 12 de setembro de 2012.
4. Deliberação nº 1502/2014, de 3 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
5. Deliberação nº 1500/2004, 7 de Dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. .
6. Decreto-Lei nº 171/2012, 1 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. .
7. Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. .
8. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. .
9. Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
10. Structure and principles [Available from: http://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/ [Acedido a 14 de Maio de 2016].
11. Despacho do Ministério da Saúde nº 6914/98, de 24 de Março. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. .
12. Farmacopeia Portuguesa: Infarmed; 2008.
13. Cunha L. A Gestão de stocks em Farmácia Comunitária [Available from: http://www.arquivo.farmacia.netfarma.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=8436&Itemid=50 [Acedido a 16 de maio de 2016].
14. Decreto-Lei nº 97/2015, de 1 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. .
15. Aconselhamento Farmacêutico [Available from: <http://www.farmacia-saraiva.pt/?sc=vis&cod=7&id=31> [Acedido a 16 de Maio de 2016].
16. Farmacovigilância [Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA#P1 [Acedido a 17 de Maio de 2016].
17. Circular Informativa nº 034/CD de 15 de Fevereiro de 2012. Implementação da nova legislação europeia de farmacovigilância.

18. Circular informativa nº 221/CD/8.1.6 de 01 de Outubro de 2013. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional. .
19. Lista de Medicamentos sujeitos a monitorização adicional.
20. VALORMED [Available from: <http://www.valormed.pt/>] [Acedido a 17 de Maio de 2016].
21. Iglésias-Ferreira P, Santos HJ. Dispensa clínica de medicamentos 2009 [Available from: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc6264.pdf] [Acedido a 17 de Maio de 2016].
22. IASAUDE. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde 2016 [Available from: http://iasaude.sras.gov-madeira.pt/Documentos/WEB/Anexos/Normas_Dispensa_IASAUDE_V_1.pdf] [Acedido a 17 de Maio de 2016].
23. Decreto-Lei nº 61/94, de 12 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. .
24. Deliberação nº 70/CD/2012, de 1 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. .
25. Automedicação 2010 [Available from: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAIS_SOBRE/SAIBA_MAIS_ARQUIVO/29_Automedica%E7%E3o.pdf] [Acedido a 18 de Maio de 2016].
26. Despacho nº 17690/2007, de 23 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
27. Decreto-Lei nº 113/2010, de 21 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
28. Produtos Cosméticos [Available from: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS>] [Acedido a 18 de Maio de 2016].
29. Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009. Jornal Oficial da União Europeia.
30. REGULAMENTO (UE) nº 2016/314 DA COMISSÃO de 4 de março de 2016. Jornal Oficial da União Europeia.
31. Decreto-Lei nº. 227/99, de 22 de junho. Regime jurídico aplicável aos géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial.
32. Decreto-Lei nº 74/2010 de 21 de junho. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas.

33. Decreto-Lei nº 53/2008 de 25 de Março. Diário da República, 1ª série nº 59, 25 de Março de 2008.
34. OMS. Leite Materno. Recomendações OMS [Available from: <http://www.leitematerno.org/oms.htm> [Acedido a 23 de Maio de 2016].
35. Lei nº 45/2003, de 22 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
36. Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de Junho. Diário da República – I Série A nº 147, 28 de Junho de 2003.
37. Decreto-Lei nº 314/2009. Diário da República, 1ª série – nº 209, 28 de Outubro de 2009. .
38. Decreto-Lei nº 237/2009 de 15 de Setembro. Diário da República, 1ª série – nº 179, 15 de Setembro de 2009. .
39. Infarmed. Dispositivos Médicos [Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS [Acedido a 24 de Maio de 2016].
40. Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
41. Portaria nº 769/2004, de 1 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
42. Pomadas de Ácido Salicílico a 1%, 2%, 5%, 10% ou 20% (FGP A.I.1.). Farmacopeia Portuguesa. 8ª edição. 2005.
43. Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1.). Farmacopeia Portuguesa. 8ª edição. 2005.
44. Saúde SRd. Manual de Relacionamento das Farmácias da Região Autónoma da Madeira (RAM) com o Centro de Conferência de Faturas do Serviço Regional de Saúde da RAM CCF do SRS-Madeira 2016 [Available from: http://iasaude.sras.govmadeira.pt/Documentos/WEB/Anexos/Manual_Relacionamento_Farmacias_RAM_V1.pdf [Acedido a 24 de maio de 2016].

Anexos





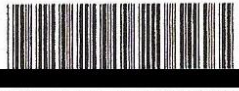





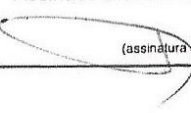
Anexo I - Receita Normal do Serviço Regional de Saúde, regime normal

S. R.
 REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA
 GOVERNO REGIONAL
 SECRETARIA REGIONAL DOS ASSUNTOS SOCIAIS

Receita Médica Nº




1.ª VIA

Utente:  		RN	
Telefone: 	R.C.: 		
Entidade Responsável: SRS MADEIRA			
Nº. de Beneficiário: 			
	Especialidade: OUTRAS ESPECIALIDADES Telefone: 		
Rx	DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia	N.º Extenso	Identificação Ótica
1	Quetiapina, 100 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 60 unidade(s) Posologia: 1 comp à noite	1 Uma	 * 5 0 0 2 3 3 0 6 *
2	Omeprazol, 20 mg, Cápsula gastrorresistente, Blister - 56 unidade(s) Posologia: 1 comprimido 1 vez por dia, em jejum	1 Uma	 * 5 0 0 0 8 7 1 4 *
3			
4			
Validade: 6 meses Data : 2016-06-08		Assinado eletronicamente por autenticação forte  (assinatura do Médico Prescritor)	

Processado por computador - Prescrição Eletrónica Médica - v2.2.0 - SPMS, EPE.


