



IPG Politécnico
|da|Guarda
Polytechnic
of Guarda

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

Licenciatura em Farmácia

Relatório de Estágio Profissional

Dina Filipa Grilo Lourenço

julho | 2017





Escola Superior de Saúde

Instituto Politécnico da Guarda

RELATÓRIO DE ESTÁGIO PROFISSIONAL

DINA FILIPA GRILO LOURENÇO

RELATÓRIO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE LICENCIADO EM FARMÁCIA

julho/2017



Escola Superior de Saúde

Instituto Politécnico da Guarda

CURSO FARMÁCIA - 1º CICLO

4º ANO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO PROFISSIONAL

DINA FILIPA GRILO LOURENÇO

ORIENTADORES/SUPERVISORES: MÁRCIO JOSÉ DE ABREU MARQUES RODRIGUES

ANDRÉ RICARDO TOMÁS DOS SANTOS ARAÚJO PEREIRA

SUPERVISOR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA: DR. JONATAS MANGAS

julho/2017

AGRADECIMENTOS

Quero começar por agradecer ao professor Márcio Rodrigues e ao professor André Araújo Pereira, por me ter ajudado na realização do estágio na área de investigação, pela sua disponibilidade bem como toda a sua orientação e supervisão. Também a toda a equipa do CPIRN um muito obrigado. Um agradecimento especial a toda a minha família pelo apoio e ajuda durante este período.

Na segunda experiência de estágio quero começar por agradecer à Farmácia dos Pastorinhos, em Fátima, por me ter permitido a realização deste estágio, quero agradecer também a toda a equipa de trabalho desta farmácia, pela sua disponibilidade, ajuda e pela forma acolhedora como me receberam. Um agradecimento especial a todos pela sua atenção e apoio durante este período. Um muito obrigado pela partilha de conhecimentos e aprendizagens, que contribuíram para o desenvolvimento das minhas capacidades e competências como futura profissional na área da Farmácia. Gostaria de agradecer ainda ao meu supervisor de estágio em Farmácia Comunitária

Jonatas Mangas.

Um muito obrigada a todos!

PENSAMENTO

“É fazendo que se aprende a fazer aquilo que se deve aprender a fazer”

Aristóteles

LISTA DE SIGLAS

AF – Auxiliar de Farmácia

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ANF – Associação Nacional de Farmácias

CCF – Centro Conferência de Faturas

CLO – Cloranfenicol

CNPEN – Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

CPIRN – Centro de Potencial e Inovação de Recursos Naturais

CQ – Controlo de Qualidade

CV – Coeficiente de Variação

CYP450 – Citocromo P450

DAD – Detecção de Díodos (*Diode Array Detector*)

DCI – Denominação Comum Internacional

DLLME – Microextração Líquido-Líquido Dispersiva (*Dispersive Liquid-Liquid Microextraction*)

DoE – Desenho Experimental

EDTA - Ácido Etilenodiamino Tetra-acético (*EthyleneDiamine Tetraacetic Acid*)

FEFO – *First expired, First Out*

GABA – Ácido Gama-aminobutírico

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (*High Performance Liquid Chromatography*)

IPG – Instituto Politécnico da Guarda

IVA – Imposto Valor Acrescentado

LLE – Extração Líquido-Líquido (*Liquid-Liquid Extraction*)

LOQ – Limite Inferior de Quantificação (*Limit of Quantification*)

MEPS – Microextração por Seringa Empacotada (*Microextraction by Packed Sorbent*)

MM – Medicamento Manipulado

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MP – Matéria-prima

MS – Espectrometria de Massa

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PI – Padrão Interno

PP – Precipitação de Proteínas

PVF – Preço Venda à Farmácia

PVP – Preço Venda ao Público

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SPE – Extração em Fase Sólida

TF – Técnico de Farmácia

UV – Ultravioleta

ZNS – Zonisamida

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Seringa e coluna adsorvente de microextração em seringa empacotada (MEPS). .	18
Figura 2 – Estrutura química da zonisamida e do cloranfenicol (CLO), usado como padrão interno (PI).....	20
Figura 3 – Gráfico da reposta obtido pela recuperação (%) da zonisamida através de modelo preditivo usando desenho experimental.	30
Figura 4 – Cromatogramas das amostras de plasma humano em branco.....	31
Figura 5 – Cromatograma representativo da amostra do doente ID1 sob tratamento com zonisamida (ZNS) às 24h pós-dose.	36
Figura 6 – Farmácia dos Pastorinhos.....	44
Figura 7 – Área de receção de medicamentos e outros produtos de saúde.	46
Figura 8 – Área de atendimento ao público.....	47
Figura 9 – Área de conferência do receituário.	48
Figura 10 – Frigorífico.	57
Figura 11 – Gavetas deslizantes.	57
Figura 12 – Portas deslizantes.	57
Figura 13 – Expositores de produtos cosméticos e de higiene corporal e artigos de puericultura.	57
Figura 14 – Zona de armazenamento de produto com prazo de validade curto.....	58
Figura 15 – Contentor VALORMED.	72
Figura 16 – Atendimento Farmadrive.	73

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Desenho experimental (DoE) de Plackett-Burman com três pontos centrais e uma réplica com um total de 22 amostras e os valores de recuperação correspondentes obtidos para a zonisamida (ZNS).....	23
Tabela 1 – Desenho experimental (DoE) de Plackett-Burman com três pontos centrais e uma réplica com um total de 22 amostras e os valores de recuperação correspondentes obtidos para a zonisamida (ZNS) (cont.).....	24
Tabela 2 – Comparação das características bioanalíticas principais entre o método atual e os métodos previamente desenvolvidos para a bioanálise da zonisamida em matrizes humanas.	33
Tabela 3 – Valores de precisão inter e intradia (%CV) e de exatidão (% bias) obtidos para a zonisamida (ZNS) em plasma humano, nas concentrações correspondentes ao limite de quantificação (CQLOQ) e CQ1, CQ2 e CQ3 da gama de calibração.	34
Tabela 4 – Recuperação absoluta (%) da zonisamida (ZNS) a partir de plasma humano nas concentrações correspondentes aos CQ1, CQ2 e CQ3 da gama de calibração.	35
Tabela 5 – Estabilidade da zonisamida (ZNS) em amostras de plasma humano não processadas e processadas nas concentrações correspondentes aos CQ1 e CQ3 da gama de calibração.....	35
Tabela 6 – Valores de referência para a pressão arterial.	70

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 – DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO DE HPLC PARA A DETERMINAÇÃO DA ZONISAMIDA EM PLASMA HUMANO COM MICROEXTRAÇÃO EM SERINGA EMPACOTADA OTIMIZADA COM DESENHO EXPERIMENTAL	13
INTRODUÇÃO GERAL - EPILEPSIA	13
1.1 – HISTÓRIA DO DESENVOLVIMENTO DO TRATAMENTO ANTIEPILÉTICO	13
1.2 – ZONISAMIDA.....	15
1.2.1 – Mecanismo de ação, farmacocinética e farmacodinâmica.....	15
1.2.2 – Técnicas bioanalíticas para quantificação da zonisamida.....	16
1.2.3 – Métodos de preparação e extração.....	17
1.2.4 – Microextração em seringa empacotada (MEPS – Microextraction by packed sorbent).....	18
2 – OBJETIVOS	19
3 – MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1 – MATERIAIS E REAGENTES.....	20
3.2 – SOLUÇÕES STOCK, SOLUÇÕES DE FORTIFICAÇÃO, PADRÕES DE CALIBRAÇÃO E AMOSTRAS DE CONTROLO DE QUALIDADE.....	20
3.3 – APARELHOS E CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS.....	21
3.4 – OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE EXTRAÇÃO.....	21
3.5 – PREPARAÇÃO DAS AMOSTRA E CONDIÇÕES DE EXTRAÇÃO.....	22
3.6 – VALIDAÇÃO DO MÉTODO.....	25
3.7 - APLICAÇÃO CLÍNICA.....	27
4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4.1 – OPTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS E DE PREPARAÇÃO / EXTRAÇÃO DA AMOSTRA.....	28
4.2 - VALIDAÇÃO DO MÉTODO.....	31
4.2.1- Seletividade.....	31
4.2.2- Curvas de calibração e LOQ.....	32
4.2.3 - Precisão e Exatidão.....	34
4.2.4 – Recuperação.....	34
4.2.5 – Estabilidade.....	35

4.3 - APLICAÇÃO CLÍNICA.....	35
CONCLUSÃO.....	37
BIBLIOGRAFIA	38
CAPÍTULO 2 – FARMÁCIA COMUNITÁRIA	43
INTRODUÇÃO	43
1 – FARMÁCIA DOS PASTORINHOS.....	44
1.1 – LOCALIZAÇÃO E HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO	44
1.2 – CARACTERIZAÇÃO DOS UTENTES DA FARMÁCIA DOS PASTORINHOS .	44
1.3 – MELHORIA CONTÍNUA – “KAIZEN”	45
1.4 – INSTALAÇÕES DA FARMÁCIA DOS PASTORINHOS	45
1.4.1 – Área de receção de medicamentos e produtos de saúde.....	46
1.4.2 – Áreas de armazenamento de medicamentos e produtos de saúde	46
1.4.3 – Área de atendimento ao público.....	47
1.4.4 – Área de conferência do receituário	48
1.4.5 – Gabinetes para atendimento ao utente	48
1.4.6 – Laboratório	49
1.4.7 – Outras instalações.....	49
1.5 – RECURSOS HUMANOS	49
1.6 – SISTEMA INFORMÁTICO	50
2 – CIRCUITO DO MEDICAMENTO E DE PRODUTOS DE SAÚDE NA FARMÁCIA DOS PASTORINHOS.....	51
2.1 – SELEÇÃO E AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS E DE OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE/ GESTÃO DE STOCKS	51
2.1.1 – Seleção do fornecedor e critérios de aquisição.....	51
2.2 – RECEÇÃO DE ENCOMENDAS	53
2.2.1 – Medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e matérias-primas	54
2.2.2 – Devoluções aos fornecedores.....	55
2.3 – ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS DE SAÚDE	55
2.3.1 – Controlo dos prazos de validade	58
2.4 – DISPENSA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS DE SAÚDE	58
2.4.1 – Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica.....	59
2.4.1.1 – Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	63
2.4.1.2 – Dispensa de medicamentos manipulados	64

2.4.1.3 – Regimes de comparticipação	64
2.4.1.4 – Conferência, fecho do receituário e faturação	65
2.4.2 – Automedicação e dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica	66
2.5 – PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS	67
2.5.1 – Preparações extemporâneas	69
2.6 – FARMACOVIGILÂNCIA	69
3 – OUTROS SERVIÇOS PRESTADOS PELA FARMÁCIA DOS PASTORINHOS	70
3.1 – DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E FISIOLÓGICOS	70
3.1.1 – Avaliação da pressão arterial	70
3.1.2 – Avaliação da glicemia capilar	71
3.1.3 – Avaliação do colesterol total e dos triglicéridos	71
3.2 – VALORMED – RESÍDUOS DE EMBALAGENS E DE MEDICAMENTOS FORA DE USO	72
3.3 – FARMADRIVE	73
APRECIÇÃO CRÍTICA E CONCLUSÃO	74
BIBLIOGRAFIA	75
ANEXOS	77
ANEXO I – MELHORIA CONTÍNUA – “KAIZEN”	78
ANEXO II – EXEMPLO DE UMA FATURA QUE ACOMPANHA UMA ENCOMENDA QUANDO ENTREGUE NA FARMÁCIA DOS PASTORINHOS	79
ANEXO IV – RECEITA MÉDICA DESMATERIALIZADA	81
ANEXO V – RECEITA MÉDICA MATERIALIZADA	82
ANEXO VI – RECEITA MÉDICA MANUAL ANEXO VI – RECEITA MÉDICA MANUAL (CONTINUAÇÃO)	83
ANEXO VII – DOCUMENTO DE DISPENSA DE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS	85
ANEXO VIII – FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS	85
ANEXO VIII – FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS (CONTINUAÇÃO)	87
ANEXO VIII – FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS (CONTINUAÇÃO)	88

RESUMO

O presente relatório de estágio foi elaborado no âmbito da Unidade Curricular Estágio Profissional, inserida no plano curricular do 4º ano, do Curso de Farmácia -1º Ciclo, da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico da Guarda (IPG).

A primeira parte do Estágio Profissional foi realizada no laboratório de investigação do IPG, designado de Centro Potencial Inovação Recursos Naturais (CPIRN), tendo início no dia 3 de outubro de 2016 e terminado no dia 13 de janeiro de 2017, com uma duração de 420 horas. Este estágio decorreu sob a orientação do Professor Márcio Rodrigues e do Professor André Araújo Pereira. O estágio na área de investigação permite colocar em prática e adquirir novos conhecimentos ainda não tido sido postos em prática em estágios anteriores.

Quanto à segunda parte do Estágio Profissional foi realizado, em farmácia comunitária, na Farmácia dos Pastorinhos em Fátima, tendo início no dia 6 de março de 2017 e terminado no dia 2 de junho de 2017, com uma duração de 420 horas. Este estágio decorreu sob a orientação do Professor Márcio Rodrigues e com a supervisão do Diretor Técnico Jonatas Mangas. O estágio na farmácia comunitária permite colocar em prática, adquirir e consolidar conhecimentos, tendo sempre por base pôr em prática o circuito do medicamento na farmácia comunitária.

CAPÍTULO 1 – DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO DE HPLC PARA A DETERMINAÇÃO DA ZONISAMIDA EM PLASMA HUMANO COM MICROEXTRAÇÃO EM SERINGA EMPACOTADA OTIMIZADA COM DESENHO EXPERIMENTAL

INTRODUÇÃO GERAL - EPILEPSIA

A epilepsia é uma doença neuronal crônica que não escolhe idades. Estima-se que aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo são afetadas por este distúrbio neurológico [1]. A epilepsia é determinada por ser um distúrbio que ocorre no cérebro e que é caracterizado maioritariamente por interrupções recorrentes e imprevisíveis da função normal do cérebro, que resultam em breves episódios de movimentos involuntários e que podem envolver uma parte do corpo, dando-se o nome de epilepsia parcial ou afetando todo o corpo passando a ser uma crise generalizada [2]. Estas crises de epilepsia são vulgarmente acompanhadas por perda de consciência e de controlo da função intestinal e da bexiga [1]. O tipo de crises epiléticas depende essencialmente das funções dos neurónios onde acontece a dita descarga elétrica anormal, e ainda se a descarga se circunscreve unicamente a um grupo de células ou se propaga a outras ou ainda se atinge todos os neurónios. Podem ser distinguidas dois tipos fundamentais de crises epiléticas: as “focais” e as “generalizadas”. As crises focais apresentam-se cujas características indicam que o início é limitado a uma área cortical específica de um dos dois hemisférios cerebrais. Já as crises generalizadas apresentam-se cujas características indicam que a sua criação envolve ambos os hemisférios corticais [3].

1.1 – HISTÓRIA DO DESENVOLVIMENTO DO TRATAMENTO ANTIEPILEPTICO

O foco principal dos doentes com epilepsia é a prevenção de futuras crises que podem levar a morbilidade ou mesmo mortalidade. O objetivo do tratamento deve ser a manutenção de um estilo de vida saudável, preferencialmente pelo controlo completo das crises sem ou com efeitos secundários mínimos, tendo como objetivo último restaurar a capacidade funcional dos doentes no que diz respeito às suas atividades psicossociais.

Atualmente, a terapêutica com medicamentos antiepiléticos é a principal forma de tratamento para a maioria dos doentes com epilepsia. As opções não-farmacológicas envolvem a cirurgia, estimulação do nervo vago e dieta cetogénica, dieta estrita que consiste

no aumento da ingestão de gorduras e na redução da ingestão de alimentos ricos em hidratos de carbono, que estão reservadas para alguns casos selecionados, normalmente nos casos em que o tratamento com antiepiléticos não resulta [4]. Globalmente, os antiepiléticos clinicamente disponíveis levam a um controlo satisfatório das crises e a uma relação risco-benefício favorável para cerca de dois terços dos doentes diagnosticados, sendo que se verificam diferenças consideráveis na resposta dependendo do tipo de crise, síndrome epilética e efeitos adversos graves [4,5]. Infelizmente, em cerca de um terço dos doentes as crises persistem independentemente da escolha do medicamento antiepilético adequado e da monitorização cuidadosa do tratamento [4].

O tratamento farmacológico moderno da epilepsia começou em 1857 com a introdução do brometo de potássio para controlar as crises [5,6]. Apesar da sua eficácia limitada e efeitos adversos severos, os sais de brometos (brometo de sódio, potássio e antimónio) foram os únicos medicamentos disponíveis para o tratamento da epilepsia naquele tempo e assim, foram usados regularmente durante os 50 anos seguintes. Um ponto de viragem no controlo da epilepsia ocorreu em 1912, quando Alfred Hauptmann explorava as propriedades sedativas do fenobarbital e observou acidentalmente a diminuição na frequência das crises em doentes epiléticos medicados com esta substância [6]. Desde então, o fenobarbital tem sido usado, sendo ainda o antiepilético mais prescrito em países em desenvolvimento e mantendo-se uma das primeiras escolhas nos países industrializados em parte devido à sua eficácia inegável, mas especialmente devido ao seu custo modesto [6,7]. Nos anos de 1920, o uso da dieta cetogénica foi introduzida para o tratamento da epilepsia [8]. Nos anos seguintes, novas moléculas surgiram incluindo o ácido valpróico, carbamazepina, etossuximida, fenitoína, primidona e várias benzodiazepinas tornaram-se disponíveis no mercado farmacêutico e hoje em dia, são consideradas como antiepiléticos bem estabelecidos na prática clínica [9]. A maioria destes antiepiléticos representam uma melhoria sobre os barbitúricos dado que mostram melhor tolerabilidade e, particularmente no caso do ácido valpróico, apresentam também um amplo espectro de ação para o controlo de diferentes tipos de crises, tais como as crises generalizadas idiopáticas e crises parciais [7]. Enquanto estes medicamentos permanecem como o pilar principal no tratamento da epilepsia moderna, também apresentam desvantagens, tais como uma farmacocinética variável muitas vezes não-linear, velocidades de resposta subótima, e uma larga propensão para causar efeitos adversos significativos e interações entre medicamentos [7]. Numa tentativa de ultrapassar pelo menos em parte de limitações descritas, vários esforços têm sido

conduzidos de modo a alargar a atividades no sistema nervoso central e melhorar a eficácia, segurança e/ou tolerabilidade dos antiepiléticos mais antigos. Assim com o intuito de melhorar a entrada no cérebro, e melhorar as propriedades farmacocinéticas, uma segunda geração de antiepiléticos foi desenvolvida e que é representada principalmente pelo felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato e zonisamida.

Apesar dos novos antiepiléticos terem trazido algumas vantagens para o controlo da epilepsia, existe uma preocupação crescente que a eficácia do tratamento farmacológico não tenha sido substancialmente melhorada [10]. Assim, uma terceira geração de antiepiléticos foi necessária e desde o início do século XXI, novos medicamentos têm sido aprovados e estão no mercado (acetato de eslicarbazepina, estiripentol, lacosamida, perampanel, pregabalina, retigabina e rufinamida).

Globalmente, embora os novos antiepiléticos não ofereçam benefícios em termos de eficácia comparados com os mais antigos, apresentam melhor tolerabilidade menos interações entre medicamentos e propriedades farmacocinéticas mais simples. Além disso, a menor ligação às proteínas plasmáticas e a menor capacidade indutora de enzimas hepáticas reduzem a probabilidade de ocorrência de interações indesejáveis entre medicamentos. A elevada adesão à terapêutica pode ser alcançada com estes antiepiléticos dado que a maioria apresenta tempos de semivida mais longos e, portanto, podem ser administrados só uma vez ao dia ou duas vezes ao dia. Em geral, os antiepiléticos modernos têm menos propensão de efeitos adversos severos sendo também associados numa menor extensão de efeitos teratogénicos [8].

1.2 – ZONISAMIDA

1.2.1 – Mecanismo de ação, farmacocinética e farmacodinâmica

A zonisamida (ZNS) é um composto sulfonamídico sendo um derivado do benzisoxazol, quimicamente conhecido como [1,2-benzisoxazole-3-metano sulfonamida] [11], sintetizado pela primeira vez em 1972 e estruturalmente diferente de todos os outros antiepiléticos [12,13]. Foi inicialmente desenvolvido para ser um antibacteriano mas demonstrou, acidentalmente, ter propriedades antiepiléticas [14,15]. Atualmente, a ZNS encontra-se aprovada na União Europeia em monoterapia ou como terapia adjuvante para o tratamento de crises focais com ou sem generalização [15,16]. Além disso, tem a vantagem

de não alterar a farmacocinética de outros antiepiléticos administrados concomitantemente. A ZNS é também caracterizada por suprimir o apetite e causar perda de peso, sendo muitas vezes usada com esta finalidade [12,14,15].

O mecanismo de ação da ZNS não está completamente elucidado, no entanto, parece atuar sobre os canais de sódio e de cálcio de tipo-T sensíveis à voltagem, interrompendo, desta forma, o disparo neuronal sincronizado reduzindo assim o alastramento das descargas das crises e impedindo a atividade epiléptica subsequente [15,17,18]. Além disso, a ZNS também atua na síntese, libertação e degradação de diferentes neurotransmissores, incluindo o glutamato, o GABA, a dopamina, a serotonina, a acetilcolina levando a um aumento da inibição sináptica [12,15,18,19].

Relativamente às suas características farmacocinéticas, a ZNS é rapidamente absorvida a partir do trato gastrointestinal e a sua biodisponibilidade oral é praticamente completa [15,19,20]. O pico de concentração plasmática varia entre 2,3 µg/mL e 12,5 µg/mL dependendo da dosagem (de 200 mg para 800 mg), e o pico máximo é atingido em 2,4-3,6 horas. A presença de alimentos não modifica a extensão da absorção do medicamento, mas no entanto, retarda o tempo máximo de absorção para 4-6 horas [15]. A ZNS liga-se moderadamente à albumina do soro humano (cerca de 50%) e acumula-se preferencialmente nos eritrócitos [15,21]. É parcialmente metabolizada no fígado através do citocromo P450 3A4 (sob clivagem redutora) [20,21]. O tempo de semivida da ZNS no plasma é longo, varia de cerca de 50-80 horas em doentes não tratados com indutores do citocromo P450 e de 25-35 horas em aqueles tratados com indutores do citocromo P450 [22]. A excreção da ZNS ocorre predominantemente por via renal [12,14,15]. O perfil farmacocinético favorável da ZNS suporta o seu uso crescente. Além disso, tem a vantagem de não alterar a farmacocinética de outros antiepiléticos administrados concomitantemente [15,19].

Os efeitos adversos, principalmente sonolência, perda de apetite, problemas gastrointestinais, e toxicidade para o sistema nervoso central SNC, têm sido observadas com concentrações plasmáticas de ZNS > 30 µg/mL [23]. Para um adequado controlo das convulsões tem sido proposto um intervalo terapêutico com uma gama de referência de 10-40 µg/mL no plasma/soro [24–26].

1.2.2 – Técnicas bioanalíticas para quantificação da zonisamida

A implementação da monitorização terapêutica de medicamentos para o controlo clínico da terapia com ZNS requer a disponibilidade de metodologias bioanalíticas apropriadas para a quantificação de ZNS em amostras biológicas de modo a ajustar o regime de medicação do doente de modo a otimizar a terapia. Desta forma, várias técnicas têm sido desenvolvidas e validadas para quantificar a ZNS em matrizes humanas (por exemplo, soro, plasma/resíduo de plasma seco, leite materno e urina) através de cromatografia capilar eletrocínica micelar [27], imunoensaio enzimático [28], voltametria [29], e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) acoplada à espectrometria de massa (MS) [30,31] e principalmente acoplada à deteção ultravioleta (UV) ou deteção de matriz de díodos (DAD) [23,32–38].

1.2.3 – Métodos de preparação e extração

Um grande obstáculo que surge ao analisar amostras biológicas é o facto de que estas se apresentam como uma matriz complexa. Um passo importante para a análise destas amostras biológicas é a preparação rigorosa da amostra. A preparação da amostra é um passo básico para a análise de matrizes complexas, como o plasma ou a urina. Na bioanálise, a preparação da amostra é demorada e também pode ser a principal causa de erro. O principal objetivo da preparação de amostras é eliminar ou diminuir as interferências que estão presentes numa matriz de amostra complexa tal como matrizes de sangue ou de plasma. Adicionalmente, a preparação da amostra pode ser aplicada não só para limpeza, mas também para a concentração da amostra, a fim de aumentar a sensibilidade do método. No entanto, uma estratégia de preparação de amostra ainda requer numerosos desenvolvimentos devido aos diferentes tipos de matrizes de amostra e baixas concentrações dos analitos de interesse [39].

Atualmente vários métodos de preparação/extração de amostras já foram empregues para a ZNS tais como a precipitação de proteínas (PP) [34,36,37], a extração líquido-líquido (LLE) [32,33,38], a extração em fase sólida (SPE) [23,35] e a microextração líquido-líquido dispersiva (DLLME) [40]. No entanto tem havido avanços, sendo que os métodos mais recentes de preparação de amostra têm evoluído no sentido da miniaturização e automatização [39,41].

1.2.4 – Microextração em seringa empacotada (MEPS – Microextraction by packed sorbent)

A microextração em seringa empacotada (MEPS) é um método utilizado para a preparação de amostras que foi introduzido por Abdel-Rehim e colaboradores em 2003 [39,42,43]. Este método acaba por ser uma miniaturização do SPE, tendo já sido utilizado para a bioanálise qualitativa e quantitativa, de um vasto número de medicamentos e/ou metabolitos, incluindo antiepiléticos a partir de amostras biológicas, tais como, plasma, soro, urina, saliva e cabelo [39,41,42,44,45]. Apresenta um formato mais eficiente e sofisticado do que o SPE que permite reduzir os volumes de amostra, os volumes de soluções de lavagem e eluição e permite ainda reduzir o tempo de preparação das amostras. Através deste processo a extração da amostra, concentração e etapas de limpeza são realizadas num único dispositivo constituído por uma seringa e uma coluna adsorvente de MEPS (Figura 1). Para esta técnica de preparação, a seringa carrega a amostra através da coluna adsorvente e os analitos de interesse são capturados e depois eluídos com um solvente adequado [41].



Figura 1 – Seringa e coluna adsorvente de microextração em seringa empacotada (MEPS)

2 – OBJETIVOS

Apesar da MEPS já ter sido aplicada para a preparação de amostras de vários antiepiléticos, tanto quanto seja do nosso conhecimento, não estava descrita nenhuma técnica para a quantificação de ZNS usando utilizando MEPS. Assim, pretendeu-se desenvolver, pela primeira vez, uma nova técnica envolvendo MEPS para a quantificação da ZNS. Com o intuito de cumprir o objetivo proposto foram traçados vários objetivos específicos:

- Otimização das condições cromatográficas;
- Otimização das condições de extração através de desenho experimental, utilizando o MEPS no procedimento de preparação/extração da amostra;
- Validação do método cromatográfico para a determinação quantitativa de ZNS em plasma humano de acordo com as guidelines internacionais;
- Aplicação da metodologia analítica validada a amostras reais de doentes a tomar ZNS, permitindo a sua monitorização terapêutica.

3 – MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 – MATERIAIS E REAGENTES

A ZNS (>98% pureza, lote n.º UCTFE-IQ) foi adquirida à Tokyo Chemical Industry (Tóquio, Japão) e o cloranfenicol (CLO; ≥99% pureza, lote n.º 398124/1), utilizado como padrão interno (PI), foi adquirido à Sigma-Aldrich (St Louis, MO, EUA). As estruturas químicas destes compostos estão apresentadas na Figura 2. O metanol e o acetonitrilo, ambos de grau de gradiente de HPLC, foram adquiridos à Chem-Lab (Zedelgem, Bélgica) e a água ultrapura (grau de HPLC > 18 MΩ cm) foi preparada por meio de um sistema Puranity TU 3/6 Da VWR (Leuven, Bélgica). A seringa de 250 µL de MEPS e a coluna adsorvente contendo ~ 4 mg de material de sílica-C18 em fase sólida (SGE Analytical Science, Austrália) foram adquiridos a partir de ILC (Porto, Portugal). O plasma humano usado como matriz branca de doadores de sangue saudáveis foi cedido gentilmente pelo Instituto Português do Sangue e as amostras de sangue dos doentes a tomar ZNS foram obtidas após o consentimento de cada indivíduo.

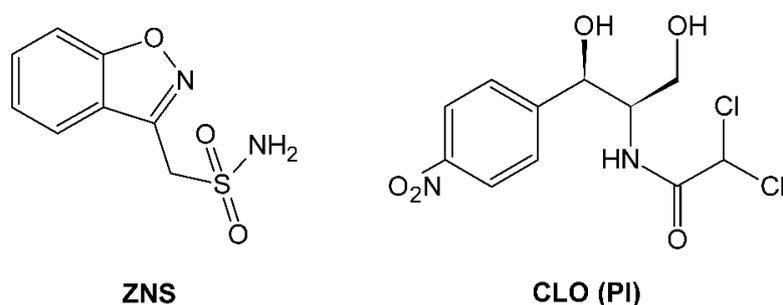


Figura 2 – Estrutura química da zonisamida e do cloranfenicol (CLO), usado como padrão interno (PI).

3.2 – SOLUÇÕES STOCK, SOLUÇÕES DE FORTIFICAÇÃO, PADRÕES DE CALIBRAÇÃO E AMOSTRAS DE CONTROLO DE QUALIDADE

A solução *stock* de ZNS (1 mg/mL) e a solução de trabalho (intermédia) (100 µg/mL) foram devidamente preparadas em metanol e, em seguida, adequadamente diluída em água-metanol (50:50, v/v) para se obter seis soluções de fortificação com concentrações finais de 1; 2; 10; 50; 250 e 400 µg/mL. Cada uma destas soluções foram diariamente utilizadas para fazer retas de calibração usando plasma branco, a fim de preparar seis padrões de calibração na gama de concentrações de 0,2-80 µg/mL.

A solução *stock* do PI foi também preparada em metanol (1 mg/mL) e a solução de trabalho (500 µg/mL) foi obtida após a diluição num volume apropriado da solução *stock* em água-metanol (50:50, v/v). As soluções *stock* foram armazenadas a -20°C e protegidas da luz, enquanto as soluções de trabalho e de fortificação foram guardadas a 4°C e protegidas da luz, com exceção da solução de trabalho do PI que foi preparada diariamente.

As amostras de controlo de qualidade (CQ) foram preparadas soluções de fortificação em quatro níveis de concentração, representando a concentração mais baixa da gama da curva de calibração (CQ_{LOQ}), da gama inferior (CQ₁), média (CQ₂) e superior (CQ₃) da curva de calibração. Para esse propósito, alíquotas de plasma humano foram fortificadas com um volume apropriado de soluções de fortificação de modo a se obterem as concentrações finais de ZNS 0,2; 0,6; 40 e 72 µg/mL.

3.3 – APARELHOS E CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS

A análise cromatográfica foi realizada utilizando um sistema HPLC (Thermo Scientific Dionex UltiMate 3000 HPLC) constituído pelos seguintes módulos: bomba (LPG-3400SD), injetor automático (WPS-3000SL Analytical), forno (TCC-3000SD), detetor de foto-díodos e de fluorescência (DAD-3000). Todos os módulos instrumentais foram automaticamente controlados pelo *software* Chromeleon Console 7.2. A separação cromatográfica dos analitos foi realizada a 35°C numa coluna de fase reversa Acclaim[®] 120 column (C₁₈, 150 mm × 4.6 mm; 5 µm) fornecida pela Thermo Scientific (Sunnyvale, EUA). A separação dos analitos foi realizada aplicando uma fase móvel em eluição isocrática constituída por acetonitrilo: água (35:65, v/v) a um fluxo de 1,0 mL/min. A fase móvel foi filtrada através de um filtro de 0,2 µm e degaseificada por ultrassons durante 15 min antes da utilização. O volume de injeção foi de 20 µL e foi selecionado um comprimento de onda de 240 nm para a deteção de ambos os compostos (ZNS e PI).

3.4 – OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE EXTRAÇÃO

Para a otimização MEPS foram consideradas quatro variáveis: o pH do tampão de reconstituição da amostra (2, 5 e 8); o número de ciclos de aspiração/rejeição da amostra (2, 5 e 8); o volume de lavagem com água (0, 50 e 100 µL) e a natureza do solvente de eluição [metanol, metanol: acetonitrilo (50:50, v/v) e acetonitrilo]. Estas experiências foram

realizadas com alíquotas de plasma humano com ZNS numa concentração de 40 µg/mL para permitir a avaliação da recuperação de ZNS (resposta experimental). A otimização das condições experimentais foi feita utilizando a Metodologia de Superfície de Resposta e um desenho experimental de Plackett-Burman com 3 pontos centrais e 1 replicado num total de 22 amostras (Tabela 1). Os dados obtidos a partir do desenho experimental foram analisados utilizando a Metodologia de Superfície de Resposta para ajustar a uma equação linear. Para correlacionar a variável de resposta às variáveis independentes, foi utilizada uma regressão linear múltipla. A otimização foi feita usando a versão de *software* Modde 10.1.1 (Umetrics AB, Umeå, Suécia).

3.5 – PREPARAÇÃO DAS AMOSTRA E CONDIÇÕES DE EXTRAÇÃO

O procedimento de preparação das amostras foi otimizado, sendo as condições finais as que a seguir se apresentam. A cada alíquota de 100 µL de plasma foram adicionados 20 µL de PI e por fim 400 µL de acetonitrilo frio para que ocorresse a precipitação de proteínas presentes no plasma e para que fossem reduzidas as interferências da amostra no processo de MEPS. Posteriormente, a mistura foi levada ao vórtex durante 30 segundos e depois foi centrifugada durante 10 minutos a uma rotação de 13000 rpm (14000 g). Após a centrifugação, foram recolhidos 480 µL de sobrenadante resultante e este foi evaporado até *secura* sob corrente de azoto a 45°C. O resíduo resultante foi reconstituído com 100 µL de uma solução tampão de fosfato de sódio a 0,1 M a pH 8 e levado ao vórtex durante 30-60 s. De seguida a amostra reconstituída foi submetida a um procedimento de MEPS.

O cartucho de MEPS com adsorvente C₁₈ foi ativado com três ciclos de aspiração/rejeição de 200 µL de metanol seguida de três ciclos de aspiração/rejeição de 200 µL de água milli-Q. Em seguida, cada amostra foi sujeita a dois ciclos de aspiração/rejeição a um fluxo de aproximadamente 10 µL/s. Os analitos da amostra foram eluídos com duas vezes 30 µL de metanol. Os 60 µL de metanol contendo os analitos foram diluídos em 90 µL de água milli-Q, levados ao vórtex e centrifugados a 13000 rpm durante 2 minutos, sendo injetado no sistema cromatográfico uma alíquota de 20 µL desta mistura. De forma a poder-se reutilizar o cartucho de MEPS, entre a extração de cada amostra, o adsorvente foi lavado sequencialmente com doze ciclos de aspiração/rejeição de 200 µL de metanol seguidos de três ciclos de aspiração/rejeição de 200 µL de água milli-Q para evitar a transferência de ZNS e de PI para a próxima amostra.

Tabela 1 – Desenho experimental (DoE) de Plackett-Burman com três pontos centrais e uma réplica com um total de 22 amostras e os valores de recuperação correspondentes obtidos para a zonisamida (ZNS).

<i>Exp. Nº</i>	<i>pH de reconstituição (Nível DoE)</i>	<i>Número de ciclos de aspiração/rejeição (Nível DoE)</i>	<i>Volume de lavagem (Nível DoE)</i>	<i>Natureza do solvente de eluição (Nível DoE)</i>	<i>Recuperação da ZNS (%)</i>
1	8 (1)	2 (-1)	0 (-1)	Acetonitrilo (1)	63,56
2	8 (1)	8 (1)	0 (-1)	Metanol (-1)	63,46
3	8 (1)	8 (1)	100 (1)	Metanol (-1)	51,14
4	2 (-1)	8 (1)	100 (1)	Acetonitrilo (1)	57,32
5	8 (1)	2 (-1)	100 (1)	Acetonitrilo (1)	54,00
6	2 (-1)	8 (1)	0 (-1)	Acetonitrilo (1)	62,70
7	2 (-1)	2 (-1)	100 (1)	Metanol (-1)	46,83
8	2 (-1)	2 (-1)	0 (-1)	Metanol (-1)	55,44
9	5 (0)	5 (0)	50 (0)	Acetonitrilo/metanol (0)	57,40
10	5 (0)	5 (0)	50 (0)	Acetonitrilo/metanol (0)	61,03
11	5 (0)	5 (0)	50 (0)	Acetonitrilo/metanol (0)	57,62

Tabela 1 – Desenho experimental (DoE) de Plackett-Burman com três pontos centrais e uma réplica com um total de 22 amostras e os valores de recuperação correspondentes obtidos para a zonisamida (ZNS) (cont.).

<i>Exp. N^o</i>	<i>pH de reconstituição (Nível DoE)</i>	<i>Número de ciclos de aspiração/rejeição (Nível DoE)</i>	<i>Volume de lavagem (Nível DoE)</i>	<i>Natureza do solvente de eluição (Nível DoE)</i>	<i>Recuperação da ZNS (%)</i>
12	8 (1)	2 (-1)	0 (-1)	Acetonitrilo (1)	70,21
13	8 (1)	8 (1)	0 (-1)	Metanol (-1)	62,92
14	8 (1)	8 (1)	100 (1)	Metanol (-1)	46,03
15	2 (-1)	8 (1)	100 (1)	Acetonitrilo (1)	53,62
16	8 (1)	2 (-1)	100 (1)	Acetonitrilo (1)	62,77
17	2 (-1)	8 (1)	0 (-1)	Acetonitrilo (1)	66,01
18	2 (-1)	2 (-1)	100 (1)	Metanol (-1)	50,97
19	2 (-1)	2 (-1)	0 (-1)	Metanol (-1)	57,12
20	5 (0)	5 (0)	50 (0)	Acetonitrilo/metanol (0)	68,44
21	5 (0)	5 (0)	50 (0)	Acetonitrilo/metanol (0)	63,63
22	5 (0)	5 (0)	50 (0)	Acetonitrilo/metanol (0)	68,17

3.6 – VALIDAÇÃO DO MÉTODO

A validação de um método tem como principal objetivo demonstrar a fiabilidade de um método específico para a determinação quantitativa de analito(s) numa determinada matriz biológica [46].

O método cromatográfico utilizado para a quantificação da ZNS na matriz de plasma foi submetido a validação, tendo em consideração as recomendações internacionais para a validação de métodos bioanalíticos, que incluem vários critérios para parâmetros de validação específicos, como, seletividade, linearidade, limite de quantificação (LOQ), precisão, exatidão, recuperação e estabilidade, que devem ser considerados na validação de qualquer método quantitativo. Tendo estes procedimentos como objetivo de demonstrar que o método utilizado é fidedigno e reproduzível na quantificação dos analitos na matriz utilizada [46].

A seletividade é a capacidade do método bioanalítico quantificar o(s) analito(s) de interesse, neste caso a ZNS, na presença de componentes endógenos da matriz. Estes componentes podem incluir impurezas, produtos de degradação, componentes da matriz, entre outros [47]. A seletividade do método foi avaliada pela análise de seis amostras brancas de plasma de diferentes indivíduos para avaliar a existência de eventuais substâncias endógenas de matriz em tempos de retenção que poderiam interferir com a ZNS e o PI. Adicionalmente, as interferências exógenas de outros fármacos que podem potencialmente ser coadministrados com ZNS foram avaliadas injetando soluções de fármaco a 10 µg/mL. Os compostos testados neste ensaio de seletividade incluíram outros fármacos antiepiléticos (ácido valpróico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, levetiracetam, licarbazepina e primidona), analgésicos/antipiréticos/anti-inflamatórios (ácido acetilsalicílico, cetoprofeno, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, nimesulida e paracetamol), antidepressivos (citalopram, duloxetina, fluoxetina, paroxetina, trazodona e venlafaxina), antiarrítmicos (amiodarona e flecainida), antifúngicos (cetoconazol e itraconazol), anti-hipertensores (amilorida, nifedipina, propranolol e verapamilo) e outros (cimetidina, dextrometorfano, droperidol, glibenclamida, teofilina e varfarina).

Para se avaliar a linearidade do método cromatográfico para a quantificação da ZNS foram construídas curvas de calibração preparadas em matriz branca a partir da fortificação de seis padrões de calibração com concentrações conhecidas de ZNS, incluindo o LOQ, na gama de concentração previamente definida 0,2-80 µg/mL, em três dias distintos ($n = 3$). As curvas de calibração foram construídas de acordo com a relação de área do pico ZNS/PI

versus as concentrações nominais correspondentes. Os resultados obtidos foram submetidos a uma análise de regressão linear ponderada [48].

O LOQ, definido como a concentração mais baixa da curva de calibração, que pode ser com precisão e exatidão inter e intradia aceitáveis foi avaliada através da análise de amostras de plasma preparadas em cinco repetições ($n = 5$). O LOQ para ZNS em plasma foi avaliado considerando valores de coeficiente de variação (CV) $\leq 20\%$ e desvios das concentrações nominais (*bias*) dentro de $\pm 20\%$.

A precisão de um método analítico avalia a proximidade entre as determinações individuais de um analito quando o ensaio é aplicado repetidamente a múltiplas alíquotas da mesma matriz biológica [46,47]. A exatidão de um método analítico refere-se à proximidade, expressa em percentagem, entre o valor de concentração do analito medido no ensaio e o valor verdadeiro de concentração do analito [46,47]. A precisão e exatidão de interdia foram avaliadas após o processamento de amostras de CQs correspondentes a quatro níveis de concentração (CQ_{LOQ}, CQ₁, CQ₂ e CQ₃) preparadas no plasma, que foram testadas em três dias consecutivos ($n = 3$), enquanto a precisão e exatidão intradia foram testadas processando cinco conjuntos das amostras CQs correspondentes num único dia ($n = 5$). Os critérios de aceitação para a precisão inter e intradia são valores de CV inferiores ou iguais a 15% (ou 20% na LOQ) e para exatidão, um valor de *bias* inferior ou igual a 15% (ou $\pm 20\%$ no LOQ) [46,47].

A recuperação de um analito num ensaio refere-se à diferença entre a resposta do detetor obtida a partir de uma quantidade do analito adicionado e extraído da matriz biológica, em comparação com a resposta do detetor obtida para a verdadeira concentração do padrão puro com essa mesma quantidade de analito, que representa 100% de recuperação [47]. A recuperação refere-se à eficiência de extração de um método analítico dentro dos limites de variabilidade. A recuperação do analito não necessita de ser 100%, mas a extensão da recuperação de um analito e do padrão interno deve ser consistente, precisa e reprodutível. As experiências de recuperação devem ser realizadas comparando os resultados analíticos das amostras extraídas em três concentrações (baixa, média e alta) com padrões não extraídos que representam 100% de recuperação [47]. A recuperação absoluta de ZNS e PI de amostras de plasma humano foi determinada após a extração das amostras CQ correspondentes a três níveis de concentração (CQ₁, CQ₂ e CQ₃) em cinco repetições ($n = 5$) e comparando a área do pico resultante com a área de pico obtida após a injeção direta de soluções ZNS e PI não extraídas nas mesmas concentrações nominais, também em cinco

repetições. Os valores de recuperação absoluta para ZNS e PI foram então obtidos pela razão das áreas de pico de amostras extraídas e não extraídas.

A estabilidade da ZNS no plasma humano foi analisada para CQ₁ e CQ₃ ($n = 5$) em diferentes condições experimentais. Por um lado, em amostras processadas mantidas no injetor automático durante um período de 24 h; e por outro lado, em amostras não processadas, simulando condições de estabilidade a curto e longo prazo. A estabilidade foi avaliada à temperatura ambiente durante 4 h, a 4°C durante 24 h, a -20°C durante 30 dias ($n = 5$). Adicionalmente, foi analisada também a estabilidade da ZNS em amostras de plasma humano sujeitas a três ciclos de congelação-descongelação. Para este efeito, alíquotas de amostras de plasma reunidas (CQ₁ e CQ₃) foram armazenadas a -20°C durante 24 h, descongeladas sem ajuda à temperatura ambiente e quando completamente descongeladas, as amostras foram congeladas novamente durante 24 h nas mesmas condições até a conclusão dos três ciclos de congelação-descongelação. A estabilidade foi avaliada comparando os dados das amostras de CQ analisadas antes (amostras de referência) e depois de terem sido expostas às condições de avaliação da estabilidade (amostras de estabilidade); uma razão entre as amostras das diferentes condições de estabilidade/amostras de referência de 85-115% foi aceite como critério de estabilidade.

3.7 - APLICAÇÃO CLÍNICA

Alíquotas de plasma de três voluntários foram analisadas para demonstrar a aplicabilidade clínica deste método bioanalítico. Amostras de sangue foram recolhidas em tubos com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e centrifugadas a 4000 rpm durante 10 min a 4°C. De seguida, o plasma foi transferido para *eppendorfs* e armazenado a -20°C até à análise.

4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 – OPTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS E DE PREPARAÇÃO / EXTRAÇÃO DA AMOSTRA

Foi feito um conjunto de ensaios preliminares com o objetivo de otimizar o processo bioanalítico, a fim de validar um método eficiente para a determinação quantitativa de ZNS em plasma humano. Inicialmente o foco principal foram as condições cromatográficas, nas quais foi considerado o sistema de detecção de DAD devido às características de absorção da ZNS na região UV. Para a fase estacionária foi selecionada uma coluna C₁₈ de fase reversa devido às características da ZNS tendo sido testadas diferentes percentagens de água e um modificador orgânico (acetonitrilo ou metanol e a sua mistura) mas os melhores resultados foram alcançados com uma fase móvel requerendo apenas água e acetonitrilo. O PI selecionado foi o CLO pelo facto de já ter sido usado anteriormente [32] e devido ao seu bom comportamento (forma simétrica) nas condições cromatográficas selecionadas. No que diz respeito às condições de detecção, embora tenham sido testados diferentes comprimentos de onda no intervalo de 215-300 nm o melhor compromisso entre sensibilidade e seletividade foi alcançado com 240 nm (próximo do λ_{\max} da ZNS). As condições cromatográficas finais estabelecidas (*secção 3.3*) permitem uma forma simétrica e boa separação da ZNS e do PI num curto tempo de corrida (apenas 5 min).

O passo seguinte foi o desenvolvimento de condições de preparação/extração para amostras de plasma utilizando uma combinação de PP e MEPS. A PP foi conseguida utilizando acetonitrilo frio o qual tem demonstrado ser um agente de precipitação de proteínas apropriado para amostras de plasma [44,45,49]. A desproteínização das amostras de plasma antes da inserção/carregamento da amostra evita o rápido entupimento dos cartuchos de MEPS [39,42]. Seguidamente, o sobrenadante foi recolhido e evaporado até à secura e o resíduo foi reconstituído num tampão aquoso antes do carregamento no MEPS, devido ao seu elevado conteúdo em acetonitrilo no sobrenadante da amostra, que prejudica fortemente a retenção dos compostos de interesse (ZNS e PI) no enchimento de MEPS. De facto, o pH da solução de reconstituição aquosa (solução de tampão fosfato 0,1 M) foi o primeiro fator avaliado durante a otimização do protocolo de MEPS. Além disso, outros fatores que normalmente afetam a performance do MEPS foram avaliados, nomeadamente, o número de ciclos de aspiração/esvaziamento da amostra; o volume de lavagem com água e a natureza do solvente de eluição (*secção 3.4*) [39,41].

Em seguida, foi realizado um desenho experimental de Plackett-Burman para possibilitar a seleção das melhores condições de extração que permitam obter uma melhor recuperação. O desenho experimental de Plackett-Burman é muito eficiente a dois níveis requerendo um pequeno número de amostras permitindo ser muito útil para rastrear de modo a detetar os principais efeitos. As condições testadas e a recuperação encontrada para o ZNS são apresentadas na Tabela 1. Após análise dos coeficientes de regressão do modelo foi demonstrado que dos quatro fatores iniciais considerados apenas dois parâmetros, volume de lavagem e natureza do solvente de eluição foram considerados significativos pelo modelo ($p < 0,05$), porém os outros dois parâmetros foram mantidos no modelo. O modelo para o ajuste da percentagem de recuperação permitiu ajustar os dados experimentais com um R^2 de 0,64 e um valor Q^2 de 0,45 demonstrando que foi obtido um modelo com boa capacidade de ajuste e boa capacidade de previsibilidade. Como pode ser visto no gráfico de contorno (Figura 3) os fatores que mais influenciaram a recuperação (%) são o volume de lavagem e a natureza do solvente de eluição. No entanto, o pH também tem alguma influência, ainda que baixa. Consequentemente, as melhores condições obtidas por esta análise foram um volume de lavagem de 0 μL e acetonitrilo como solvente de eluição. Para os outros dois parâmetros, o pH do tampão de reconstituição da amostra e o número de ciclos de aspiração/rejeição da amostra, não foram encontradas diferenças significativas nas condições testadas. Assim, o pH 8,0 da solução tampão fosfato foi selecionado para reconstituição da amostra e foram selecionados dois ciclos de aspiração/rejeição da amostra de modo a aumentar a rapidez do processo de extração. Estas condições correspondem à recuperação máxima (%) de ZNS que na Figura 3 pode ser vista no lado inferior direito do painel superior direito.

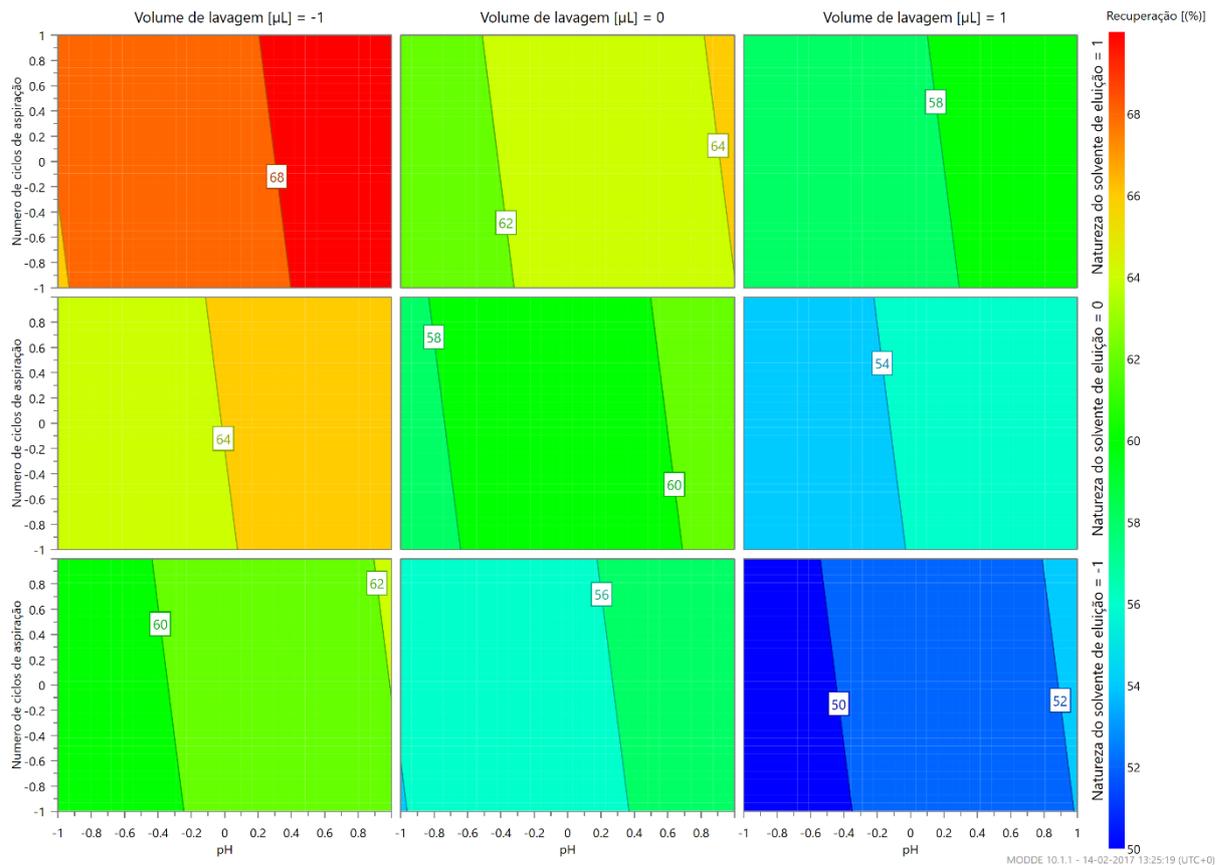


Figura 3 – Gráfico da resposta obtido pela recuperação (%) da zonisamida através de modelo preditivo usando desenho experimental.

Por último, o *carryover* também foi investigado e para evitar efeitos de memória é necessário para limpar o cartucho com doze ciclos de aspiração/rejeição de 200 µL de metanol seguidos de três ciclos de aspiração/rejeição de 200 µL de água milli-Q após cada extração.

As condições finais de preparação/extração da amostra estabelecidas foram as anteriormente mencionadas na *seção 3.5*. Na verdade, uma preparação adequada da amostra é um passo fundamental e um pré-requisito para a maioria dos procedimentos bioanalíticos. A introdução do MEPS é uma técnica muito promissora porque apresenta várias vantagens, nomeadamente, é uma técnica simples rápida e que permite a redução dos volumes de amostra e de solventes e é uma ferramenta custo-efetiva porque o custo por amostra é inferior aos cartuchos de SPE convencionais (os enchimentos de MEPS são reutilizáveis para várias amostras em comparação com os cartuchos de SPE são usados normalmente uma única vez [39,41,42]).

4.2 - VALIDAÇÃO DO MÉTODO

4.2.1- Seletividade

Os cromatogramas de amostras brancas e fortificadas de plasma humano são apresentados na Figura 4. A análise de amostras brancas de plasma humano de seis voluntários saudáveis confirmou a ausência de interferências endógenas aos tempos de retenção de ZNS e do PI. Os fármacos testados potencialmente coadministrados com a ZNS não interferiram utilizando as condições cromatográficas e de detecção estabelecidas.

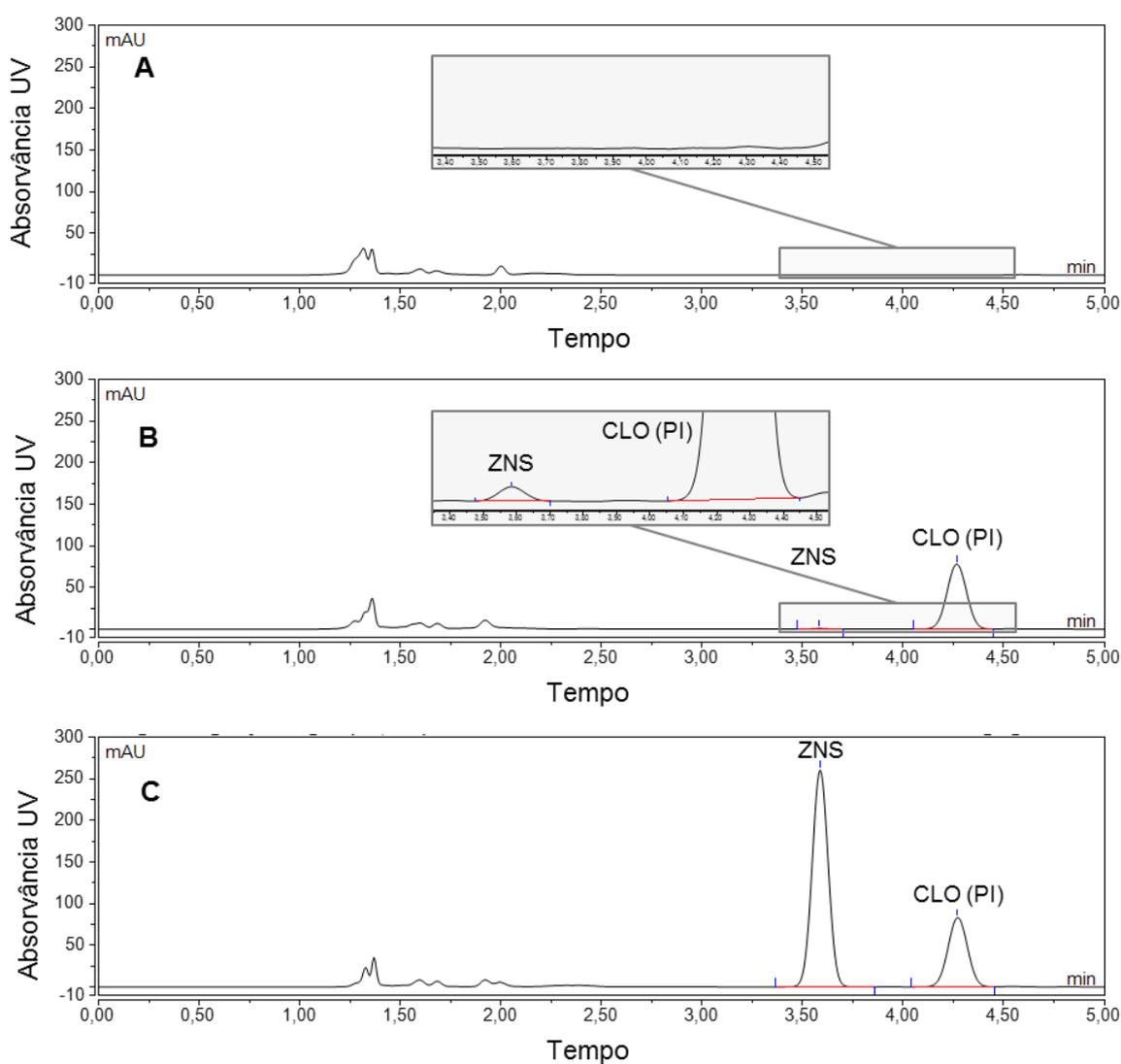


Figura 4 – Cromatogramas das amostras de plasma humano em branco.

4.2.2- Curvas de calibração e LOQ

As curvas de calibração obtidas para o plasma humano foram lineares dentro da gama de concentrações previamente definida e mostraram uma correlação consistente entre as razões de área do pico da ZNS/PI e as concentrações nominais correspondentes. Realizou-se uma análise de regressão linear ponderada devido ao amplo intervalo de calibração e para compensar a heterocedasticidade. As curvas de calibração foram submetidas à análise de regressão linear ponderada usando $1/x^2$ como fator de ponderação. A equação de regressão média das curvas de calibração e o correspondente coeficiente de determinação (r^2) obtido para a ZNS no plasma humano foram $y = 0.032774x + 0.00112$ ($r^2 = 0.9960$). As curvas de calibração foram definidas dentro do intervalo de 0,2-80 $\mu\text{g/mL}$, a fim de compreender a faixa terapêutica da ZNS (10-40 $\mu\text{g/mL}$) [24,25]. O LOQ foi definido experimentalmente como 0,2 $\mu\text{g/mL}$. Deve-se realçar que o valor de LOQ obtido utilizando este método é menor do que os obtidos por muitas outras técnicas de HPLC-UV/DAD e HPLC-MS(/MS) mencionadas na literatura (Tabela 2) [30–32,34,36–38]. Além disso, em comparação com os métodos descritos na literatura que utilizaram extração líquido-líquido dispersiva [40], o nosso método apresentou LOQ mais elevado, mas deve-se ter em atenção que usaram um volume de amostra 20 a 30 vezes maior (100 μL versus 2000 μL e 3000 μL).

Tabela 2 – Comparação das características bioanalíticas principais entre o método atual e os métodos previamente desenvolvidos para a bioanálise da zonisamida em matrizes humanas.

Matriz	Instrumento de análise	Volume da amostra (µL)	Extração da amostra	LOQ (µg/mL)	Recuperação (%)	Referência
Plasma	HPLC-DAD	100	PP + MEPS	0,2	63,8-65,2	Método atual
Plasma	HPLC-UV	250	PP	2,4	93,4	[36]
Mancha de plasma seco	HPLC-UV	150	PP	2,4	84,4	[36]
Plasma	HPLC-UV	250	PP	2,0	97,5-99,9	[37]
Soro	HPLC-DAD	100	PP	2,5	102,8-103,8	[34]
Plasma	HPLC-UV	2000	PP + DLLME	0,005	97,4	[40]
Urina	HPLC-UV	3000	PP + DLLME	0,005	98,1	[40]
Soro ou plasma	HPLC-UV	250	LLE	1,0	94-98	[32]
Soro ou plasma	HPLC-UV	500	LLE	5,0	88-109	[38]
Soro	HPLC-UV	1000	LLE	0,015	101±1	[33]
Plasma	HPLC-MS/MS	100	LLE	0,5	70,75-75,30	[31]
Plasma	HPLC-UV	200	SPE	0,05	83,8-97,5	[23]
Plasma	HPLC-MS	100	SPE	0,625	95,4	[30]
Plasma	HPLC-UV	1000	SPE	0,05	86,3-93,1	[35]
Leite materno	HPLC-UV	1000	SPE	0,05	79,5-85,0	[35]

DAD, detecção de matriz de díodos; DLLME, microextração líquido-líquido dispersivo; HPLC, cromatografia líquida de alta eficiência; LLE, extração líquido-líquido; LOQ, limite de quantificação; MEPS, microextração em seringa empacotada; MS, espectrometria de massa; PP, precipitação de proteínas; SPE, extração em fase sólida; UV, ultravioleta.

4.2.3 - Precisão e Exatidão

Os resultados para a precisão e exatidão inter e intradia obtidos de amostras CQ de plasma humano nos quatro níveis de concentração (CQ_{LOQ}, CQ₁, CQ₂ e CQ₃) estão apresentados no Tabela 3. Os valores inter e intradia no plasma humano, os CV não excederam 13,3%, e os valores de *bias* inter e intradia variaram entre -11,7 e 11,5%.

Tabela 3 – Valores de precisão inter e intradia (%CV) e de exatidão (% bias) obtidos para a zonisamida (ZNS) em plasma humano, nas concentrações correspondentes ao limite de quantificação (CQ_{LOQ}) e CQ₁, CQ₂ e CQ₃ da gama de calibração.

Plasma	C _{nominal} (µg/mL)	C _{experimental} (Mean ± SD) (µg/mL)	Precisão (% CV)	Exatidão (% <i>bias</i>)
Interdia	CQ _{LOQ} 0,2	0,181 ± 0,027	12,5	-9,3
	CQ ₁ 0,6	0,530 ± 0,075	13,3	-11,7
	CQ ₂ 40	35,070 ± 3,460	9,9	-12,3
	CQ ₃ 72	65,501 ± 5,866	9,0	-9,0
Intradia	CQ _{LOQ} 0,2	0,223 ± 0,013	5,2	11,5
	CQ ₁ 0,6	0,596 ± 0,021	3,3	-0,7
	CQ ₂ 40	37,907 ± 0,809	2,1	-5,2
	CQ ₃ 72	70,990 ± 1,100	1,5	-1,4

C_{nominal}, concentração nominal; C_{experimental}, concentração experimental; CQ, controlo de qualidade; CV, coeficiente de variação.

4.2.4 – Recuperação

Em geral, os resultados para a recuperação absoluta de ZNS a partir de amostras de plasma humano, testados em três níveis de concentração diferentes (CQ₁, CQ₂ e CQ₃), variaram de 63,8% a 65,2% com valores CV iguais ou inferiores a 5,5% (Tabela 4). A recuperação absoluta para o PI no plasma humano foi de 65,5% com um valor de CV de 4,9%. Globalmente, o nosso método permite uma recuperação comparável a outros métodos descritos na literatura em que foi usado MEPS.

Tabela 4 – Recuperação absoluta (%) da zonisamida (ZNS) a partir de plasma humano nas concentrações correspondentes aos CQ1, CQ2 e CQ3 da gama de calibração.

Matriz	C _{nominal} (µg/mL)	Recuperação (%) ^a		
		Média ± DP	CV (%)	
Plasma				
	CQ ₁	0,6	64,6 ± 1,9	3,0
	CQ ₂	40	65,2 ± 1,3	2,0
	CQ ₃	72	63,8 ± 4,6	7,2

C_{nominal}, concentração nominal; CQ, controlo de qualidade; CV, coeficiente de variação; DP, desvio padrão

4.2.5 – Estabilidade

Os resultados para a estabilidade de ZNS no plasma humano obtidos nas diferentes condições estudadas são apresentados na Tabela 5. De acordo com os resultados obtidos, a ZNS foi estável em amostras de plasma humano nas diferentes condições de manuseamento e armazenagem suscetíveis de serem encontradas durante a análise processo.

Tabela 5 – Estabilidade da zonisamida (ZNS) em amostras de plasma humano não processadas e processadas nas concentrações correspondentes aos CQ1 e CQ3 da gama de calibração.

ZNS	CQ ₁	CQ ₃
C_{nominal} (µg/mL)	0,6	72
<i>Amostras não processadas</i>		
Temperatura ambiente (4 h)	100,9	102,9
4°C (24 h)	103,4	109,7
Congelação/descongelação (3 ciclos; -20°C)	98,8	98,9
-20°C (30 dias)	100,6	101,5
<i>Amostras processadas</i>		
Injetor automático (24 h)	101,0	100,2

C_{nominal}, concentração nominal; CQ, controlo de qualidade

4.3 - APLICAÇÃO CLÍNICA

As amostras de plasma dos três doentes voluntários foram analisadas para demonstrar a utilidade clínica do método aqui validado. O doente ID1 estava a receber ZNS (100 mg

uma vez por dia, a cada 2 dias; p.o.) e apresentou uma concentração de 3,8 µg/mL, 24 h após a última administração de ZNS. O doente ID1 estava polimedicado com ácido acetilsalicílico (100 mg uma vez por dia, p.o.), ticagrelor (90 mg duas vezes por dia; p.o.), pantoprazol (20 mg uma vez por dia; p.o.), alopurinol (100 mg uma vez por dia; p.o.), clonazepam (0,25 mg duas vezes por dia; p.o.), quetiapina (25 mg uma vez por dia; p.o.), ramipril (1,25 mg uma vez por dia; p.o.) e levetiracetam (1000 mg três vezes ao dia; p.o.). Um outro doente (ID2) tomava ZNS (100 mg a cada 2 dias; p.o.) e estava a tomar também carbamazepina (400 mg duas vezes por dia; p.o.) e clobazam (20 mg duas vezes por dia; p.o.). Este doente apresentou uma concentração de 3,3 µg/mL, 36 h após a última administração de ZNS. O último doente ID3 fez o desmame da ZNS e 30 dias após, recolheu-se a amostra e apresentou uma concentração abaixo do LOQ. É mostrado na figura 5 um cromatograma representativo do doente ID1.

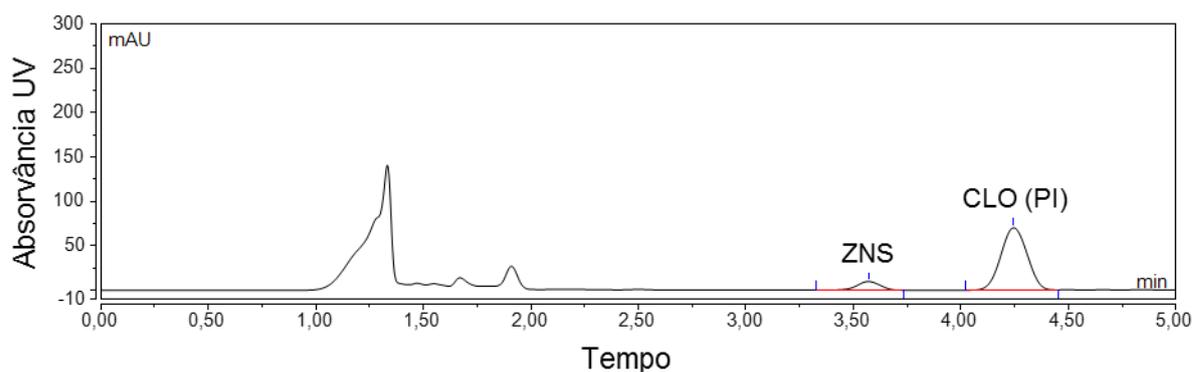


Figura 5 – Cromatograma representativo da amostra do doente ID1 sob tratamento com zonisamida (ZNS) às 24h pós-dose.

De facto, apesar da presença de co-medicação em dois doentes, os picos obtidos das amostras processadas dos pacientes revelaram simetria e boa resolução, similarmente aos obtidos na análise de amostras de plasma humano fortificadas. Assim, a instrumentação analítica necessária, bem como as condições experimentais simples estabelecidas, permitem a fácil implementação deste ensaio na maioria dos hospitais para a monitorização terapêutica de ZNS.

CONCLUSÃO

O método MEPS/HPLC-DAD desenvolvido para quantificação de ZNS foi validado com sucesso em plasma com elevada sensibilidade, seletividade, precisão e exatidão. O pequeno volume de amostras necessário para o processamento de MEPS, a ausência de interferências cromatográficas significativas das matrizes biológicas, bem como de potenciais fármacos concomitantes utilizados, juntamente com o curto tempo de corrida na análise da ZNS e o baixo LOQ alcançado. Deste modo, o uso de MEPS como procedimento de microextração também tem várias vantagens importantes, que geralmente estão associadas à miniaturização e automação de procedimentos bioanalíticos, além de sua otimização através de um desenho experimental multivariado. Adicionalmente, este método analítico mostrou ser apropriado para suportar a monitorização de fármacos terapêuticos de doentes sob terapêutica com ZNS na prática clínica de rotina.

BIBLIOGRAFIA

- [1] I. Megiddo, A. Colson, D. Chisholm, T. Dua, A. Nandi, R. Laxminarayan (2016). *Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: an agent-based simulation model*. *Epilepsia*. 57:464–474.
- [2] R.S. Fisher, W. Van Emde Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee, J. Engel (2005). *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia*. 46:470–472.
- [3] E. Palacios, C. Clavijo-Prado (2016). *Repertorio de Medicina y Cirugía Semiología de la crisis epiléptica: un reto clínico; Semiology of epileptic seizures: a clinical challenge*. *Repert Med Cir*. 2:203–209.
- [4] V. Nadkarni, V. Saxena (2011). *Nonpharmacological treatment of epilepsy*. *Ann. Indian Acad. Neurol*. 14:148–152.
- [5] D. Schmidt (2009). *Drug treatment of epilepsy: options and limitations*. *Epilepsy Behav*. 15:56–65.
- [6] M.J. Brodie (2010). *Antiepileptic drug therapy the story so far*. *Seizure*. 19:650–655.
- [7] E. Perucca (2001). *Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs*. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 15:405–417.
- [8] A. Wahab (2010). *Difficulties in treatment and management of epilepsy and challenges in new drug development*. *Pharmaceuticals*. 3:2090–2110.
- [9] A.J.J. Wood, M.J. Brodie, M.A. Dichter (1996). *Antiepileptic Drugs*. *N. Engl. J. Med*. 334:168–175.
- [10] W. Löscher, D. Schmidt (2011). *Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma*. *Epilepsia*. 52:657–678.
- [11] B.U. Rao, A. Pratima (2012) *Determination of furosemide and zonisamide as a drug substance and in dosage form by ion pair-reversed phase liquid chromatographic technique*. *J. Appl. Pharm. Sci*. 2:94–99.

- [12] G. Zaccara, L.M. Specchio (2009). *Long-term safety and effectiveness of zonisamide in the treatment of epilepsy: a review of the literature*. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 5:249–259.
- [13] D.H. Peters, E.M. Sorkin (1993). *Zonisamide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy*. *Drugs.* 45:760–787.
- [14] H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, R.J. Flower (2008). *Farmacologia*. Elsevier Editora (Pag. 205-208).
- [15] A. Romigi, E.A. Femia, C. Fattore, G. Vitrani, G. Di Gennaro, V. Franco (2015). *Zonisamide in the management of epilepsy in the elderly*. *Clin. Interv. Aging.* 10:931–937.
- [16] M. Mula (2013). *Profile of once-daily zonisamide as monotherapy for treatment of partial seizures in adults*. *Drug Des. Devel. Ther.* 7:397–402.
- [17] J.L. Holder, A.A. Wilfong (2011). *Zonisamide in the treatment of epilepsy*. *Expert Opin. Pharmacother.* 12:2573–2581.
- [18] G. Sobieszek, K.K. Borowicz, Z. Kimber-Trojnar, R. Malek, B. Piskorska, S.J. Czuczwar (2003). *Zonisamide: a new antiepileptic drug*. *Pol. J. Pharmacol.* 55:683–689.
- [19] G. Zaccara, L. Tramacere, M. Cincotta (2011). *Drug safety evaluation of zonisamide for the treatment of epilepsy*. *Expert Opin. Drug Saf.* 10:623–631.
- [20] A. Schulze-Bonhage (2010). *Zonisamide in the treatment of epilepsy*. *Expert Opin. Pharmacother.* 11:115–126.
- [21] G.J. Sills, M.J. Brodie (2007). *Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide*. *Epilepsia.* 48:435–441.
- [22] J. Beal (2014). *Antiepileptic drugs. Side Eff. Drugs Annu.* 36:85–106.
- [23] K.H. Liu, Y.K. Lee, Y.E. Sunwoo, K.S. Yu, W. Kang, S.S. Lee, Y.R. Yoon, J.G. Shin (2004). *High-performance liquid chromatographic assay of zonisamide (1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide) in human plasma using a solid-phase extraction technique*. *Chromatographia.* 59:497–500.
- [24] S. Jacob, A.B. Nair (2016). *An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs*. *Drugs R. D.* 16:303–316.

- [25] M.D. Krasowski (2010). *Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications*. *Pharmaceuticals*. 3:1909–1935.
- [26] T. Mimaki (1998). *Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring of zonisamide*. *Ther. Drug Monit.* 20:593–597.
- [27] Y. Kataoka, K. Makino, R. Oishi (1998). *Capillary electrophoresis for therapeutic drug monitoring of antiepileptics*. *Electrophoresis*. 19:2856–2860.
- [28] K. Kalbe, S. Nishimura, H. Ishii, N. Sunahara, S. Naruto, S. Kurooka (1990). *Competitive binding enzyme immunoassay for zonisamide, a new antiepileptic drug, with selected paired-enzyme labeled antigen and antibody*. *Clin. Chem.* 36:24–27.
- [29] M.B. Gholivand, M. Khodadadian, M.B. Majnooni, G. Bahrami (2010). *Electroreduction of zonisamide at hanging mercury drop electrode and its determination in pharmaceutical formulations and spiked human serum samples*. *Anal. Lett.* 43:269–279.
- [30] M. Subramanian, A.K. Birnbaum, R.P. Remmel (2008). *High-speed simultaneous determination of nine antiepileptic drugs using liquid chromatography-mass spectrometry*. *Ther. Drug Monit.* 30:347–356.
- [31] K.M. Matar (2014). *A simple and accurate liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for quantification of zonisamide in plasma and its application to a pharmacokinetic study*. *J. Chromatogr. B.* 961:103–109.
- [32] E. Greiner-Sosanko, D.R. Lower, M.A. Virji, M.D. Krasowski (2007). *Simultaneous determination of lamotrigine, zonisamide, and carbamazepine in human plasma by high-performance liquid chromatography*. *Biomed. Chromatogr.* 21:225–228.
- [33] M.B. Majnooni, B. Mohammadi, R. Jalili, G.H. Bahrami (2012). *Rapid and sensitive high performance liquid chromatographic determination of zonisamide in human serum application to a pharmacokinetic study*. *Indian J. Pharm. Sci.* 74:360–364.
- [34] T. Yoshida, K. Imai, S. Motohashi, S. Hamano, M. Sato (2006). *Simultaneous determination of zonisamide, carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in infant serum by high-performance liquid chromatography*. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 41:1386–1390.

- [35] R. Shimoyama, T. Ohkubo, K. Sugawara (1999). *Monitoring of zonisamide in human breast milk and maternal plasma by solid-phase extraction HPLC method*. Biomed. Chromatogr. 13:370–372.
- [36] S. Baldelli, D. Cattaneo, L. Giodini, L. Baietto, G. Di Perri, A. D’Avolio, E. Clementi (2015). *Development and validation of a HPLC-UV method for the quantification of antiepileptic drugs in dried plasma spots*. Clin. Chem. Lab. Med. 53:435–444.
- [37] M. Contin, S. Mohamed, C. Candela, F. Albani, R. Riva, A. Baruzzi (2010). *Simultaneous HPLC–UV analysis of rufinamide, zonisamide, lamotrigine, oxcarbazepine monohydroxy derivative and felbamate in deproteinized plasma of patients with epilepsy*. J. Chromatogr. B. 878:461–465.
- [38] J. Juenke, P.I. Brown, F.M. Urry, G.A. McMillin (2006). *Drug monitoring and toxicology: a procedure for the monitoring of levetiracetam and zonisamide by HPLC-UV*. J. Anal. Toxicol. 30:27–30.
- [39] G. Alves, M. Rodrigues, A. Fortuna, A. Falcão, J. Queiroz (2013). *A critical review of microextraction by packed sorbent as a sample preparation approach in drug bioanalysis*. Bioanalysis. 5:1409–1442.
- [40] M. Behbahani, F. Najafi, S. Bagheri, M.K. Bojdi, M. Salarian, A. Bagheri (2013). *Application of surfactant assisted dispersive liquid-liquid microextraction as an efficient sample treatment technique for preconcentration and trace detection of zonisamide and carbamazepine in urine and plasma samples*. J. Chromatogr. A. 1308:25–31.
- [41] M. Abdel-Rehim (2011). *Microextraction by packed sorbent (MEPS): A tutorial*. Anal. Chim. Acta. 701:119–128.
- [42] L. Yang, R. Said, M. Abdel-Rehim (2017). *Sorbent, device, matrix and application in microextraction by packed sorbent (MEPS): A review*. J. Chromatogr. B. 1043:33–43.
- [43] M. Abdel-Rehim (2004). *New trend in sample preparation: On-line microextraction in packed syringe for liquid and gas chromatography applications I. Determination of local anaesthetics in human plasma samples using gas chromatography-mass spectrometry*. J. Chromatogr. B. 801:317–321.

- [44] S. Ventura, M. Rodrigues, S. Pousinho, A. Falcão, G. Alves (2017). *Determination of lamotrigine in human plasma and saliva using microextraction by packed sorbent and high performance liquid chromatography-diode array detection: an innovative bioanalytical tool for therapeutic drug monitoring*. *Microchem. J.* 130:221–228.
- [45] A. Ferreira, M. Rodrigues, P. Oliveira, J. Francisco, A. Fortuna, L. Rosado, P. Rosado, A. Falcão, G. Alves (2014). *Liquid chromatographic assay based on microextraction by packed sorbent for therapeutic drug monitoring of carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin and the active metabolites carbamazepine-10,11-epoxide and licarbazepine*. *J. Chromatogr. B.* 971:20–29.
- [46] European Medicines Agency (2011). *Guideline on bioanalytical method validation*. Acedido a 20 janeiro de 2017: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf.
- [47] US Food and Drug Administration (2013). *Guidance for industry: bioanalytical method validation*. Acedido a 20 janeiro de 2017: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm368107>.
- [48] A.M. Almeida, M.M. Castel-Branco, A.C. Falcão (2002). *Linear regression for calibration lines revisited: weighting schemes for bioanalytical methods*. *J. Chromatogr. B.* 774:215–222.
- [49] M. Rodrigues, G. Alves, M. Rocha, J. Queiroz, A. Falcão (2013). *First liquid chromatographic method for the simultaneous determination of amiodarone and desethylamiodarone in human plasma using microextraction by packed sorbent (MEPS) as sample preparation procedure*. *J. Chromatogr. B.* 913–914:90–97.
- [50] M. Cavazzuti (2013). *Design of experiments, in: Optimization methods from theory to design scientific and technological aspects in mechanics*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. 13–42.

CAPÍTULO 2 – FARMÁCIA COMUNITÁRIA

INTRODUÇÃO

No âmbito do plano curricular do 4º Ano do Curso de Farmácia – 1º ciclo da Escola Superior de Saúde, do Instituto Politécnico da Guarda foi realizado o Estágio Profissional em Farmácia Comunitária. Este segundo Estágio Profissional foi realizado na Farmácia dos Pastorinhos, em Fátima, no período de 6 de março de 2017 a 2 de junho de 2017 com duração de 420 horas. A orientação deste estágio curricular foi da responsabilidade do professor Márcio Rodrigues e com a supervisão do Dr. Jonatas Mangas. O grande objetivo deste foi preparar os alunos para a sua vida profissional enquanto Técnicos de Farmácia.

Este último estágio é uma importante vertente de formação na área da farmácia comunitária, é de assiduidade obrigatória, de objeto de avaliação e permite ao estudante adquirir conhecimento acerca de vários parâmetros como do circuito do medicamento, na farmácia comunitária, como também o prepara para dar resposta às exigências da sociedade, uma vez que desempenha um papel muito importante junto desta, como profissional de saúde pública, sendo este refletido através das diversas atividades exercidas na farmácia como o aconselhamento prestado ao utente, o seguimento farmacoterapêutico, entre outras.

O grande objetivo deste estágio foi participar em todas as etapas do circuito do medicamento numa farmácia comunitária. As várias etapas do circuito do medicamento numa farmácia comunitária abrangem a elaboração, receção e conferência de encomendas, armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde, controlo de prazos de validade, interpretação de prescrições médicas, aviamento de receitas médicas, informação ao utente, dispensa de medicamentos, aplicação de normas de higiene, limpeza e desinfeção, recolha de medicamentos para a VALORMED, preparação de manipulados de acordo com as boas práticas de preparação de manipulados e participação na prestação de serviços farmacêuticos aos utentes.

Esta segunda parte do relatório foi desenvolvida e organizada focando três partes principais. Na primeira parte, destinada a uma breve caracterização da Farmácia dos Pastorinhos. Em seguida, foi abordado os procedimentos do circuito do medicamento, que inclui a elaboração, receção e conferência de encomendas e armazenamento de medicamentos e produtos de saúde e a dispensa de medicamentos. Por fim abordei outras atividades prestadas pela Farmácia dos Pastorinhos.

1 – FARMÁCIA DOS PASTORINHOS

A Farmácia dos Pastorinhos (Figura 6) está integrada num grupo de quatro farmácias sendo elas a Farmácia Sanches em Leiria, a Farmácia Ferraz na Batalha, a Farmácia Caxarias em Caxarias e a Farmácia dos Pastorinhos em Fátima. Estas farmácias são da propriedade da Dr.^a Natália Valinha, estando a farmácia dos Pastorinhos sob a Direção Técnica do Dr. Jonatas Mangas.



Figura 6 – Farmácia dos Pastorinhos.

1.1 – LOCALIZAÇÃO E HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO

A Farmácia dos Pastorinhos situa-se em Fátima, na Avenida Beato Nuno, onde se encontra localizada no rés-do-chão do edifício. Esta encontra-se em funcionamento interrupto de segunda a sexta das 8:30h às 20:00h, aos sábados das 9:00h às 19:00h, os domingos são realizados com alternância entre as outras farmácias de Fátima num horário das 9:00h-13:00h/14:00h-19:00h.

A Farmácia dos Pastorinhos presta serviço de disponibilidade à comunidade de cinco em cinco dias, de acordo com Decreto-Lei nº7/2011 de 10 de janeiro [1], e encontra-se aberta nos feriados que lhe são atribuídos, definidos em conjunto com as restantes Farmácias de Fátima.

1.2 – CARACTERIZAÇÃO DOS UTENTES DA FARMÁCIA DOS PASTORINHOS

A Farmácia dos Pastorinhos situa-se em Fátima, e como é de esperar, para além dos clientes habituais surgem novos utentes, os turistas. Mas apesar desta diversidade de utentes a maioria daqueles que nos visitam são idosos. O facto desta faixa etária ser a mais assídua

na farmácia pode dever-se à maior probabilidade de doenças crónicas com o avançar da idade, e conseqüentemente um maior consumo de medicamentos pela parte destes utentes.

É lema da equipa da Farmácia dos Pastorinhos tentar responder às necessidades dos utentes tendo sempre em conta a faixa etária, as possibilidades económicas e o nível educacional. Para além de todos estes fatores, os profissionais de saúde da Farmácia dos Pastorinhos têm como objetivo realizar um atendimento com o maior profissionalismo, tentar sempre perceber o problema do utente, criar empatia com o mesmo para garantir o uso adequado do medicamento ou de produtos de saúde.

1.3 – MELHORIA CONTÍNUA – “KAIZEN”

A Farmácia dos Pastorinhos tem implementado internamente um sistema de melhoria contínua designado de *Kaizen* (Anexo I). Este sistema de melhoria contínua permite à farmácia uma maior gestão dos recursos bem como uma maior orientação e comunicação entre os colaboradores. Este sistema consiste na realização de “mini reuniões” diariamente para dar novidades ou colocar a par toda a equipa de assuntos em comum, como as sugestões de melhoria, os eventos e campanhas a realizar na farmácia, tarefas de cada colaborador entre outros assuntos. O *Kaizen* permite ainda que todos os locais, materiais/utensílios, dentro da farmácia estejam identificados e com um lugar fixo para que todos sem exceção saibam onde se situam.

1.4 – INSTALAÇÕES DA FARMÁCIA DOS PASTORINHOS

A Farmácia dos Pastorinhos pode ser visualizada externamente através da cruz verde que se encontra iluminada no horário de serviço da farmácia, pode ainda ser visto o nome da farmácia “Farmácia dos Pastorinhos”. Está também presente uma placa com a identificação do Diretor Técnico, o horário de funcionamento e a planificação mensal das farmácias de serviço de disponibilidade. A Farmácia dos Pastorinhos é acessível a todos os utentes, e ainda oferece um atendimento personalizado designado de Farmadrive. A farmácia dispõe também de uma montra para o exterior, com o intuito de divulgar os vários produtos que se encontram na farmácia, tendo sempre em conta as campanhas em vigor e ainda a sazonalidade.

Assim e com todas estas características externas a Farmácia dos Pastorinhos encontra-se de acordo com todas as exigências ditadas pelo Decreto-Lei nº75/2016, de 8 de novembro [2].

1.4.1 – Área de receção de medicamentos e produtos de saúde

É neste local (Figura 7) onde são rececionados todos os medicamentos, dispositivos médicos, produtos de cosmética e higiene corporal, entre outros, que chegam à Farmácia dos Pastorinhos. Neste espaço existe uma porta com acesso direto ao exterior por onde chegam as encomendas, existe também uma impressora de papel e uma bancada de trabalho composta por um computador, um leitor de código de barras, fax, telefone, uma impressora de etiquetas e vários *dossiers* para o arquivo das faturas dos fornecedores, existe ainda um monitor de vigilância. É também neste local que são devidamente arrumados todos os comprovativos de dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes como é o caso, por exemplo, dos medicamentos metilfenidato e morfina.

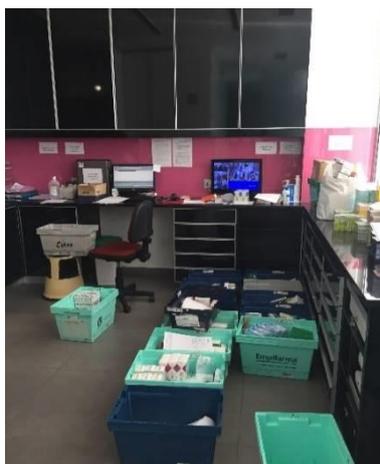


Figura 7 – Área de receção de medicamentos e outros produtos de saúde.

1.4.2 – Áreas de armazenamento de medicamentos e produtos de saúde

Na Farmácia dos Pastorinhos existem duas áreas principais de armazenamento de medicamentos e de outros produtos de saúde. A principal área de armazenamento, está situada atrás da zona de atendimento ao público, estando os medicamentos armazenados em gavetas deslizantes e nas quais se podem encontrar medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Nestas gavetas deslizantes os medicamentos encontram-se organizados segundo a ordem alfabética (de denominação comum internacional da substância ou de marca), por ordem crescente de

dosagem e encontram-se ainda separados quanto à sua forma farmacêutica e via de administração. Nesta área existe também um frigorífico para o armazenamento dos medicamentos que necessitam de refrigeração entre os 2°C e os 8°C.

A Farmácia dos Pastorinhos apresenta ainda um armazém geral constituído por portas deslizantes situado ao lado das gavetas deslizantes, onde são armazenados todos os medicamentos e produtos de saúde excedentes das encomendas diárias. Em cada porta deslizante está descrito quais os medicamentos ou produtos de saúde que podemos encontrar nessas mesmas portas, como por exemplo, alimentação infantil, medicamentos genéricos ou de marca, xaropes, medicamentos e produtos veterinários, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura e suplementos alimentares.

1.4.3 – Área de atendimento ao público

A área de atendimento ao público (Figura 8) é sem dúvida a zona da farmácia mais importante. É um espaço amplo e bem iluminado e calmo de modo a proporcionar o melhor para o utente, é constituída por quatro balcões de atendimento individuais e de forma a garantir a privacidade do utente. Todos estes balcões estão equipados com um computador, um leitor ótico de código de barras, uma impressora, uma caixa registadora e um terminal de multibanco.



Figura 8 – Área de atendimento ao público.

Neste espaço estão também expostos os vários MNSRM e produtos de saúde. Todos estes se encontram expostos e orientados segundo a sua finalidade, como por exemplo: produtos cosméticos e de higiene corporal, produtos capilares, suplementos alimentares, medicamentos homeopáticos, medicamentos e produtos de fitoterapia, artigos de puericultura, dispositivos médicos, medicamentos e produtos veterinários, entre outros.

Neste local existe ainda zonas com bancos onde os utentes podem descansar enquanto esperam pelo atendimento, uma balança eletrónica para a determinação do peso corporal e da altura e ainda de um tensiómetro que permite avaliar a tensão arterial.

1.4.4 – Área de conferência do receituário

A área de conferência do receituário (Figura 9) encontra-se junto à área principal de armazenamento, atrás da zona atendimento ao público. Esta área é composta por um armário com gavetas, onde são arrumadas as receitas depois de verificadas e aquando o lote de 30 receitas se encontra completo. Após serem conferidas, são organizadas por organismo de participação, lote e número.



Figura 9 – Área de conferência do receituário.

1.4.5 – Gabinetes para atendimento ao utente

Existem três gabinetes na Farmácia dos Pastorinhos e que podem ser utilizados para diversas funcionalidades. Um dos gabinetes pode ser utilizado para a prestação de serviços farmacêuticos, garantindo assim maior privacidade e um atendimento personalizado. É aqui também que se faz a determinação dos parâmetros bioquímicos, como a medição do colesterol total, triglicéridos, glicémia capilar e ainda a medição, mais personalizada, da tensão arterial. Neste gabinete podem ainda ser administrados medicamentos injetáveis nomeadamente alguns anti-inflamatórios prescritos pelo médico e vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação também com prescrição médica. Neste gabinete há ainda umas instalações sanitárias destinadas aos utentes.

Os outros dois gabinetes são disponibilizados a outros profissionais de saúde que vêm semanalmente ou mensalmente para prestar serviços como acupuntura (para o controlo

da dor), podologista, nutricionista e ainda conselheiras de produtos cosméticos e de higiene corporal.

1.4.6 – Laboratório

A Farmácia dos Pastorinhos apresenta um laboratório destinado à preparação de medicamentos manipulados (MM). Está equipado com uma bancada e com um lavatório, uma balança digital, armários onde estão armazenadas as matérias-primas e todo o material necessário à preparação e armazenamento dos MM, respeitando assim todas as normas exigidas e toda a legislação no que diz respeito ao espaço físico e material necessário.

A reconstituição de preparações extemporâneas também é feita neste local.

Os medicamentos psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas encontram-se aqui armazenados em local específico.

1.4.7 – Outras instalações

Para além das instalações que referi anteriormente a Farmácia dos Pastorinhos apresenta outras áreas que podem ser usadas pelos colaboradores como: a copa, que pode ser utilizada para refeições ou eventuais pausas tendo uma mesa e uma bancada de cozinha com um frigorífico, um micro-ondas e um lavatório; uma instalação sanitária destinada apenas aos colaboradores; uma zona com cacifos e ainda um escritório destinado à realização de todas as tarefas do Diretor Técnico.

1.5 – RECURSOS HUMANOS

Os recursos humanos são a chave para que haja um bom funcionamento da farmácia, daí a importância do número de profissionais necessários quer no conhecimento e profissionalismo destes.

A equipa de trabalho desta Farmácia dos Pastorinhos é constituída por 6 elementos, sendo eles o Diretor Técnico, dois farmacêuticos, um Técnico de Farmácia (TF), uma Auxiliar de Farmácia (AF) e uma auxiliar de limpeza.

1.6 – SISTEMA INFORMÁTICO

Um sistema informático é verdadeiramente uma peça fundamental para a gestão e a administração de qualquer farmácia. Uma vez que com um sistema informatizado é possível uma maior facilidade, rapidez e segurança nas tarefas realizadas na farmácia.

A Farmácia dos Pastorinhos usa como suporte informático o programa Sifarma2000[®], programa este que é da propriedade da Glintt[®] e é específico e direcionado para farmácias. Este programa é multifacetado e permite de uma forma facilitada a realização de várias tarefas como a realização e receção de encomendas, controlo de prazos de validade, a gestão de *stocks* e devoluções, a análise de vendas, a atualização de preços, o fecho do receituário mensal, a impressão de verbetes de identificação de lotes de 30 receitas, entre outras.

O Sifarma2000[®] é um sistema fulcral no que diz respeito à dispensa de medicamentos e de outros produtos de saúde aos utentes, uma vez que é uma ferramenta fundamental, isto porque, fornece informações sobre os medicamentos no que diz respeito ao grupo homogéneo, efeitos secundários/reações adversas, posologia, contraindicações, entre outras informações.

Cada colaborador da farmácia possui um perfil de utilizador ao qual se tem acesso através de um código confidencial e intransmissível, este código é solicitado automaticamente a cada sessão de trabalho, identificando todas as atividades realizadas por cada utilizador. Durante o estágio utilizei o utilizador designado “Estagiário” e foi com ele que elaborei todas as tarefas no sistema Sifarma2000[®].

2 – CIRCUITO DO MEDICAMENTO E DE PRODUTOS DE SAÚDE NA FARMÁCIA DOS PASTORINHOS

2.1 – SELEÇÃO E AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS E DE OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE/ GESTÃO DE STOCKS

A decisão de compra é da responsabilidade do Diretor Técnico, e para tal este deve definir e selecionar os procedimentos de avaliação e seleção de fornecedores e de produtos que possam influenciar a qualidade dos serviços farmacêuticos.

Aquando da aquisição, deve ser assegurado que o medicamento ou outros produtos de saúde esteja de acordo com os requisitos de compra especificados. Deve-se ainda fazer um controlo e inventário de compras de produtos mais relevantes, através de um registo de notas de encomendas, de entradas e saídas para consumo e ainda o registo de prazos de validades.

Tanto a seleção, aquisição e gestão de *stocks* são processos fundamentais para a farmácia comunitária, uma vez que permitem minimizar a ocorrência de rutura de *stocks* e permitindo assim uma maior qualidade do serviço aos utentes da farmácia. Na gestão de *stocks* de uma farmácia comunitária devem ser tidos em conta vários fatores, tais como, a localização da farmácia, os utentes habituais, deve-se verificar quais são os históricos de venda para facilitar essa gestão, ter em conta a sazonalidade, a maior ou menor publicidade nos meios de comunicação no caso de MNSRM e ainda deve-se ter em conta o espaço disponível para o armazenamento, disponibilidade financeira da farmácia e condições comerciais oferecidas pelos fornecedores (bonificações e condições).

2.1.1 – Seleção do fornecedor e critérios de aquisição

A escolha correta dos fornecedores/ laboratórios de medicamentos, matérias-primas, embalagens, outros produtos de saúde, e outros materiais ou dispositivos é de primordial importância para uma melhor gestão da farmácia. Para tal existem diferentes fatores que devem ser tidos em conta aquando da seleção destes, sendo eles o tempo de entrega, a disponibilidade dos produtos de saúde, a qualidade/segurança da distribuição, bonificações, descontos monetários, campanhas e bónus, condições de pagamento, preços e facilidade de executar devoluções.

A Farmácia dos Pastorinhos tem três armazenistas principais, sendo eles a Cooprofar, a Plural e a Empifarma. Destes três a Farmácia dos Pastorinhos trabalha mais com a Cooprofar uma vez que é o armazenista com melhores condições para a farmácia.

A aquisição dos medicamentos e produtos de saúde pode ser feita através do telefone ou por via eletrónica, podendo esta última ser feita por meio do sistema informático Sifarma2000® ou pela plataforma *online* “gadget” do fornecedor no caso do armazenista Cooprofar. A aquisição feita via telefone é feita quando existem medicamentos que se encontram esgotados ou rateados, e de modo a assegurar a sua aquisição, isto porque, uma vez feita pelo sistema informático corre-se o risco do medicamento em causa já não se encontrar disponível.

Por via eletrónica são realizadas as encomendas diárias, efetuadas duas vezes por dia, por volta das 13:00h no armazenista Cooprofar e por volta das 14:00h na Plural e por volta das 19:30h ao final do dia. Estas encomendas são realizadas com o auxílio do Sifarma2000®, sendo que este vai avaliar os movimentos dos medicamentos e outros produtos de saúde e de acordo com os *stocks* máximos e mínimos, *stocks* estes definidos de acordo com a média das vendas mensais, sugerido informaticamente, de forma automática, uma “proposta de encomenda” para o fornecedor preferencial, com todos os produtos que atingiram o *stock* mínimo. Antes de ser enviada ao fornecedor a proposta é analisada por qualquer membro da equipa e, só depois é enviada, por via *modem* ao fornecedor.

Quando são necessários alguns produtos e estes não constam no *stock* da farmácia é feita uma encomenda via telefone ou então através de uma encomenda “instantânea”. Esta encomenda instantânea é realizada informaticamente, feita diretamente numa opção existente em cada ficha do produto, e é feita para o fornecedor Plural.

Como a Farmácia dos Pastorinhos integra um grupo de quatro farmácias a aquisição de medicamentos pode ainda ser feita a outra farmácia do grupo caso estas apresentem o produto em causa no seu *stock* e haja possibilidade da recolha deste, segundo o n° 5 do artigo 35° do Decreto-Lei n° 75/2016, de 8 de novembro [2].

Na Farmácia dos Pastorinhos são ainda realizadas compras diretas. Estas compras diretas são feitas, como o próprio nome indica, diretamente ao fornecedor. Geralmente as compras diretas da Farmácia dos Pastorinhos são feitas pela proprietária das farmácias ou então por cada Diretor Técnico de cada Farmácia. Estas encomendas podem ser feitas via telefónica ou através dos delegados/representantes das respetivas marcas comerciais. Os medicamentos e produtos de saúde que mais vulgarmente são encomendados por encomenda

direta são: os medicamentos e produtos veterinários; medicamentos homeopáticos; produtos naturais; dispositivos médicos; suplementos alimentares e produtos de alimentação especial; produtos fitofarmacêuticos; produtos cosméticos e de higiene corporal; artigos de puericultura e ainda os medicamentos genéricos.

2.2 – RECEÇÃO DE ENCOMENDAS

Assim que cheguei à Farmácia dos Pastorinhos a primeira tarefa que me foi proposta foi a receção de encomendas. É uma tarefa importantíssima uma vez que é a partir dela que vamos ganhando conhecimentos sobre as várias marcas existente no mercado, dosagens, formas farmacêuticas, nomes comerciais, formas e tamanhos das embalagens.

Aquando a chegada de uma encomenda na Farmácia dos Pastorinhos, seja ela uma encomenda diária ou encomenda direta, o primeiro passo é verificar se esta vem acompanhada pela respetiva fatura ou guia de remessa (Anexo II), que posteriormente serão arquivadas na farmácia. Na fatura é obrigatório discriminar os seguintes elementos como o número da fatura, designação de cada produto e respetivo código, quantidade encomendada e quantidade rececionada, preço de venda ao público (PVP), Imposto sobre Valor Acrescentado (IVA), preço de venda à farmácia (PVF), total de produtos e o valor total monetário. Caso o pedido tenha sido efetuado por via eletrónica deve ter-se em atenção também o número da encomenda. No caso das encomendas diretas para além de todos estes aspetos referidos anteriormente é necessário ainda verificar se a nota de encomenda realizada aquele fornecedor/laboratório se se encontra de acordo com o que foi rececionado na farmácia como por exemplo, os produtos, quantidades, bónus ou descontos atribuídos e aprovados.

A receção das encomendas é realizada através do sistema informático Sifarma2000[®], é importante verificar se vêm na encomenda medicamentos que necessitam de conservação a baixas temperaturas e se chegaram bem acondicionados. Os medicamentos termolábeis são prioritários na sua receção e armazenamento.

Deve-se introduzir-se o código respetivo a cada produto, manualmente ou através de leitura ótica, e conferir a quantidades, o PVP e PVF e o prazo de validade quer na embalagem quer no sistema informático. É também importante verificar se os produtos ou a sua embalagem se encontram danificados, caso se verifique estes devem ser devolvidos ao seu fornecedor.

Assim que todos os produtos são rececionados e introduzidos confirma-se as quantidades rececionadas e o preço de custo da fatura com o calculado pelo programa, qualquer não conformidade deve ser comunicada ao fornecedor em questão. No fim de todo este processo, todos os produtos não rececionados (que estejam esgotados) são transferidos para outro fornecedor.

No caso dos MSRM o PVP não pode ser alterado, devendo ser obrigatoriamente aquele que consta na embalagem do produto definido pelo INFARMED. Já os MNSRM e outros produtos de saúde devem ser etiquetados, devendo constar na etiqueta a designação do produto, o respetivo código e o PVP, de seguida as faturas são arquivadas para posteriormente serem comparadas com o resumo de faturação enviado pelos fornecedores mensalmente. Por vezes, as encomendas podem não estar criadas no Sifarma2000® e virem faturadas em papel, como acontece no caso das encomendas diretas, então nesta situação procedesse à criação de uma encomenda manual, colocando o respetivo fornecedor e os produtos descritos na fatura.

Caso algum medicamento ou outro produto de saúde não estiver de acordo com a fatura deve-se ligar ao fornecedor em questão e fazer uma reclamação, indicando o número da fatura em que o produto veio faturado, o seu código e a respetiva quantidade. Depois o fornecedor indica se ocorrerá troca por outro produto igual ou se irá emitir uma nota de crédito à Farmácia dos Pastorinhos. Para o produto ser devolvido ao seu fornecedor, o colaborador da farmácia deve emitir uma nota de devolução ao mesmo com o(s) produto(s) em questão.

É também necessário ter em atenção a existência de reservas para determinado produto que foi rececionado, uma vez que estas têm prioridade e como tal devem ser satisfeitas imediatamente e separadas.

2.2.1 – Medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e matérias-primas

A receção de medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas é efetuada de igual forma, mas a fatura deve fazer-se acompanhar por uma requisição própria e individual que deve ser verificada, assinada e carimbada pelo Diretor Técnico ou pelo seu Farmacêutico substituto, onde deve também constar o respetivo número de inscrição na Ordem dos Farmacêuticos.

No que diz respeito à receção das matérias-primas (MP), estas devem fazer-se acompanhar pelo seu boletim de análise que deve ser carimbado e datado pelo colaborador

que receciona. No boletim deve também ser escrito o nome do armazenista que enviou a MP e o número da fatura em que a matéria-prima em questão foi faturada. Posteriormente os boletins de análise são guardados na farmácia num arquivo próprio para o efeito, segundo a ordem alfabética da MP em causa e segundo o lote. Sempre que se utiliza uma MP a quantidade utilizada é registada na sua ficha.

2.2.2 – Devoluções aos fornecedores

Na farmácia dos Pastorinhos as devoluções de medicamentos e outros produtos de saúde aos armazenistas/laboratórios são realizadas quando determinado produto não está em conformidade, como por exemplo, um produto pedido por engano, produto que se encontra danificado, quando ocorram erros ao enviar os produtos por parte dos armazenistas (quantidade de medicamentos enviados superior aos pedidos, troca de medicamentos ou medicamentos mal faturados), quando existem medicamentos cujo prazo de validade está quase a expirar ou já expirou e por pedidos de recolha através de circulares do INFARMED.

Aquando a devolução de medicamentos ou outros produtos de saúde o TF ou outro colaborador deve emitir uma nota de devolução (Anexo III) a partir do sistema informático Sifarma2000® onde consta a identificação do fornecedor, a designação do medicamento a devolver, a respetiva quantidade, o preço de custo, o número da fatura em que o medicamento foi faturado e ainda o motivo da devolução. Estas devoluções devem ser feitas num reduzido espaço de tempo uma vez que os fornecedores estabelecem limites de aceitação dessas mesmas devoluções.

Os medicamentos são colocados numa embalagem fechada fazendo-se acompanhar pela sua nota de devolução, esta é emitida em triplicado, sendo carimbada e rubricada pelo operador para o original e duplicado serem posteriormente entregues ao seu fornecedor e enquanto o triplicado é arquivado na farmácia. De seguida, o fornecedor entra em contacto com a farmácia e notifica se o medicamento será trocado por outro igual ou se irá emitir uma nota de crédito.

2.3 – ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS DE SAÚDE

Na farmácia devem ser garantidas todas as condições para uma correta conservação dos medicamentos e outros produtos de saúde [3]. O armazenamento dos produtos é o passo que se segue logo após a sua receção e introdução em sistema informático. Este deve garantir

as condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação das zonas de armazenamento e devem respeitar as exigências específicas dos medicamentos, de outros produtos farmacêuticos, químicos, matérias-primas e materiais de embalagem [3].

Na Farmácia dos Pastorinhos existem áreas distintas de armazenamento consoante o produto em causa.

Todos os medicamentos que sejam termolábeis, tais como vacinas (Rotateq[®]), a insulina (Lantus[®]) entre outros produtos com estas características tem prioridade de armazenamento, assim como tinha também na sua receção. Todos estes medicamentos são então armazenados no frigorífico a uma temperatura entre os 2°C e os 8°C (Figura 10).

Quanto aos restantes medicamentos e produtos de saúde são armazenados de acordo com a forma farmacêutica e finalidade a que se destinam e em diferentes lugares definidos para o efeito. Estes devem encontrar-se armazenados a uma temperatura não superior a 25°C e um teor de humidade inferior a 60%, de forma a garantir estas condições de conservação e segurança dos produtos. A Farmácia dos Pastorinhos utiliza termohigrómetros com os quais controla a temperatura e humidade.

Existem dois locais ditos relevantes na Farmácia dos Pastorinhos para armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde são eles as gavetas deslizantes (Figura 11), onde estes estão armazenados (quer por nome comercial ou genérico), de acordo com a ordem alfabética, dosagem crescente e separados ainda pela forma farmacêutica e via de administração como por exemplo: ampolas; xaropes; pomadas; supositórios/óvulos; pós (saquetas); sistemas transdérmicos; injetáveis; colírios; comprimidos e cápsulas.

Os dispositivos médicos como os do protocolo da diabetes *mellitus*, como por exemplo (lancetas e tiras para a determinação da glicémia), os pensos e compressas encontram-se individualizados num armário específico. As soluções inflamáveis (álcool e acetona) encontram-se também individualizadas num armário próprio.

Quanto aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes estão armazenados num armário com acesso restrito.

Para além deste armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde ainda existe outro armazém com portas deslizantes (Figura 12) onde estão todos os restantes produtos em excesso, também individualizados pela sua forma farmacêutica e finalidade a que se destinam.



Figura 10 – Frigorífico.



Figura 11 – Gavetas deslizantes.



Figura 12 – Portas deslizantes.

Os MNSRM encontram-se armazenados em lineares próprios para o efeito em diferentes locais da Farmácia dos Pastorinhos, de modo a que o utente consiga contactar com esses produtos. Estes produtos estão expostos em lineares e podem ser encontrados produtos de veterinária, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura e ainda dispositivos médicos (Figura 13). Na zona atrás dos balcões de atendimento, encontram-se armazenados em prateleiras os MNSRM cuja rotatividade é maior de acordo com sazonalidade e novidades apresentadas nos meios de comunicação social.



Figura 13 – Expositores de produtos cosméticos e de higiene corporal e artigos de puericultura.

Todo este armazenamento respeita o princípio “*first expired, first out*” (FEFO), logo o produto com menor prazo de validade fica mais acessível, de forma a ser o primeiro a ser dispensado.

O armazenamento dos produtos é sem dúvida uma das tarefas mais importantes na farmácia, isto porque me ajudou bastante a familiarizar com os produtos, a sua finalidade,

forma farmacêutica existente e a sua respetiva localização na farmácia para que posteriormente aquando o atendimento ao público fosse mais fácil o executar.

2.3.1 – Controlo dos prazos de validade

O prazo de validade de um medicamento corresponde ao período de tempo durante o qual se mantém estável, depois de ser fabricado e armazenado na sua embalagem final.

Para fazer o controlo mensalmente dos prazos de validade na Farmácia dos Pastorinhos é emitido uma listagem de controlo de prazos de validade dos produtos em *stock*, listagem esta impressa pelo sistema informático Sifarma2000® de todos os produtos que expirem nos quatro meses que se seguem. Esta listagem permite então verificar os prazos de validade de cada produto mas não só, é também uma forma de contar os *stocks* dos produtos existentes e se estão de acordo com o indicado. Caso o produto estiver com um prazo de validade curto identifica-se o produto com um post-it e coloca-se num armário para esse efeito (Figura 14), caso isso não se verifique, corrige-se informaticamente. Os produtos identificados com post-it são os primeiros a ser dispensados, quando permitam e caso a duração do tratamento esteja dentro de prazo de validade.



Figura 14 – Zona de armazenamento de produto com prazo de validade curto.

Assim que os medicamentos e outros produtos de saúde, com o prazo expirado e que não foram dispensados são devolvidos aos fornecedores/laboratórios de acordo com o descrito no tópico 2.2.2.

O controlo de prazos de validade de todos os medicamentos e produtos de saúde é um procedimento fundamental para proteger a sua qualidade, garantir a segurança dos utentes e permitir uma melhor gestão económica da farmácia.

2.4 – DISPENSA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS DE SAÚDE

A cedência de medicamentos é o ato profissional em que, após avaliação da medicação, da prescrição, da situação clínica e da sintomatologia do doente, são cedidos medicamentos ou outros produtos de saúde aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos [3].

Os medicamentos são classificados, quanto à sua dispensa em: medicamentos sujeitos a receita médica; medicamentos não sujeitos a receita médica. Os medicamentos sujeitos a receita médica podem ainda ser classificados como: medicamentos de receita médica renovável; medicamentos de receita médica especial; medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

2.4.1 – Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica

Estão sujeitos a receita médica os medicamentos que preencham uma das seguintes condições [4]:

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

Até que seja possível a total desmaterialização da prescrição, coexistem duas formas de prescrição, e existindo assim três modelos de receitas médicas [5]:

- ✓ *Prescrição eletrónica:*
 - *Receita desmaterializada ou receita sem papel – a prescrição é acessível e interpretável por equipamentos eletrónicos, ou seja, no momento de prescrição, os softwares têm de validar e registar a receita de medicamentos no sistema central de prescrições.*
 - *Receita materializada – a prescrição (online ou offline) deve ser impressa.*
- ✓ *Prescrição manual – pode ser prescrita perante uma exceção legal. Quando existe falência informática, inadaptação do prescritor, prescrição ao domicílio ou prescrição até um máximo de 40 receitas médicas por mês.*

A prescrição de um medicamento inclui obrigatoriamente a respetiva denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, a quantidade e a posologia [5,6].

No caso da prescrição eletrónica desmaterializada (Anexo IV) [6]:

- ✓ *Cada linha de prescrição apenas contém um medicamento até ao máximo de duas embalagens, no caso de medicamentos destinados a tratamentos de curta ou média duração, com uma validade de 30 dias seguidos, contada a partir da data da sua emissão;*

- ✓ *Cada linha de prescrição apenas contém um medicamento até ao máximo de seis embalagens, no caso de medicamentos destinados a tratamentos de longa duração com uma validade de 6 meses, contada a partir da data da sua emissão;*
- ✓ *No caso dos medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento.*

Nas prescrições eletrónicas materializadas (Anexo V) [6]:

- ✓ *A prescrição tem uma validade de 30 dias seguidos, contada a partir da data da sua emissão;*
- ✓ *Esta prescrição pode ser renovável com uma validade até 6 meses. Para tal, contém até 3 vias, devendo ser impressa a indicação da respetiva via. Nestas receitas apenas podem ser prescritos medicamentos que se destinem a tratamentos de longa duração;*
- ✓ *O prescriptor pode, quando assim o entender, validar 1 ou 2 das 3 vias tendo em consideração a duração do tratamento e a dimensão da embalagem;*
- ✓ *Em cada receita podem ser prescritos até 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita. No máximo, podem ser prescritas 2 embalagens por medicamento.*

No caso da prescrição manual (Anexo VI) [6]:

- ✓ *A prescrição tem uma validade de 30 dias seguidos, contada a partir da data da sua emissão;*
- ✓ *Em cada receita podem ser prescritos até 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita. No máximo, podem ser prescritas 2 embalagens por medicamento;*
- ✓ *No caso dos medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento;*
- ✓ *A receita renovável não pode ser emitida através de prescrição manual.*

A prescrição através da via eletrónica é preferencial quando comparada à via manual, uma vez que, a prescrição eletrónica aumenta a segurança e qualidade do circuito do medicamento, com esta há menos erros de dispensa devido à ausência de dúvidas como por exemplo a da caligrafia e a existência de uma melhor comunicação entre os profissionais.

A receita eletrónica desmaterializada, o modelo de receita mais recente, apresenta inúmeras vantagens sendo elas o facto de permitir a prescrição em simultâneo de diferentes tipologias de medicamentos, ou seja, a mesma receita poderá incluir, por exemplo, fármacos destinados à diabetes *mellitus* e outros tratamentos não comparticipados. Este novo sistema é vantajoso para o utente, já que todos os produtos de saúde prescritos são incluídos num único receituário, o que não acontecia no passado. No ato da dispensa nas farmácias, o utente poderá optar por dispensar todos os produtos prescritos ou apenas parte deles, os que necessita naquele momento, sendo possível levantar os restantes noutra estabelecimento e/ou noutra dia.

A Receita Sem Papel inclui um “Código de acesso e dispensa” fornecido apenas ao utente, para validação da dispensa dos medicamentos na farmácia comunitária. Este modelo

de receita inclui ainda um “Código de Direito de Opção”, destinado também à validação desse direito do utente na escolha e levantamento dos medicamentos [7].

No entanto as receitas eletrónicas desmaterializadas não apresentam só vantagens, também apresentam algumas desvantagens, isto porque se o médico não imprimir a guia de tratamento do utente e enviar apenas a mensagem para o telemóvel, não é possível verificar a validade da prescrição, ficando o utente sem ter noção do tempo que tem para levantar os medicamentos. Outra grande desvantagem deste modelo de receita é o facto de o médico não emitir a guia de tratamento para o utente, e este fica sem conhecimento dos medicamentos prescritos nem da sua quantidade.

Aquando a prescrição de um medicamento pelo seu DCI, este pode ser identificado pelos seguintes elementos [6]:

1. *DCI ou nome da substância ativa;*
2. *Forma farmacêutica;*
3. *Dosagem;*
4. *Apresentação (dimensão da embalagem);*
5. *Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) - código representativo que agrupa, pelo menos, as seguintes características do medicamento: DCI + dosagem + forma farmacêutica + apresentação.*
6. *Posologia – o prescriptor deve especificar a dose de medicamento, o intervalo de administração, bem como a duração do tratamento;*
7. *Número de embalagens.*

Na prescrição de um medicamento por DCI ou nome comum, o prescriptor tem que prescrever todos os medicamentos pela indicação da DCI, seguida da forma farmacêutica, dosagem, apresentação ou tamanho de embalagem e posologia. Uma vez que o medicamento foi prescrito por DCI o utente tem o direito de optar por qualquer medicamento com a mesma DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem similares¹ ao prescrito.

As farmácias devem ter disponível para venda, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo².

No caso da prescrição de um medicamento com um grupo homogéneo, o utente pode optar por qualquer medicamento com o mesmo CNPEM (o que corresponde à mesma DCI,

¹ Medicamentos similares são aqueles que têm a mesma substância ativa, dosagem, forma farmacêutica e tamanhos de embalagens equivalentes (com o mesmo CNPEM).

² Um grupo homogéneo é um conjunto de medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, forma farmacêutica, dosagem e via de administração, no qual se inclua pelo menos um medicamento genérico existente no mercado.

forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem similares ao prescrito), independentemente do seu preço. Para tal, assume a diferença de preço e tem de demonstrar que exerceu o direito de opção.

A prescrição de um medicamento por nome comercial do medicamento ou do titular de autorização de introdução no mercado (AIM) só pode ser utilizada nos seguintes casos [6,8]:

- I. *Medicamentos de marca sem similares;*
- II. *Medicamentos que não disponham de medicamentos genéricos similares compartilhados;*
- III. *Medicamentos que, por razões de propriedade industrial, apenas podem ser prescritos para determinadas indicações terapêuticas;*
- IV. *Justificação técnica do prescritor, nas seguintes situações:*
 - a) *Medicamentos com margem ou índice terapêutico estreitos (constantes da lista definida pelo Infarmed – Ciclosporina, Levotiroxina sódica e Tacrolímus). A receita tem que conter a menção “Exceção a) do n.º 3 do art. 6.º”;*
 - b) *Fundada suspeita, previamente reportada ao Infarmed, de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial. A receita deve conter a menção “Exceção b) do n.º 3 do art. 6.º - reação adversa prévia”;*
 - c) *Medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias. A receita tem de conter a menção “Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias”.*

No momento da dispensa é muito importante esclarecer todas as dúvidas do utente que se encontra à nossa frente, informando este sobre a medicação que está a adquirir, a duração do tratamento, a posologia, possíveis reações adversas que possam surgir, possíveis interações com outros medicamentos e ainda informar precauções na administração.

O primeiro passo para dispensar uma receita seja ela em modelo manual, eletrónica com papel ou sem papel, é verificar se aquele utente já é fidelizado na nossa farmácia ou não. Após este passo verificado pode-se passar à dispensa.

No caso das receitas manuais o colaborador deve começar por introduzir os medicamentos, prescritos na receita, no sistema informático através da leitura ótica. Deve também adicionar o organismo de participação que vem inscrito na receita médica e já com os dados do utente preenchidos inicialmente confirma-se novamente a medicação que foi dispensada, é emitida uma fatura que deve ser carimbada e rubricada pelo colaborador que fez a dispensa.

No caso das receitas médicas eletrónicas com ou sem papel, o primeiro passo do colaborador da farmácia é colocar os dados do utente, caso o utente já tenha ficha verifica-se os medicamentos que o utente está familiarizado, caso não tenha pode perguntar-se ao utente qual costuma tomar. De seguida selecionar no sistema informático a receita médica, este campo vai pedir o número da receita e o seu respetivo código de acesso. Depois de serem selecionados são confirmados os medicamentos a dispensar. Caso o utente opte por um medicamento genérico o colaborador da farmácia deve introduzir o código de opção. Confirma-se novamente toda a medicação a dispensar através de uma leitura ótica e é emitida uma fatura que deve ser carimbada e rubricada.

Nas receitas sem papel, e o que não acontece nas restantes, é possível verificar os diversos medicamentos e os respetivos grupos homogéneos. Nestas receitas não é necessário aplicar os planos pertencentes ao Serviço Nacional de Saúde (SNS), é apenas necessário quando o utente possui participações especiais. Caso o utente tenha apresentado a guia de tratamento e não tenha levado a totalidade da medicação é devolvido ao utente essa guia de tratamento onde constam os medicamentos prescritos que ainda não aviou.

Se se tratar de uma receita manual ou materializada, o utente ou o seu representante deve assinar o verso da receita de forma legível para comprovar a dispensa.

2.4.1.1 – Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Os medicamentos que contêm substâncias ativas classificadas como estupefacientes ou psicotrópicos (contidas nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro) seguem as mesmas regras dos restantes medicamentos [5,6,8].

Aquando a dispensa destes medicamentos, e independentemente do tipo de prescrição (manual, materializada ou sem papel) o colaborador tem de registar informaticamente os seguintes dados [5,8]:

a) Identidade do utente ou do seu representante, nomeadamente o nome, data de nascimento, número e data do bilhete de identidade ou da carta de condução, ou o nome e número do cartão de cidadão, ou, no caso de estrangeiros, do passaporte;

b) Identificação da prescrição através do número de prescrição;

c) Identificação da farmácia, nomeadamente o nome e número de conferência de faturas;

d) Identificação do medicamento, nomeadamente o número de registo e a quantidade dispensada;

e) Data de dispensa.

No caso de prescrição materializada *online*, *offline* ou manual, estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente em receita do tipo RE (prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo), já na prescrição desmaterializada, a linha de prescrição é do tipo LE - linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo.

Se a aquisição for efetuada pelo utente e no caso de dispensa de medicamentos prescritos por via eletrónica, o profissional solicita ao utente a introdução do cartão de cidadão no dispositivo apropriado, bem como a autorização para acesso, exclusivo ao nome, número de identificação e data de nascimento, bem como para arquivo e comunicação desses dados.

Se se tratar de uma receita manual ou materializada, o utente ou o seu representante deve assinar o verso da receita de forma legível para comprovar a dispensa efetuada.

Terminada a dispensa, a receita é fotocopiada e é impresso um documento com os dados solicitados (ANEXO VII), sendo anexado à receita.

2.4.1.2 – Dispensa de medicamentos manipulados

Os MM comparticipados constam no Anexo do Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro [6]. A prescrição destes medicamentos pode ser feita em campo de texto livre. No caso de prescrição eletrónica materializada ou manual, estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente, ou seja, a receita médica não pode conter outros medicamentos ou produtos de saúde. Outro aspeto importante nos MM é que estes não podem ser prescritos em receita renovável. A prescrição eletrónica materializada deve identificar que é do tipo MM – receita de medicamentos manipulados. A linha da prescrição desmaterializada deve identificar que é do tipo LMM - linha de prescrição de medicamentos manipulados.

2.4.1.3 – Regimes de comparticipação

Atualmente a legislação prevê a possibilidade de comparticipação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial, o qual se aplica a situações específicas que abrangem determinadas patologias ou grupos de doentes [8].

No regime geral de comparticipação, o Estado paga uma percentagem do preço de venda ao público dos medicamentos de acordo com os seguintes escalões: Escalão A - 90%; Escalão B - 69%; Escalão C - 37%; Escalão D - 15%, consoante a sua classificação farmacoterapêutica [8].

No regime especial de comparticipação, a comparticipação pode ser efetuada em função de Beneficiários, a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% (95%) e é acrescida de 15% nos escalões B (84%), C (52%) e D (30%) para os pensionistas do regime especial.

O SNS é a entidade de comparticipação mais comum, e como já referi a qual apresenta diferentes regimes de comparticipação. Mas para além deste existem ainda vários subsistemas, sendo eles por exemplo as companhias de seguros (Fidelidade), entre outros.

Nas receitas sem papel o sistema informático atribui automaticamente o regime de comparticipação do SNS, no entanto os restantes subsistemas têm que ser introduzidos manualmente.

2.4.1.4 – Conferência, fecho do receituário e faturação

Para que pudesse identificar os principais elementos de validação de uma receita antes de começar diretamente na dispensa destas comecei por fazer a conferência, sempre com supervisão de um farmacêutico, de receitas manuais e eletrónicas com papel já dispensadas. É importante que todas as receitas sujeitas a comparticipação sejam corretamente analisadas para que possam ser detetados possíveis erros e para que o pagamento da comparticipação da entidade responsável não esteja comprometido. Para verificar todos os campos de uma receita para que esta esteja conforme é importante verificar a validade da receita; a assinatura do médico, do utente e do profissional de saúde que fez a dispensa; o carimbo da farmácia e a data da dispensa; se o número de utente está presente; se a receita não se encontra rasurada; se o organismo de comparticipação foi processado corretamente, se nas receitas manuais se encontra assinalada a justificação do médico que o levou a prescrever uma receita manual e, mais importante, se o que foi dispensado corresponde ao que prescrito. Com nova receita eletrónica a conferência é mais fácil, isto porque é feita pelo sistema informático no momento da dispensa.

A verificação das receitas médicas é feita diariamente pelos farmacêuticos da Farmácia dos Pastorinhos, e esta é sempre feita por dois farmacêuticos distintos.

Após a dispensa das receitas manual e com papel, é impresso no verso da receita o documento de faturação onde consta a identificação da farmácia e Diretor Técnico, o código do operador, data da dispensa, código do organismo participante, número da receita, lote, número de venda e código de barras, os medicamentos dispensados, preço de cada medicamento, a percentagem de comparticipação, o custo para o utente e o custo total.

Após conferidos todos os dados, as receitas são separadas por regimes de participação a que pertencem. As receitas do mesmo organismo são agrupadas em lotes de trinta e devem estar organizadas por ordem crescente do seu número dentro de cada lote da receita até às trinta, e é emitido, através do sistema informático, um verbete de identificação de lotes.

No final de cada mês, as receitas prescritas no âmbito do SNS são remetidas pela farmácia para o centro de conferência de faturas (CCF), até ao dia 5 do mês seguinte, sendo identificadas através dos verbetes de identificação do lote. As receitas dos restantes organismos são tratadas da mesma forma, no entanto, estas são encaminhadas para a Associação Nacional de Farmácias (ANF). Posteriormente, o CCF faz chegar dois duplicados da fatura global devidamente carimbada como comprovativos da receção, sendo uma delas enviadas para a ANF. Depois de todo o receituário fechado e impresso, a faturação do mês seguinte começa novamente do zero, tornando-se a repetir todo este processo.

2.4.2 – Automedicação e dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica

Os MNSRM são todos os medicamentos que não necessitam de uma receita médica para serem adquiridos.

A automedicação é designada pela utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde [9].

A utilização de MNSRM é hoje uma prática que tem vindo a ser cada vez mais comum no sistema de saúde. No entanto e para que esta seja controlada, a prática de automedicação tem de estar limitada a situações clínicas bem definidas e num tempo limitado não superior a três dias, e deve efetuar-se de acordo com as especificações estabelecidas para aqueles medicamentos.

No aconselhamento de MNSRM, é importante que o TF ou o farmacêutico tentem perceber e interpretar todo o diálogo que tem com o utente e obter a máxima informação possível do seu estado de saúde, como os sintomas e a duração dos mesmos. Após esta avaliação, deve seleciona-se um tratamento farmacológico e/ou indicar medidas não farmacológicas.

No ato da dispensa de qualquer um destes medicamentos o profissional de saúde deve esclarecer o utente no que diz respeito acerca da posologia mais correta, tipo de administração, possíveis reações adversas e tempo ideal de duração do tratamento, tentando

que seja sempre o mais limitado a toma destes medicamentos. É importante também perguntar ao utente se naquele momento se encontra a tomar outro medicamento, se se trata de uma grávida ou se apresenta algum problema de saúde crónico. Caso o colaborador da farmácia verifique que aquele caso necessite de maior cuidado deve encaminhar o utente para o médico.

A venda destes medicamentos é feita de forma semelhante aos MSRM, no entanto é selecionado no sistema informático o campo que diz respeito aos MNSRM. Os medicamentos devem ser passados através de leitura ótica. Já com os dados do utente é terminada a venda onde é emitido um talão /fatura. Este talão deve ser rubricado e carimbado pelo profissional de saúde que efetuou a venda.

Durante o meu estágio na Farmácia dos Pastorinhos tive a oportunidade de aconselhar MNSRM para situações de alergias, dores de cabeça, estados gripais e problemas gastrointestinais.

2.5 – PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril e a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, um medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico. A fórmula magistral é designada pelo medicamento preparado em farmácia de oficina segundo receita que especifica o doente a quem o medicamento se destina. Já a fórmula oficial é preparada segundo as indicações de uma farmacopeia ou de um formulário, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço [10,11].

Embora a frequência dos medicamentos manipulados tenha diminuído com a grande evolução da indústria farmacêutica, e mesmo sendo pouco frequente a prescrição de medicamentos manipulados, estes continuam a ser muito importantes uma vez que permitem a possibilidade de individualizar a terapêutica de doentes específicos, assim como de preparar associações não disponíveis no mercado.

Na Farmácia dos Pastorinhos os MM são preparados no laboratório determinado para esse efeito. Este local deve incluir todos os requisitos para que o colaborador da farmácia prepare o medicamento manipulado de uma forma segura e correta tendo por base os conceitos referidos na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho [10].

No período de estágio que frequentei a Farmácia dos Pastorinhos a preparação de MM foi muito reduzida. No entanto, tive oportunidade de observar a preparação de uma

pomada de Vaselina Salicilada a 15%. Esta pomada apresenta uma atividade queratolítica (dissolve as formações queratínicas), anti-inflamatória e antimicrobiana uma vez que se apresenta numa percentagem de 15%. Esta pomada de Vaselina Salicilada a 15% foi preparada para um doente que se encontrava a tratar uma calosidade.

Após a preparação do manipulado, este deve ser devidamente acondicionado num recipiente apropriado. Uma vez que existe uma grande relevância entre o manipulado e o material de acondicionamento, e caso seja feito um acondicionamento inadequado pode levar ao comprometimento do manipulado, mesmo aquele com maior estabilidade. As embalagens de acondicionamento incluem uma variedade de tipos e categorias de materiais, cujas exigências e especificações estão descritas em Farmacopeias. Devidamente embalado este tem que conter um rótulo de identificação.

No rótulo de um MM devem constar as seguintes informações [10]:

- a) Nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral);*
- b) Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;*
- c) Número do lote atribuído ao medicamento preparado;*
- d) Prazo de utilização do medicamento preparado;*
- e) Condições de conservação do medicamento preparado;*
- f) Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), etc;*
- g) Via de administração;*
- h) Posologia;*
- i) Identificação da farmácia;*
- j) Identificação do farmacêutico Diretor Técnico.*

Após a preparação do medicamento manipulado o colaborador da farmácia deve preencher a Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados (Anexo VIII) onde consta a designação do medicamento manipulado, a forma farmacêutica, o número de lote atribuído, a data da preparação, as matérias-primas utilizadas e respetiva informação (número de lote, quantidade calculada e quantidade pesada), o modo de preparação do medicamento manipulado, o tipo de embalagem utilizada para o seu acondicionamento, o prazo de utilização, as condições de conservação, os ensaios realizados para a verificação do medicamento manipulado preparado, os dados relativos ao utente e o nome do médico prescritor. Junto à Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados deve também constar a ficha de cálculo do PVP do medicamento manipulado e uma fotocópia da receita médica. O PVP deve ser calculado com base no valor das matérias-primas, no valor dos honorários da manipulação e no valor do material de embalagem.

2.5.1 – Preparações extemporâneas

Na Farmácia dos Pastorinhos as preparações extemporâneas são preparadas no laboratório da farmácia no momento da dispensa para as substâncias que não são estáveis em meio aquoso. Durante a preparação é importante garantir que o produto se encontra homogeneamente suspenso e na quantidade de água purificada estabelecida.

Este tipo de preparações extemporâneas, como é o caso dos antibióticos, teve oportunidade de realizar na Farmácia dos Pastorinhos.

Aquando a dispensa destas preparações é importante alertar o utente, para além da posologia, referir conselhos adicionais, alertando para o prazo de utilização, forma de acondicionamento (de preferência entre os 2°C e os 8°C) e a forma de uso (agitar bem antes de usar).

2.6 – FARMACOVIGILÂNCIA

A 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 [3].

Os grandes objetivos da Farmacovigilância são monitorizar a segurança dos medicamentos; avaliar a relação benefício-risco e implicações para a saúde pública; intervir no sentido de minimizar o risco e maximizar o benefício; transmitir informação sobre os dados de segurança e ações tomadas e monitorizar o impacto das ações.

Caso um utente referir que suspeita de uma reação adversa a determinado medicamento e esta não ter sido detetada na fase de ensaios clínicos, estas devem ser notificadas por qualquer profissional de saúde como, por exemplo, um médico, farmacêutico, TF, dentista ou enfermeiro, ou até mesmo pelo próprio utente. A notificação é feita através do preenchimento de um formulário que é posteriormente enviado às autoridades de saúde, ou então, pode ser feita diretamente no portal do INFARMED.

3 – OUTROS SERVIÇOS PRESTADOS PELA FARMÁCIA DOS PASTORINHOS

3.1 – DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E FISIOLÓGICOS

3.1.1 – Avaliação da pressão arterial

A Farmácia dos Pastorinhos apresenta dois tipos de medidores de tensão arterial, um localizado na zona de atendimento que permite ao utente uma avaliação da sua pressão arterial mais rápida e sem assistência do colaborador da farmácia, só em caso de solicitação. Existe outro medidor da tensão arterial no gabinete do utente, nesta medição o profissional de saúde faz uma avaliação mais pormenorizada dos valores apresentados. O profissional de saúde deve verificar se os valores se encontram de acordo com os valores ótimos (Tabela 6), caso se verifique alguma discrepância nos valores obtidos tendo por bases os intervalos considerados aceitáveis deve começar-se por fazer um aconselhamento de medidas não farmacológicas ao utente, como por exemplo, modificações na alimentação e prática de exercício físico. Em casos mais graves o colaborador deve encaminhar o utente para o médico.

As medições são feitas com o braço esquerdo ou direito com a palma da mão voltada para cima. Antes de iniciar a medição o doente deve descansar sentado pelo menos durante 5 minutos, deve ter a bexiga vazia e não ter fumado nem bebido café à pelo menos 1 hora. Durante a medição, o utente não poderá falar e também tem de estar relaxado de maneira a não influenciar os valores obtidos. No final da medição, é apresentado um resultado com a pressão arterial (sistólica e diastólica) do utente e a frequência cardíaca.

Tabela 6 – Valores de referência para a pressão arterial.

Classificação da Pressão Arterial	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Pressão Arterial Diastólica (mmHg)
Ótima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal - Alta	130-139	85-89
Hipertensão Arterial Grau I	140-159	90-99
Hipertensão Arterial Grau II	160-179	100-109
Hipertensão Arterial Grau III	≥180	≥110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥140	<90

Fonte: Norma da Direção-Geral da Saúde: Hipertensão Arterial - definição e classificação [12].

3.1.2 – Avaliação da glicemia capilar

A diabetes *mellitus* é uma das principais causas de morbilidade crónica e de perda de qualidade de vida, estando previsto o seu aumento nas próximas décadas. A diabetes *mellitus* é, ainda, responsável por uma elevada frequência de consultas e de serviços de saúde. Tais factos colocam a diabetes *mellitus* como um dos problemas de Saúde Pública de elevada magnitude [13].

A glicémia é a taxa de glucose existente no sangue. Para os doentes com diabetes *mellitus* é muito importante o controlo dos níveis da glicémia. Para fazer esta medição a Farmácia dos Pastorinhos utiliza um aparelho portátil e tiras-teste, sendo necessária uma amostra reduzida de sangue, que é recolhida diretamente para a tira já introduzida no aparelho. Os valores são obtidos em poucos segundos.

Para a medição da glicémia o utente deve estar preferencialmente em jejum, sendo os níveis de glicémia considerados normais se estiverem situados <110 mg/dL em jejum e <140 mg/dL duas horas depois da refeição. Níveis superiores a 126 mg/dL, em jejum e níveis superiores a 200 mg/dL duas horas após a refeição, podem indicar de diabetes *mellitus* [14]. Quando o profissional verifica que os valores estão muito elevados deve incentivar e lembrar a adoção de estilos de vida saudáveis, informar o doente que deve fazer medições regulares para controlar e caso seja necessário encaminhar para o médico.

3.1.3 – Avaliação do colesterol total e dos triglicéridos

É objetivo terapêutico, na pessoa com um risco cardiovascular baixo (SCORE < 1%) a moderado (SCORE 1% a < 5%), manter o valor de colesterol total inferior a 190 mg/dL e o colesterol LDL inferior a 115 mg/dL. Quanto aos triglicéridos considera-se haver hipertrigliceridemia quando os valores são superiores a 150 mg/dL [15].

Para a determinação do colesterol total e dos triglicéridos a Farmácia dos Pastorinhos está equipada com um aparelho denominado *Reflotron Plus*[®]. Antes de iniciar o teste o colaborador da farmácia deve preparar todo o material essencial para a realização do mesmo, para tal deve colocar luvas e proceder à desinfeção do dedo do utente com álcool. A medição é feita através de uma amostra considerada de sangue do utente, obtida por punção capilar efetuada com uma lanceta descartável. O sangue é recolhido para um capilar e de seguida com a ajuda de uma pipeta, a amostra de sangue é colocada na tira de medição que é depois introduzida no equipamento. Os resultados são obtidos em cerca 120 segundos, os valores

obtidos são apresentados no ecrã do equipamento e de seguida são impressos em papel pelo mesmo.

Durante o meu estágio na Farmácia dos Pastorinhos tive a oportunidade de prestar todos estes serviços excetuando a medição dos triglicéridos, creatinina (função renal), alanina aminotransferase – função hepática, ácido úrico, hemoglobina e PSA, que eram feitos com pouca regularidade na farmácia, sendo a medição da glicémia capilar e a monitorização da pressão arterial os que mais realizei. Tive também a oportunidade de ser eu a realizar os rastreios cardiovasculares, a 20 utentes, que se realizaram na Farmácia dos Pastorinhos no dia 29 de maio. Este rastreio consistia na medição da pressão arterial e medição do colesterol total. De seguida foi feito um diálogo com o utente de modo a perceber a sua idade e se este era fumador ou não e se já estaria a tomar medicação anti-hipertensora ou antidislipidémica, a partir destes dados todos era possível calcular o risco cardiovascular associado a cada utente. A partir de cada valor calculado ia alertando o utente para a prática de medidas não farmacológicas, ou aconselhando alguns suplementos alimentares para doentes não medicados para estas situações e ainda chegando mesmo a encaminhar alguns utentes para médico.

3.2 – VALORMED – RESÍDUOS DE EMBALAGENS E DE MEDICAMENTOS FORA DE USO

A Farmácia dos Pastorinhos disponibiliza aos seus utentes um contentor VALORMED (Figura 15), um sistema cómodo e seguro para se libertarem das embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Este tipo de resíduos deve ser considerado como um resíduo especial e, por isso, recolhido seletivamente e sob controlo farmacêutico para depois ser processado em estações de tratamento adequadas.

A VALORMED para além da recolha de embalagens vazias e medicamentos fora de uso entregues pelos utentes é também responsável pela gestão de medicamentos e produtos de uso veterinário. Uma vez cheios, os contentores de recolha são selados e entregues aos distribuidores de medicamentos que os transportam para as suas instalações e os retêm em contentores estanques. Estes contentores são depois transportados para um Centro de Triagem. No Centro de Triagem os resíduos são separados e classificados para,



Figura 15 – Contentor VALORMED.

finalmente, serem entregues a gestores de resíduos autorizados responsáveis pelo seu tratamento. Os contentores de cartão VALORMED foram concebidos para suportarem uma carga até 9 kg. Na tampa de cada contentor de cartão está colada uma bolsa contendo: uma ficha Branca – identifica o contentor; uma ficha Verde – destinada ao arquivo da farmácia; uma ficha Azul – destinada ao arquivo do armazenista [16].

3.3 – FARMADRIVE

A Farmácia dos Pastorinhos apresenta ainda mais um serviço prestado ao utente, a Farmadrive (Figura 16). De todas as farmácias em Fátima, a Farmácia dos Pastorinhos é a única que expõe deste serviço aos seus utentes. Tem como objetivo trazer ainda mais comodidade aos nossos utentes. Na Farmadrive o utente chega ao atendimento através do seu carro e sem que saia dele é solicitada a presença de um colaborador por uma campainha. Depois de um breve diálogo, através de um postigo, para tentar perceber o que o utente pretende é então feita de igual forma a dispensa do medicamento ou de outro produto de saúde. Os atendimentos feitos na Farmadrive são geralmente situações fáceis e pontuais de resolver.



Figura 16 – Atendimento Farmadrive.

Todos os utentes podem dispor deste serviço na farmácia, mas quem recorre mais a este tipo de atendimento são por exemplo pais com filhos pequenos nos carros para que não fiquem sozinhos, pessoas idosas com pouca mobilidade e ainda a não existência de estacionamento, mas este último menos frequente.

APRECIÇÃO CRÍTICA E CONCLUSÃO

Ao finalizar este último estágio, o Estágio Profissional em farmácia comunitária, posso afirmar, que foi uma experiência fundamental para a minha formação como futura TF. Esta foi uma experiência bastante enriquecedora não só em termos profissionais, no que diz respeito à aquisição/consolidação e ao desenvolvimento dos meus conhecimentos, mas também em termos pessoais. Foi graças à espetacular equipa da Farmácia dos Pastorinhos que consegui adquirir todos os conhecimentos inerentes à prática de um TF na farmácia comunitária e a importância na comunidade. Tenho que lhes agradecer sem dúvida, pela ajuda, dedicação e conhecimentos que me transmitiram, mas também por toda a confiança que depositaram em mim.

Durante este período de estágio tive oportunidade de executar diferentes tarefas na Farmácia dos Pastorinhos, tais como a receção de medicamentos e outros produtos de saúde, o seu armazenamento, verificar prazos de validade e fazer contagem de *stocks*. Ao longo do estágio tive também a oportunidade para realizar a dispensa de medicamentos ao utente. O contacto que tive com o público foi uma das componentes do estágio que mais me marcou, visto que cada um dos utentes com o qual contactei significava sempre uma nova situação na qual poderia intervir e na qual poderia aprender sempre mais um pouco. Foi também possível realizar tarefas que permitiram um contacto mais direto com o utente como a determinação dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos.

Inicialmente tive algumas dificuldades no que diz respeito ao conhecimento dos nomes comerciais e a substância ativa a que estes pertenciam. Quanto ao sistema informático neste estágio já consegui ter mais noção das suas diversas funcionalidades uma vez que já tinha umas bases do estágio anterior em farmácia comunitária.

Posso concluir então que os objetivos propostos inicialmente da realização desta segunda parte da unidade curricular foram cumpridos.

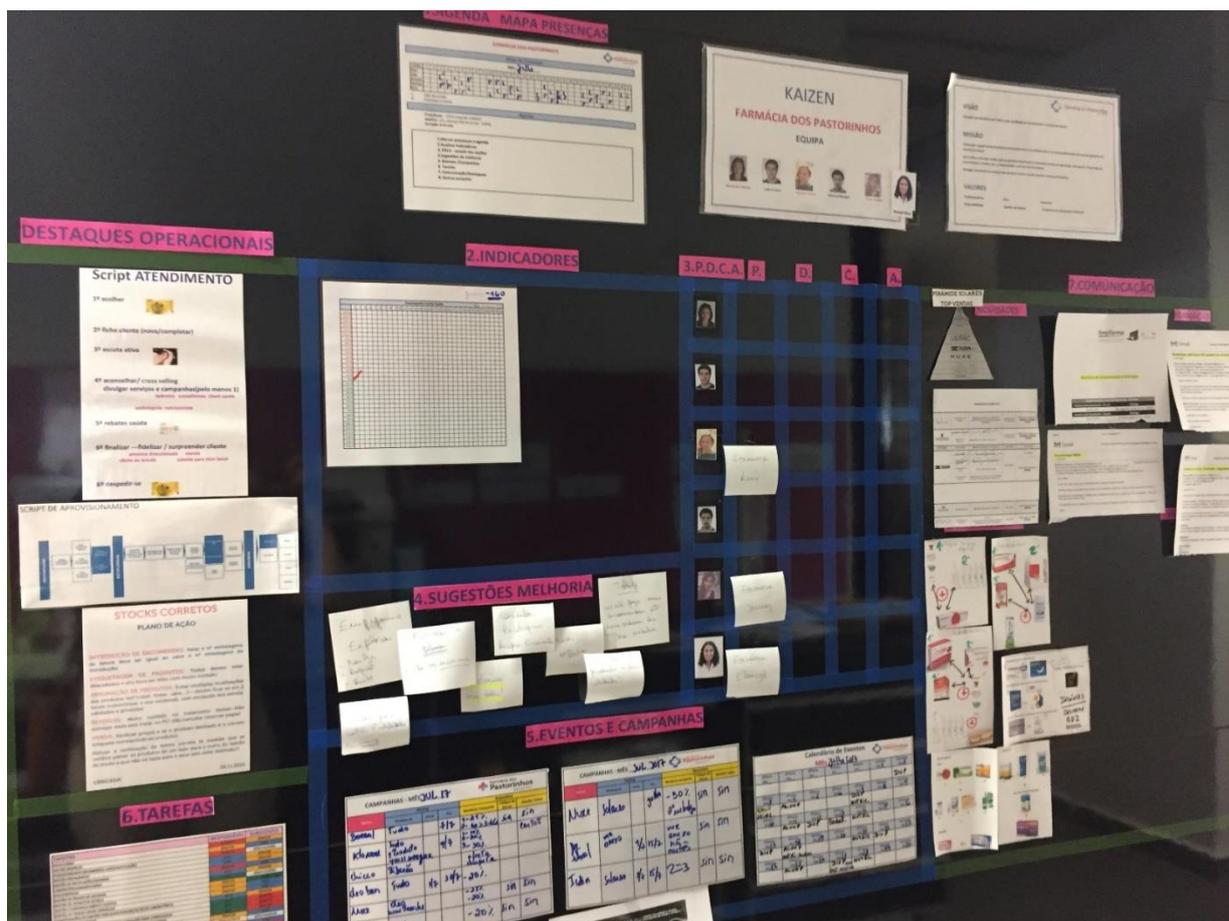
BIBLIOGRAFIA

- [1] Decreto-Lei nº 7/2011, de 10 de janeiro, altera o Decreto-Lei nº 53/2007, de 8 de maio – *Dispõe que a abertura de farmácias se pode fazer vinte e quatro horas por dia, sete dias por semana, em articulação com o regime de turnos*. INFARMED, Legislação Farmacêutica Compilada.
- [2] Decreto-Lei nº 75/2016, de 8 de novembro, altera o Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto – *Estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina*. INFARMED, Legislação Farmacêutica Compilada.
- [3] R. Santos, I. Cunha, P. Coelho, P. Cruz, R. Botelho, G. Faria, C. Marques, A. Gomes (2009). *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (3ª edição)*. Ordem dos Farmacêuticos.
- [4] Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto – *Estatuto do Medicamento*. INFARMED, Legislação Farmacêutica Compilada.
- [5] Portaria nº 224/2015, de 27 de julho – *Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e de produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes*. INFARMED, Legislação Farmacêutica Compilada.
- [6] INFARMED, ACSS (2015). *Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde*. Ministério da Saúde.
- [7] FAQs PEM – *Receitas sem Papel*. Acedido a 21 de junho 2017 em: <http://spms.min-saude.pt>
- [8] INFARMED, ACSS (2015). *Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde*. Ministério da Saúde.
- [9] Despacho nº 17690/2007, de 23 de julho, revoga o anexo ao despacho nº 2245/2003, de 16 de janeiro – *Lista das situações de automedicação*. INFARMED, Legislação Farmacêutica Compilada.

- [10] Portaria nº 594/2004, de 2 de junho – *Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar*. INFARMED, Legislação Farmacêutica Compilada.
- [11] Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril – *Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados*. INFARMED, Legislação Farmacêutica Compilada.
- [12] Norma da Direção-Geral de Saúde nº 020/2011 de 28 de setembro (2011, atualizada em 2013). *Hipertensão Arterial: definição e classificação*. Ministério da Saúde.
- [13] Direção-Geral de Saúde (2008). *Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes*. Ministério da Saúde.
- [14] Norma da Direção-Geral de Saúde nº 002/2011 de 14 de janeiro (2011). *Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus*. Ministério da Saúde.
- [15] Norma da Direção-Geral de Saúde nº 019/2011 de 28 de setembro (2011, atualizada em 2015). *Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto*. Ministério da Saúde.
- [16] VALORMED. *Manual de Procedimentos da Farmácia Comunitária*. Acedido a 23 junho em: <http://www.valormed.pt>

ANEXOS

ANEXO I – MELHORIA CONTÍNUA – “KAIZEN”



ANEXO II – EXEMPLO DE UMA FATURA QUE ACOMPANHA UMA ENCOMENDA QUANDO ENTREGUE NA FARMÁCIA DOS PASTORINHOS



COOPROFAR, CRL
 Rua Pedro José Ferreira, 200/210
 4420 612 GONDOMAR
 Capital Social: VARIÁVEL
 EMAIL: cooprofar@cooprofar.pt
 FxSH-Processado por programa certificado nº 1877/AT
 Carga: AVEIRO
 Rua da Paz, N.º 14
 3800-559 CACIA

Tel: 223401000 Fax: 223401055 NIF: P 500 336 512
 C.R.C. de Gondomar n.º: 500336512
 URL: www.cooprofar.pt IBAN: PT50 0010 0000 37745770001 59

FACTURA F F/16930730
AA PÁGINA: 1 / 2
 DATA: 2017-07-01
 GUIA Nº: 22782540
 IMPRESSÃO: 2017-07-01 11:03
 NORMAL 20%
 V/REF: 3831

24103 FARM.DOS PASTORINHOS-FATIMA
 GOMES & VALINHA, LDA.
 AV. BEATO NUNO, 78, LOJA 5
 2495 401 FÁTIMA
 Contrib. PT 500549168

25755518

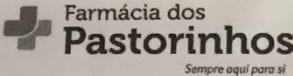


20122263

Des	CÓDIGO	DESIGNAÇÃO	PED.	ENV.	V.UNIT	PVA DESC.	IVA	INFORM.	P.V.F.	VAL (EUR)
	B2 2710283	ADVANTAN EMULSAO 50 G	1	1	9,10	6,27	6%	YY019XIX	6,93	6,93
	9101824	AERO-OM 42 MG 60 COMPRIMIDOS PARA MAST	1	1	5,67	NETT	6%	170191	5,67	5,67
	B4 4531489	APOCARD 100 MG 60 COMP.	1	1	22,13	15,44	6%	08B069A	16,87	16,87
	B5 5026315	CIPRALEX 10 MG 56 COMP.	1	1	33,67	22,81	6%		25,42	25,42
	B5 2797785	COMTAN 200 MG 60 COMP.	1	1	38,89	27,44	6%	GT5331	30,14	30,14
	B3 9375865	DIPLEXIL 500 MG 60 COMP.	2	2	10,84	7,19	6%		8,05	16,10
	B1 2945780	DOL-U-RON FORTE 20 CAPS.	1	1	2,95	1,76	6%	702L161	2,05	2,05
	B1 5404629	DOL-U-RON FORTE 1000 MG + 60 MG 18 COMP	1	1	4,55	3,17	6%		3,49	3,49
	6559104	DUCRAY KERTYOL-PSO CHAMPO 200 ML.	1	1	9,38	NETT	23%	F319	9,38	9,38
	B1 3742780	EUTIROX 50 MCG 60 COMP.	1	1	4,21	2,87	6%	228732	3,18	3,18
	B4 5127840	FLUVASTATINA TEVA 40 MG 56 CAPS.	1	1	16,00	10,44	30% 6%	1491016	8,66	8,66
	B1 2585982	IDEOS 60 COMP.	1	1	6,31	4,70	6%	37676	5,06	5,06
	B3 5234059	IRBESARTAN TETRAFARMA 300 MG 28 COMP REV	1	1	10,70	7,07	6%	MJ1086A	7,93	7,93
	8491423	KOMPENSAN S - 340+ 30 MG 20 COMP.	1	1	2,68	NETT	6%		2,68	2,68
	B1 8113837	LASIX 40 MG 60 COMP.	1	1	4,82	3,40	6%	7KCIA	3,72	3,72
	B3 8736702	LEGOPER AMPOLAS BEBIVEIS 20 X 15 ML.	2	2	11,83	8,06	6%	17011	8,95	17,90
	B2 5799192	LISINAPRIL+HCTZ BASTI 20+12,5 MG 56 COMP.	2	2	8,31	5,58	6%	3023	6,22	12,44
	9645721	MAGNESIACARD GRANULADO 20 CART.-5 Gr.	2	2	4,91	NETT	6%		4,91	9,82
	B1 8780502	MERCILON 21 COMPRIMIDOS	1	1	4,95	3,51	6%	N008279	3,84	3,84
	B3 3182383	MIRANOVA 3 X 21 COMP.	1	1	12,59	8,73	6%	64145F	9,62	9,62
	B2 5259684	NAPROXENO GP 500 MG 60 COMP GASTRORRES	2	2	9,20	6,36	45% 6%	6275	4,17	8,34
	B1 4041786	OPTAQUIX COLIRIO 5 ML	1	1	6,32	4,71	6%	164487	5,07	5,07
	B1 5396924	OTO - SYNALAR N GOTAS AURICULARES 10 ML	1	1	3,75	2,39	6%	17A0199	2,70	2,70
	9909127	PEPSAMAR 20 COMP.	1	1	1,55	NETT	6%	16000801	1,55	1,55

A TRANSPORTAR: 218,56

ANEXO III – EXEMPLO DE UMA NOTA DE DEVOLUÇÃO AO FORNECEDOR COOPROFAR



Farmácia dos Pastorinhos
Sempre aqui para si

FARMACIA dos PASTORINHOS
Av Beato Nuno, nº78 bloco C r/c Loja 5
2495-401 Fátima

NIF: 500549168
Telefone: 249534611
Dir. Téc. Dr. Jónatas Miguel
Borralho Mangas

Cód. Farmacia: 500549168



Nota de Devolução Nº G007/302

Para: Coopropfar - Coop Proprietários de Farmácia, C.R.L.
Rua Pedro José Ferreira, 200/210 4420-612

de 29-06-2017
Triplicado

NIF: 500336512

Motivo - Erro no pedido

Produto	Qtd.	Pr. Custo	IVA	Origem
6959783 Apaisac Biorga Cr Vermelh 40 MI	1	11,75€	23%	16911529
4320396 Collu-Hex tril, 0,2 mg/100 mL x 40 sol pulv bucal	1	4,17€	6%	16919458
7371732 Fresubin Db Sol Cappucino 4 X 200 MI	2	10,10€	6%	16909624
Quantidade Total:		4		Custo Total: 36,12€

Observações:
APAIASAC, COLLU HEXTRIL E FRESUBIN PEDIDOS POR ENGANO. AGRADECEMOS NOTA DE CREDITO.

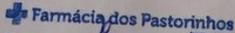
Carga

Local: Av Beato Nuno, nº78 Bloco C/R/C loja 5
Início: 30-06-2017 20:11:59
Veículo:
Código AT: 5269575643

Descarga

Local: Rua Pedro José Ferreira, 200/210 4420-612
Fim:
Recebido Por:

AS *reputista*



Farmácia dos Pastorinhos
Direção Técnica: Dr. Jónatas Miguel Borralho Mangas
Gomes & Valjeira, Lda.
Mat. na Cont. Reg. Com. de Lda - Cont. N.º 500 549 168
Av. Beato Nuno, N.º 78, Bloco C, r/c, Loja 5
2495-401 FÁTIMA - Tel. 249 634 611

ANEXO IV – RECEITA MÉDICA DESMATERIALIZADA

Guia de tratamento da prescrição n.º: * 3 0 1 1 0 0 0 0 3 3 1 8 2 7 8 5 9 0 8 *
 Data: 2017-04-21

Guia de Tratamento para o Utente
 Não deixe este documento na farmácia

Utente:

Código de Acesso e Dispensa: *250737* Código de Opção: *8989*

Local de Prescrição:
 Prescritor:
 Telefone:

DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	Quant.	Validade da prescrição	Encargos*
1 Olanzapina, 10 mg, Comprimido orodispersível, Blister - 28 unidade(s)	4	2017-10-21	Esta prescrição custa-lhe, no máximo € 1,93, a não ser que opte por um medicamento mais caro
2 Olanzapina, 15 mg, Comprimido orodispersível, Blister - 28 unidade(s) <i>guia</i>	4	2017-10-21	Esta prescrição custa-lhe, no máximo € 17,65, a não ser que opte por um medicamento mais caro
3 Metformina + Sitagliptina [Janumet], 1000 mg + 50 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 56 unidade(s)	5	2017-10-21	Este medicamento custa-lhe, no máximo, € 2,28
4 Levomepromazina [Nozinan 25], 25 mg, Comprimido revestido, Blister - 60 unidade(s) <i>(guia terapeutica).</i>	5	2017-10-21	Este medicamento custa-lhe, no máximo, € 0,24
5 Fenofibrato, 267 mg, Cápsula, Blister - 30 unidade(s)	3	2017-10-21	Esta prescrição custa-lhe, no máximo € 2,00, a não ser que opte por um medicamento mais caro
6 Propranolol [Inderal], 40 mg, Comprimido revestido, Blister - 60 unidade(s)	5	2017-10-21	Este medicamento custa-lhe, no máximo, € 0,59

*Os preços são válidos à data da prescrição. Para verificar se houve alterações nos preços dos medicamentos:
 • Consulte «Pesquisa Medicamento» em www.infarmed.pt ou «Poupe na Receita» no seu telemóvel
 • Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00)
 • Fale com o seu médico ou farmacêutico.

Processado por computador - Associação Eletrónica Médica, v2.0 - SPMS EPE

Códigos para utilização pela farmácia em caso de falência do sistema informático

1 

2 

3 

4 

5 

6 

ANEXO V – RECEITA MÉDICA MATERIALIZADA

GOVERNO DE PORTUGAL MINISTÉRIO DA SAÚDE		Receita Médica Nº	
Utente: [Redacted] Telefone: R.C.:R [Redacted] Entidade Responsável: SNS [Redacted] Nº. de Beneficiário: [Redacted]		*3011000006718652801* RN	
[Redacted]		[Redacted]	
DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia 1 Diclofenac, 50 mg, Comprimido revestido, Blister - 60 unidade(s) Posologia - 1 comp depois do jantar e do peq almoço e almoço		Nº Extenso 1 Uma Identificação Óptica *50004646*	
[Redacted]		[Redacted]	
Validade: 30 Dias Data: 2014-06-23		[Redacted] (Assinatura do Médico Prescritor)	

Receita Médica Nº:		Guia de tratamento para o utente	
3011000006718652801		*3011000006718652801*	
Local de Prescrição: [Redacted] Médico Prescritor: [Redacted] Utente: [Redacted]		Codigo Acesso: *596766* Codigo Direito Opção: *5322*	
(Informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia)			
DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia			Nº
1 Diclofenac, 50 mg, Comprimido revestido, Blister - 60 unidade(s) Posologia - 1 comp depois do jantar e do peq almoço e almoço	[Redacted] <i>Catapan</i>		1
2			
3			
4			
Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica			
1	Esta prescrição custa-lhe, no máximo, € 3,44, a não ser que opte por um medicamento mais caro.		
2			
3			
4			
Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos: • Consulte «Pesquisa Medicamento», no sítio do INFARMED (www.infarmed.pt); • Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico.			
Data: 2014-06-23 Processado por computador - IMED, 2.0 - ACIN			

ANEXO VI – RECEITA MÉDICA MANUAL



GOVERNO DE PORTUGAL
Ministério da Saúde

Receita Médica N.º



8010000002266484102

Utente: N.º de Utente: _____ Telefone: _____ R. C.: _____ Entidade Responsável: N.º de Beneficiário: 	<p>RECEITA MANUAL Exceção legal:</p> <input checked="" type="checkbox"/> a) Falência informática <input type="checkbox"/> b) Inadaptação do prescriptor <input type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input type="checkbox"/> d) Até 40 receitas/mês																											
<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 10px;"> Especialidade: <u>N.C</u> Telefone: _____ </div> </div>	Vinheta do Local de Prescrição																											
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 70%; border-bottom: 1px solid black;">R_x DCI/Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem</th> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">N.º</th> <th style="width: 20%; border-bottom: 1px solid black;">Extenso</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;"> 1 <u>Naproxen 500 EC</u> </td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1</td> <td style="padding: 5px;">um ca Standa</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> Posologia <u>1 + 1 dia - refeição</u> </td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> 2 <u>Ezomeprazol</u> </td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1</td> <td style="padding: 5px;">um ca Standa</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> Posologia <u>1 em jejum</u> </td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> 3 <u>Paracetamol 1000</u> </td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1</td> <td style="padding: 5px;">um ca Standa</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> Posologia <u>1 + 1 S.O.S.</u> </td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> 4 _____ </td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> Posologia _____ </td> <td colspan="2"></td> </tr> </tbody> </table>		R _x DCI/Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem	N.º	Extenso	1 <u>Naproxen 500 EC</u>	1	um ca Standa	Posologia <u>1 + 1 dia - refeição</u>			2 <u>Ezomeprazol</u>	1	um ca Standa	Posologia <u>1 em jejum</u>			3 <u>Paracetamol 1000</u>	1	um ca Standa	Posologia <u>1 + 1 S.O.S.</u>			4 _____			Posologia _____		
R _x DCI/Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem	N.º	Extenso																										
1 <u>Naproxen 500 EC</u>	1	um ca Standa																										
Posologia <u>1 + 1 dia - refeição</u>																												
2 <u>Ezomeprazol</u>	1	um ca Standa																										
Posologia <u>1 em jejum</u>																												
3 <u>Paracetamol 1000</u>	1	um ca Standa																										
Posologia <u>1 + 1 S.O.S.</u>																												
4 _____																												
Posologia _____																												
Validade: 30 dias Data: ____/____/____ <small>(aaaa/mm/dd)</small>	<div style="background-color: white; border: 1px solid black; width: 150px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div> (assinatura do Médico prescriptor)																											

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

ANEXO VI – RECEITA MÉDICA MANUAL (CONTINUAÇÃO)

FARMACIA dos PASTORINHOS - Fátima
 Dir. Téc.: Dr. Jónatas Miguel Borralho Mangas
 Reg. C.R.C. CRC-Leiria/ 19641013
 CAPITAL SOCIAL: 5.000,00 Euros
 Nº de Contribuinte: 500549168
 DOCUMENTO PARA FACTURAÇÃO
 01 - R/L/S:4/1/100
 Rec.: 801000002266484102
 Ben.:

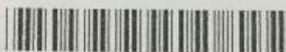


R00Y9P07TNgF - VENDA - 339752 (1096) 04/07/17

Prod PVP PRef Qt Comp Utente PV4 Incentivo



1) *5475108* - Naproxeno Krka, 500 mg x 60 comp reve
 7,83 10,29 1 3,81 4,02 12,02 0,35



2) *5118534* - Paracetamol Pharmakern MG, 1000 mg x
 2,31 1,79 1 0,66 1,65 1,89 0,00



3) *5289517* - Esomeprazol Krka MG, 20 mg x 56 cáps
 9,96 8,99 1 3,33 6,63 9,80 0,00

T: 20,10 3 7,80 12,30 0,35

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

Direito de Opção:

2,3 Exerci o direito de opção para o medicamento com preço superior ao 5.º preço mais barato.

1 Não exerci direito de opção.

Ass. do Utente



FARMACIA dos PASTORINHOS - Fátima
 Rua da Igreja, 10 - 2400-101 Fátima
 Tel: 243 234 811
 N.º de Registo: 19641013
 N.º de Contribuinte: 500549168

4/7/17
 89

ANEXO VII – DOCUMENTO DE DISPENSA DE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS

FARMACIA dos PASTORINHOS
Av Beato Nuno, nº78 bloco C r/c Loja 5
2495-401 Fátima
CRC-Leiria/ 19641013
NIF:500549168
Dr. Jónatas Miguel Borralho Mangas
Tel.:249534611

DOCUMENTO DE PSICOTROPICOS

03-07-2017 Reg. Saida N. 1018 (RUTE)

N. Doc.: 3011000034205902308
de 03-07-2017

Produto	QT
---------	----

Transtec, 35 mcg/h x 5 sist transd 1	
--------------------------------------	--

Medico: [REDACTED]

Doente: [REDACTED]

Morada: [REDACTED]

Adquirente: [REDACTED]

Morada: [REDACTED]

BI: [REDACTED] Dt val: 03-07-2017

Idade: [REDACTED]

ANEXO VIII – FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

09/17

Farmácia dos Pastorinhos
 Direção Técnica: Dr. Jônatas Miguel Borralho Mendes
 Gomes de Vellozo, Lda.
 Mat. na Cons. Neg. Com. de Lda. - Conc. N.º 800 548 188
 Av. Bento Nunes, N.º 78, Bloco C, 1.º, Loja 5
 2400-401 Fátima
 (Carimbo da Farmácia)

Ficha de Preparação de Manipulado

Medicamento: Vaselina Salicilada a 15 %.

Teor em substância activa: 100g contém 15 g de Ácido Salicílico

Forma Farmacêutica: Pomada **Data de Preparação:** 20/5/17

Número do Lote: 09/17 **Quantidade a Preparar:** 200 g

Matérias-primas	Lote n.º	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica Operador	Rubrica Supervisor
Ácido salicílico	RA5 1433700	Labctham	IX	15g	30g	30g	20/5/17	20/5/17
Vaselina Sólida	E259	Salvisif	IX	85g	170g	170g	20/5/17	20/5/17

Rubrica do Operador

Protocolo:

- Verificação do material a utilizar.
- Pesagem de 30 g de ácido salicílico em balança de precisão.
- Pesagem de 170 g de vaselina sólida em balança de precisão.
- Pulverização do ácido salicílico em almofariz de porcelana.
- Homogeneização no unguentor da vaselina + ác.salicílico em caixa galénica.
- Verificação das características organolépticas
- Fecho da embalagem de acondicionamento (caixa galénica).
- Preenchimento do rótulo.
- Cálculo do preço.
- Limpeza do material utilizado

Aparelhagem usada:
 Balança de Precisão; Espátulas; Unguentor; Papel vegetal; Almofariz de Porcelana.

Embalagem de acondicionamento:
 Caixa galénica de plástico, de capacidade 200 g Operador: []

Condições de conservação:
 Local seco e fresco Operador: []

Prazo de utilização:
 3 (três) meses Operador: []

Rótulo:
 (Cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.)

Pastorinhos
 Directora Técnica
 Dr.ª Maria Alexandra Dias de Matos
 Av. Bento Nunes, 78, Bloco C, RC/1, 5
 2400-401 Fátima
 Tel.º 240 534 611 - Fax.º 240 534 612

Vaselina Salicilada 15 % 200 g
 F.S.A.

Prep.: 20/5/17 Valid.: 3 meses
 Via Administr.: Tópica Conserv.: Local seco e fresco
33,15 €

Operador: []
 Rubrica do Director Técnico Data 20/5/17

ANEXO VIII – FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS
(CONTINUAÇÃO)

Verificação:

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Caracteres Organolépticos	Homogeneidade	Conforme	[Redacted]

Aprovado Rejeitado
 Supervisor: [Redacted] Data: 20/05/2017

Nome e Morada do Doente:
[Redacted]

Nome do Prescritor:
[Redacted]

Cálculo de Preço de Venda:

Matérias-primas:

Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de quantidade unitária (s/ IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Valor da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade e adquirida	Preço de aquisição (s/IVA)	Quantidade unitária	Preço			
Ác. salicílico	100g	1,164	1g	0,0164	30	1,9	0,93
Vaselina Sólida	900g / 100	0,160	1g	0,0060	170	1,6	1,63
subtotal A							2,56

Honorários de Manipulação:

	Forma farmacêutica	Quantidade	F (€)	Factor multiplicativo	valor
Valor referente à quantidade base	pomada	100g	4,92	3	14,76
Valor adicional		100g x	4,92 x	0,01	4,92
subtotal B					19,68

Material de Embalagem:

Material de embalagem	Preço de aquisição (s/IVA)	Quantidade	Factor multiplicativo	valor
Caixa Galénica	1,51	1	1,2	1,81
subtotal C				1,81

Preço de Venda ao Público do Medicamento Manipulado: $(A + B + C) \times 1,3 + IVA$

$(A + B + C) \times 1,3$	31,27
+ IVA	6,2
D	33,15 €

Operador: [Redacted] Supervisor: [Redacted]

Rubrica: [Redacted] Data: 20/5/17

ANEXO VIII – FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS
(CONTINUAÇÃO)

rimbo da Farmácia) **ESA**

Guia de tratamento da prescrição n.º: *3011000033585147505*

Data: 2017-05-19

Tratamento para o Utente
Leve este documento na Farmácia:

Local de Prescrição: [Redacted]

Prescritor: [Redacted]

Telefone: [Redacted]

Código de Acesso e Dispensa: *550622* Código de Opção: *2106*

DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia	Quant.	Validade da prescrição	Encargos*
1 Vaselina Salicilada a 15% 200 gramas Manipulado FSA aplica à noite só nos calos	01	2017-06-18	
2 Zelderme Composto 1 frasco 1 tampa na água de lavar à noite	01	2017-06-18	
3			
4			
5			
6			

*Os preços são válidos à data da prescrição. Para verificar se houve alterações nos preços dos medicamentos:
 ■ Consulte «Pesquisa Medicamento» em www.infarmed.pt ou «Poupe na Receita» no seu telemóvel
 ■ Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00)
 ■ Fale com o seu médico ou farmacêutico.

Códigos para utilização pela farmácia em caso de falência do sistema informático

1  2  [Redacted]