Anexo II - Receita Normal do Serviço Regional de Saúde, regime pensionista



S. R.





REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA
GOVERNO REGIONAL
SECRETARIA REGIONAL DOS ASSUNTOS SOCIAIS


Receita Médica Nº



[REDACTED]

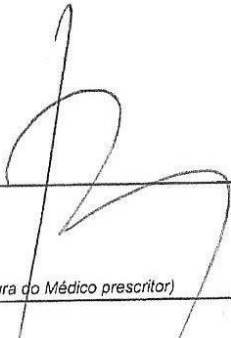
RN

Utente: [REDACTED] 	Telefone: [REDACTED] R.C.: R [REDACTED]	
Entidade responsável: SRS RMADEIRA		
Nº. de Beneficiário: 		
	Especialidade: PSQUIATRIA	
[REDACTED]	Telefone: [REDACTED]	[REDACTED]

	Rx DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia	Nº	Extenso	Identificação Óptica
1	Clozapina, Clozapina Generis, 25 mg, Comprimido, Blister - 60 unidade(s) Posologia: ., durante 60 dia(s) <small>Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias</small>	2	Duas	 *3370483*
2				
3				
4				

Validade: 30 dias

Data: 2016-06-07



(assinatura do Médico prescriptor)










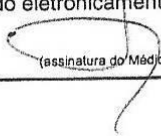
Anexo III - Receita Especial

S. R.
 REGIÃO ALTONÓMIA DA MADEIRA
 GOVERNO REGIONAL
 SECRETARIA REGIONAL DOS ASSUNTOS SOCIAIS

Receita Médica Nº



1.ª VIA

Utente: 			RE
Telefone: 	R.C.: <input type="radio"/>		
Entidade Responsável: SRS MADEIRA			
Nº. de Beneficiário: 			
	Especialidade: OUTRAS ESPECIALIDADES Telefone: 		
R _x DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia	N.º Extenso	Identificação Ótica	
1 Hidromorfona [Jurnista], 16 mg, Comprimido de libertação prolongada, Blister - 30 unidade(s) Posologia: um comprimido ao jantar Desp. 10279/2008, de 11/3	1 Uma	 * 5 8 4 1 7 8 8 *	
2			
3			
4			
Validade: 6 meses Data : 2016-06-08		Assinado eletronicamente por autenticação forte  (assinatura do Médico Prescritor)	

Processado por computador - Prescrição Eletrónica Médica - v2.2.0 - SPMS, EPE.

Anexo IV - Comparticipações especiais em Farmácia Comunitária

Patologia especial	Âmbito	Comparticipação	Legislação
Paramiloidose	Todos os medicamentos	100%	Desp. 4 521/2001 (2ª série), de 31/1/2001
Lúpus, Hemofilia, Hemoglobinopatias	Medicamentos comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
Psicose maníaco-depressiva	Priadel (carbonato de lítio)	100%	Desp. 21 094/99, de 14/9
Doença inflamatória intestinal	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 1234/2007 (2ª série), de 29 de Dezembro de 2006	90% (quando prescrito por médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006
Artrite reumatoide e espondilite anquilosante	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de Junho	69%	Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06
Dor oncológica moderada a forte	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10279/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10279/2008, de 11/03
Dor crónica não oncológica moderada a forte	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10280/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10280/2008, de 11/03
Procriação medicamente assistida	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04
Psoríase	Medic. psoríase lista de medicamentos	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05
Ictiose	Medicamentos referidos nos números 13.3.1, 13.3.2 - Medicamentos queratolíticos e anti psoriáticos - e 13.4.2.2 - Medicamentos usados em afeções cutâneas - do Grupo 13 do Escalão C da tabela anexa à Portaria n.º 78/2014, de 3 de abril	90%	Despacho n.º 5635-A/2014, de 24/04

Anexo V - Lista de situações passíveis de automedicação

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

	<ul style="list-style-type: none"> o) Calos e Calosidades p) Frieiras q) Tratamento da pitíriase versicolor r) Candidíase balânica s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal m) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio
Nervoso/psique	<ul style="list-style-type: none"> a) Cefaleias ligeiras a moderadas b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio d) Ansiedade ligeira temporária k) Dificuldade temporária em adormecer
Muscular/ósseo	<ul style="list-style-type: none"> a) Dores musculares ligeiras a moderadas b) Contusões c) Dores pós-traumáticas d) Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite) e) Dores articulares ligeiras a moderadas f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites e) Inflamação moderada de origem músculo-esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática
Geral	<ul style="list-style-type: none"> a) Febre (< 3 dias) b) Estados de astenia de causa identificada g) Prevenção de avitaminoses
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> a) Hipossecção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a 3 dias b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio
Ginecológico	<ul style="list-style-type: none"> a) Dismenorreia primária b) Contraceção de emergência c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos d) Higiene vaginal e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual c) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareunia, secura e prurido
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> a) Síndrome varicosa - terapêutica tópica adjuvante g) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia)