IPG Politécnico da Guarda
Polytechnic of Guarda

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

Licenciatura em Farmácia

Relatório de Estágio Profissional

Joana Catarina da Silva Abreu

julho | 2017

Escola Superior de Saúde

Instituto Politécnico da Guarda

RELATÓRIO DE ESTÁGIO PROFISSIONAL

JOANA CATARINA DA SILVA ABREU

RELATÓRIO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE LICENCIADO EM FARMÁCIA

julho/2017

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 – INDÚSTRIA FARMACÊUTICA 5

INTRODUÇÃO 7

1. A EMPRESA 8

1.1. BREVE HISTÓRIA 8

1.2. LABORATÓRIOS DE CONTROLO DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO 10

1.2.1. Instalações e equipamentos 10

1.2.2. Regras de funcionamento 12

2. CONTROLO DE QUALIDADE DE FORMAS FARMACÊUTICAS INJETÁVEIS 13

2.1. ATIVIDADES REALIZADAS 13

2.1.1. Pesagem 13

2.1.2. Determinação de metais pesados 14

2.1.3. Contagem de partículas sub-visíveis 15

2.1.4. Determinação de absorção de compost no ultravioleta e no visível através de espetrofotometria 15

2.1.5. Medição de pH 17

2.1.6. Identificação de iões e grupos funcionais 17

2.1.7. Identificação da glucose 19

2.1.8. Nitratos 19

CONCLUSÃO 21

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 22

CAPÍTULO 2 – FARMÁCIA COMUNITÁRIA 23

INTRODUÇÃO 24

1. CARACTERIZAÇÃO DA FARMÁCIA SENOS 26

1.1. CARACTERIZAÇÃO DO ESPAÇO 26

1.3. HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO 28

1.4. SISTEMA INFORMÁTICO 28

2. MEDICAMENTOS E OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE 29

2.2. RECEÇÃO DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS DE SAÚDE 30

2.2.1. Devoluções e regularizações 31

2.3. ARMAZENAMENTO 32

2.3.1. Controlo de prazos de validade 32

2.4. DISPENSA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS DE SAÚDE 33

2.4.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica 33

3.8.2. Dispensa de Medicamento Sujeitos a Receita Médica Especial 36

3.8.3. Dispensa de medicamentos manipulados 37

3.8.4. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica 38

3.8.5. Dispensa de produtos fitoterápicos **39**
3.8.6. Dispensa de medicamentos homeopáticos **40**
3.8.7. Dispensa de medicamentos e produtos de uso veterinário **40**
3.8.8. Dispositivos médicos **41**
3.8.9. Produtos de cosmética e higiene corporal **42**
3.8.10. Produtos de puericultura, gravidez e pós-parto **43**
3.8.11. Géneros alimentícios para alimentação especial **43**
3.9. CONFERÊNCIA DE RECEITUÁRIO 45
3. OUTROS SERVIÇOS E CUIDADOS DE SAÚDE **46**
3.4. MEDIÇÃO DE PRESSÃO ARTERIAL 46
3.5. PESO, ALTURA E ÍNDICE DE MASSA CORPORAL 47
3.6. GLICÉMIA 48
3.7. TRIGLICERÍDEOS E COLESTEROL 48
3.8. DISPENSAÇÃO SEMANAL DE MEDICAÇÃO 49
CONCLUSÃO **50**
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **51**
CAPÍTULO 3 – PROJETO DE INVESTIGAÇÃO: "DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF A HYDORGEL TO PROMOTE THE SKIN WOUND HEALING" **51**
INTRODUCTION **54**
1. MATERIAL AND METHODS **59**
1.1. MATERIALS 59
1.2. METHODS 59
1.2.1. Hydrogel synthesis **59**
Characterization of the biodegradability profile **60**
Characterization of the toxicity of the hydrogel metabolites **61**
1.2.2. Study of water uptake ability (swelling) **61**
1.2.3. Determination of moisture content of hydrogels **61**
1.2.4. Proliferation of human fibroblast cells in the presence of alginate-calcium hydrogel **61**
1.2.5. Characterization of the cytotoxic profile of the hydrogel **62**
1.2.6. Other considerations – develop of nanoparticles **62**
2. RESULTS AND DISCUSSION **63**
2.1. HYDROGEL SYNTHESIS 63
2.2. CHARACTERIZATION OF THE HYDROGEL SWELLING PROPERTIES 63
2.3. DETERMINATION OF THE MOISTURE CONTENT OF THE HYDROGEL 64
2.4. CHARACTERIZATION OF THE BIODEGRADABILITY PROFILE 64
2.5. EVALUATION OF CELL PROLIFERATION IN THE PRESENCE OF ALGINATE/CALCIUM CHLORIDE HYDROGEL 65
2.6. CYTOTOXICITY OF ALGINATE/CALCIUM CHLORIDE HYDROGEL 66

2.7. CHARACTERIZATION OF THE TOXICITY OF THE HYDROGEL METABOLITES.....67
CONCLUSIONS..... 68
REFERENCES 69

FIGURE INDEX

Figure 1 - Structure of sodium alginate 54
Figure 2 - The five stages of wound healing 56
Figure 3 - Study of the hydrogel swelling properties (n=5) 63
Figure 4 – Biodegradability profile of the two hydrogel samples (n=5) 64
Figure 5 - Photomicrographs of fibroblast cells from human skin after being seeded on alginate/calcium chloride hydrogel after 24 and 72 hours 66
Figure 6 - Cell viability of the hydrogel samples to 24 and 72 hours compared to controls (n=5) 66
Figure 7 - Toxicity of the hydrogel metabolites after 24 and 72 hours (n=5) 67

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de referência para a pressão arterial em adultos 47
Tabela 2 - Valores de referência para o colesterol total, LDL e HDL e triglicerídeos... 49

Table 1 - All attemps to develop hydrogel 59
Table 2 - Hydrogels selected for the assays 63
Table 3 - Results of the moisture content assay (n=5) 64

AGRADECIMENTOS

Queria agradecer aos docentes que me apoiaram e desafiaram ao longo dos 4 anos de estudo para ser sempre melhor e querer aprender sempre mais, porque foi essa a semente que me fez optar pelas experiências deste último ano.

Queria agradecer à Escola Superior de Saúde e ao Instituto Politécnico da Guarda por me terem dado as ferramentas que me auxiliaram durante todo o meu percurso académico e me fizeram prosperar.

Queria agradecer à minha família, que desde o ínicio, nunca me deixou desistir perante as dificuldades e que me deu todo o apoio que necessitei em todos os momentos da minha licenciatura.

Queria agradecer também à empresa que me acolheu e que me encaminhou para trabalhar de forma autónoma neste campo que eu desconhecia. Foi uma experiência muito boa e da qual gostei imenso.

Queria agradecer a toda a equipa da Farmácia Senos pelo acolhimento que prestaram, por todo o conhecimento que transmitiram durante o meu estágio e por toda a simpatia que me mostraram. Foi uma experiência muito boa que me inseriu perfeitamente em contexto de Farmácia Comunitária.

Queria agradecer aos docentes que me prepararam para este estágio final durante o curso todo, principalmente aos que me leccionaram as matérias necessárias ao trabalho em farmácia comunitária porque me permitiram estar bem preparada.

PENSAMENTOS

"O segredo da mudança é concentrar toda a energia, não na luta contra o velho, mas na construção do novo."

– Sócrates

CAPÍTULO 1 – INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

LISTA DE ABREVIATURAS/SIGLAS

EF – *European Pharmacopoeia;*

GMP – *Good Manufacturing Pratices;*

HPLC – *High Performance Liquid Chromatography*;

UPLC – *Ultra Performance Liquid Chromatography*;

TLC – *Thin Layer Chromatography;*

INTRODUÇÃO

Este relatório de estágio constitui uma ferramenta de avaliação na unidade curricular estágio profissional e é realizado no âmbito do plano curricular do 4ªano/2ªsemestre do curso de Farmácia 1ºCiclo da Escola Superior de Saúde, do Instituto Politécnico da Guarda.

O estágio decorreu no ramo da indústria farmacêutica, na unidade de controlo de qualidade físico-químico (unidade 2-3). Teve a duração de seis semanas (duzentas e sessenta e oito), iniciando-se no dia 6 de março de 2017 e terminando a 21 de abril do mesmo ano. A coordenação e orientação deste estágio foi garantida pelo docente Maximiano Ribeiro. No local de estágio a coordenação, orientação e apoio foi responsabilidade da Dra. Patrícia de Oliveira Flórido, diretora do laboratório da unidade 2-3.

No início do estágio foi definido um plano de estágio onde se estabeleceram objetivos a alcançar durante o período de estágio. Faziam parte desses objetivos, algumas atividades a desenvolver pelo estudante, sob orientação do supervisor, como por exemplo:

- preparação de reagentes secundários;
- gestão de reagentes e padrões;
- amostragens;
- receção, verificação e registo de amostras;
- realização de verificações internas de equipamentos;
- execução de análises ou procedimentos em vigor e respetivos registos dos ensaios (com os cálculos);
- verificação de resultados;
- gesto dos resíduos de laboratório.

No fim da aprendizagem, o estudante deve mostrar as diferentes competências profissionais do técnico de farmácia (TF), nas áreas que experienciou durante o estágio: capacidade científica e técnica na realização de atividades subjacentes à profissão do TF, ter conhecimento e saber aplicar os princípios éticos e deontológicos relativos à profissão, desenvolver e avaliar planos de intervenção integrados numa equipa multidisciplinar e responder aos desafios profissionais de forma inovadora e criativa.

1. A EMPRESA

1.1. BREVE HISTÓRIA

A empresa onde realizei o estágio, Labesfal, foi fundada no início da década de 50 pelo farmacêutico Dr. João Almiro.

No fim da década de 70 a empresa desenvolveu a sua atividade profissional e comercial introduzindo-se numa nova dinâmica empresarial. Na década de 80, esta empresa orientou-se estrategicamente para o mercado externo – entrando na produção em grande escala e na exportação de produto para países estrangeiros, o que resultou numa conquista de posições importantes em vários países. [1]

Na década de 90, adquiriu projeção internacional numa forma de consolidar o seu posicionamento no mercado externo. Iniciou-se pela área da inovação e modernização tecnológica, tanto em Portugal como no estrangeiro, e também começou a criar e a adquirir participações sociais em novas empresas estrangeiras. [1]

Assim sendo, a empresa sentiu necessidade de construir de raiz um complexo fabril em Santiago de Besteiros, ocupando atualmente uma área de 38 000 m^2. A primeira unidade fabril inicia a atividade de produção de antibióticos (unidade 1) em 2000. Em 2002 foi a inauguração da unidade 2 que se dedica à produção de soluções injetáveis. [1]

Em 2003 a empresa atinge o marco importante de ser o primeiro laboratório português a fabricar medicamentos genéricos integralmente produzidos em Portugal. No ano de 2004 foi inaugurada a unidade 4 que se destinava à produção de medicamentos sólidos e semissólidos. O ano de 2004 foi também o ano em que foi certificada em Qualidade, Ambiente e Segurança pelas normas de referência ISSO 9001:2000 e 14001:1999 e a OHSAS 18001:1999. [1]

Em 2005 esta empresa foi adquirida por uma empresa multinacional alemã. Esta aquisição implicou a instalação de um centro de competências para o desenvolvimento e produção de soluções injetáveis e iniciou um novo ciclo de investimentos locais. [1]

Em 2007 houve a inauguração da unidade 4 destinada para medicamentos antimicrobianos (nomeadamente antibióticos da classe das cefalosporinas) injetáveis. [1]

A missão desta empresa incide no esforço de valorização dos recursos humanos, orientados para a inovação, para o sentido de mudança e a atenção ao cliente. “Baseados

na nossa competência em terapia de infusão e nutrição clínica com os nossos produtos farmacêuticos e dispositivos médicos e com o comprometimento e dedicação dos nossos colaboradores, iremos gerar os recursos necessários que nos permitam ser líderes globais na terapia e tratamento de doentes críticos e crónicos, tanto em ambiente hospitalar como fora dele". [1]

Os seus valores são:

- Foco no cliente;
- Qualidade;
- Integridade;
- Colaboração;
- Criatividade;
- Paixão e compromisso.

Visão: a experiencia e o compromisso adquiridos na área do medicamento e das biotecnologias são para aspirar à obtenção de uma empresa de 10 mil milhões de euros, no ano de 2020, pela dedicação reconhecida às pessoas cuidadoras de doentes crónicos e críticos. [1]

A principal atividade desta empresa é a produção e a comercialização de medicamentos genéricos. O complexo industrial é constituído por 3 edifícios autónomos que integram 4 unidades de produção.

- Unidade 1: produção de pós para soluções injetáveis (penicilinas);
- Unidade 2: produção de soluções injetáveis de grande e pequeno volume em plástico, soluções injetáveis de pequeno volume em vidro, soluções estéreis não injetáveis e dispositivos médicos;
- Unidade 3: produção de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas) e semissólidas (pomadas, cremes e géis);
- Unidade 4: produção de pós para soluções injetáveis (cefalosporinas).

1.2. LABORATÓRIOS DE CONTROLO DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO

A indústria farmacêutica é uma área onde o controlo de qualidade determina a credibilidade e segurança dos seus produtos e serviços. É importante que qualquer empresa farmacêutica realize um controlo de qualidade rigoroso e aplique ações de melhoramento tanto ao nível da qualidade, como da segurança e da eficácia regularmente. [2]

Designa-se por controlo de qualidade um conjunto de ações (programação, coordenação e execução) que verificam e asseguram que os produtos se encontram dentro dos padrões de qualidade determinados por ensaios aprovados por sistemas regulamentares como a *european pharmacopoeia* (EF) e a *good manufacturing practices* (GMP). Através da realização destas ações de controlo de qualidade otimizam-se os processos empresariais, reduz-se o tempo dos trabalhadores e os desperdícios ao nível de matérias-primas, padronizam-se procedimentos, otimiza-se a qualidade do ambiente e dos produtos finais. Assim sendo, é mais fácil para a empresa farmacêutica garantir qualidade contínua nos seus produtos e serviços bem como custos associados acessíveis. [2]

A única forma de atuar para garantir esta qualidade e segurança de serviços é proceder à instalação de diferentes laboratórios, como por exemplo, laboratórios físico-químicos devidamente equipados com aparelhos tecnológicos e normas de funcionamento. Desta forma é possível analisar e comprovar o cumprimento dos requisitos necessários para a produção de medicamentos devidamente autorizados.

No entanto existem também as instalações de laboratórios para controlo de qualidade ao nível microbiológico e das estabilidades dos produtos farmacêuticos produzidos pela empresa.

1.2.1. Instalações e equipamentos

A entrada do laboratório de controlo de qualidade físico-químico é realizada pela secção do vestuário. Nessa secção estão as instalações sanitárias e o vestiário (dividido em duas zonas, a limpa e a suja, divididas por um banco e linha amarela).

O procedimento da entrada no laboratório inicia-se com:

- retira-se os pertences na zona suja e guardam-se nos cacifos;
- higienizam-se as mãos e os braços até aos cotovelos;
- coloca-se uma toca e um macacão descartável, ainda na zona suja;
- ao passar para a zona limpa, deve-se colocar proteções de calçado (uma de cada vez, que se colocam quando se atravessa a linha amarela no chão);
- desinfetam-se as mãos com uma solução alcoólica e entra-se no laboratório.

O laboratório está provido com equipamentos e aparelhos tecnológicos que permitem as análises de controlo de qualidade aos medicamentos, como:

- espetrofotómetro de fluorescência;
- espetrofotómetro de radiação infravermelha;
- espetrofotómetro de radiação ultra violeta;
- medidores de pH;
- centrifuga;
- polarímetros;
- equipamentos de HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) e UPLC (*Ultra Performance Liquid Chromatography*);
- contador de partículas;
- sistemas de TLC (*Thin Layer Chromatography*)
- potenciómetros;
- equipamento *milli-Q*;
- equipamentos de cromatografia líquida de alta pressão;
- equipamento de titulação *Karl-Fischer*;
- equipamento de ultra-sons;
- equipamentos de banho-maria;
- bomba de vácuo;
- equipamentos de dissolução e desagregação;
- *hottes*, entre outros.

Existem vários armários de armazenamento destinados a material de laboratório diverso, mas também para as matérias-primas primárias e secundárias e reagentes primários e secundários. Os produtos que necessitam de armazenamento diferente (como

é o caso de produtos inflamáveis, corrosivos e tóxicos, por exemplo) também estão armazenados separados dos restantes.

O laboratório está dividido por zonas consoante as análises que são realizadas. Há uma zona para análise de controlo de qualidade de formas farmacêuticas injetáveis, há uma zona para análise de controlo de qualidade de matérias-primas e há uma zona para análise de controlo de qualidade de formas farmacêuticas sólidas e semissólidas.

1.2.2. Regras de funcionamento

A principal regra de funcionamento dos laboratórios de controlo de qualidade é o registo de todas as atividades realizadas dentro do laboratório. Assim sendo, há um caderno de laboratório onde se registam a preparação de reagentes primários e secundários.

Todos os equipamentos, devido a esta regra, possuem um "*logbook*" que deve ser preenchido por qualquer analista assim que este inicia a utilização do equipamento (com as respetivas horas de início) e novamente preenchido na altura do fim.

Para além disso, todas as amostras estão acompanhadas de um plano de inspeção (conjunto de ensaios a realizar para um dado produto). Este plano de inspeção é emitido assim que a amostra é recolhida pela unidade da produção. Depois de emitido o plano de inspeção, quando o analista pega na amostra para proceder à sua verificação, imprime o método de análise respetivo ao plano de inspeção do produto. Anexa-o e esses dois documentos juntos denominam-se de boletim de análise. Todos os resultados dos ensaios realizados com a amostra são descritos nesse boletim; os ensaios são também descritos pormenorizadamente, procedimento a procedimento.

2. CONTROLO DE QUALIDADE DE FORMAS FARMACÊUTICAS INJETÁVEIS

A definição de formas farmacêuticas injetáveis é "soluções, emulsões ou suspensões estéreis preparadas por dissolução, emulsificação ou dispersão das substâncias ativas, e eventualmente de excipientes, em água para preparações injetáveis, num líquido não aquoso estéril apropriado ou numa mistura destes dois líquidos". [3]

Durante o meu estágio, as formas farmacêuticas injetáveis com que trabalhei eram exclusivamente de uso hospitalar e maioritariamente para as áreas da fluidoterapia (soros polieletrolíticos) e nutrição clínica parentérica (glucoses em diferentes concentrações).

A fluidoterapia consiste na administração intravenosa de formas farmacêuticas injetáveis de grande volume (soluções estéreis de correção de desequilíbrios de ácido-base, desequilíbrios eletrolíticos e volémia) e é uma medida essencial e muito utilizada. [4]

A nutrição clínica é uma área da nutrição que se foca no aporte equilibrado de nutrientes para os doentes com alterações metabólicas sistémicas ou doentes com alterações funcionais do trato gastrointestinal. Assegura os cuidados de saúde adequados à patologia do doente e co-morbilidades associadas. Considera-se parte fundamental no tratamento uma vez que está demonstrado que uma nutrição equilibrada contribui para a recuperação do doente. Os produtos de nutrição clínica são as preparações de nutrição entérica e parentérica. [4]

2.1. ATIVIDADES REALIZADAS

2.1.1. Pesagem

Grande parte dos processos analíticos depende, da medida da massa, sendo este o procedimento mais utilizado pelo analista no laboratório de controlo de qualidade para os ensaios realizados. As análises químicas baseiam-se na determinação exata da massa de uma amostra. O instrumento usado para medir a massa é a balança analítica, a operação é designada de pesagem e faz-se referência ao peso do objeto ou do material que é pesado.

O peso de um objeto é a força de atração devida à gravidade exercida sobre ele, nomeadamente:

$$W = m \times g$$

onde w é o peso do objeto, m é a sua massa e g é a aceleração da gravidade.

A atração devida a gravidade altera-se consoante a altitude e latitude, ou seja, o peso é variável mas a massa é constante. Vulgarmente, designa-se por "peso" o que na realidade é massa de um objeto.

A balança analítica é uma ferramenta essencial para o analista químico. Sofreu mudanças radicais com o avançar do tempo para se tornar menos dependente do operador, menos sensível ao ambiente e mais rápida na realização da operação.

O atual instrumento padrão é a balança eletrónica, que realiza uma pesagem mais conveniente: menos falhas, menos sensibilidade à vibração e leitura digital imediata. Como capacidade adicional ainda se podem ligar a impressoras para que seja obtido um registo do peso. Podem-se utilizar outras funcionalidades com estas balanças, como a realização da tara.

2.1.2. Determinação de metais pesados

O ensaio de metais pesados é um ensaio-limite utilizado para várias análises de amostras diferentes. Com este ensaio o objetivo é demonstrar que os conteúdos de impurezas metálicas, nas condições especificadas pelo ensaio, não excedem o limite de metais especificados na monografia individual em percentagem (massa) de chumbo na substância de análise. Este ensaio é um ensaio de comparação visual (amostra, solução padrão e branco). [6]

Nos resultados os limites analíticos da solução padrão com o branco, são uma ligeira coloração castanha. A eventual coloração castanha da solução amostra não é mais intensa que a da solução padrão. Se o resultado for difícil de avaliar são filtradas as soluções através de uma membrana adequada (tamanho nominal do poro 0,45 µm). A filtração deve ser feita lenta e uniformemente, aplicando uma pressão moderada no êmbolo. O resultado obtém se comparando as manchas obtidas nos filtros com as diferentes soluções. [6]

Neste ensaio são utilizadas soluções (solução de chumbo a 1ppm e reagente de tiocetamida) que são preparadas imediatamente antes da utilização, uma vez que são soluções que perdem instabilidade.

2.1.3. Contagem de partículas sub-visíveis

A contagem de partículas sub-visíveis realiza-se em preparações para uso parentérico e preparações para perfusão. As partículas que se procuram são partículas externas não dissolvidas e móveis (bolhas de ar) que contaminam as preparações. [7]

A determinação das contaminações nestas preparações realiza-se através de um ensaio de contagem de partículas sub-visíveis. O ensaio de contagem de partículas pode-se realizar de duas formas: método de interceção de luz ou por microscopia ótica. O método de interceção de luz baseia-se no bloqueio da luz que permite a contagem automática do número de partículas e a determinação do seu tamanho através de um equipamento. [7]

O equipamento a utilizar deverá ser um aparelho baseado no princípio da interceção de um raio luminoso permitindo a determinação automática do tamanho das partículas e do número destas por tamanhos.

O ensaio deverá ser efetuado em condições que evitem a contaminação por partículas, de preferência numa câmara de fluxo de ar laminar. O material de vidro e de filtração, com exceção das membranas filtrantes, devem ser lavados cuidadosamente com uma solução quente de detergente e enxaguadas abundantemente com água, para eliminar qualquer vestígio do detergente. O material deve ser lavado de alto para baixo, interior e exteriormente, com água isenta de partículas, imediatamente antes da sua utilização. Ao realizar o ensaio, é necessário ter cuidado para não introduzir bolhas de ar na amostra, principalmente em caso de transferência de recipientes.

2.1.4. Determinação de absorção de compost no ultravioleta e no visível através de espetrofotometria

A região ultravioleta e visível do espectro eletromagnético é o conjunto de radiações associadas à absorção na banda de 200 a 800 nm. É nesta gama que se realiza o ensaio de espectrofotometria no ultravioleta e no visível.

A absorvância (A) é definida como sendo o logaritmo decimal do inverso da transmitância (T),

$$A = log_{10}\left(\frac{1}{T}\right) = log_{10}\left(\frac{I_0}{I}\right)$$

onde T simboliza a transmitância (que pode ser obtida por I/I_0), I_0 a intensidade da radiação incidente e I a intensidade da radiação transmitida.

Na ausência de outros fatores físico-químicos, a absorvância (A) é proporcional. *c* representa a concentração molar da espécie em solução ($mol.m^{-3}$, no SI), *l* a distância percorrida pela radiação através da solução (m, no SI) e ε o *coeficiente de absorção molar* da espécie em estudo ($m^2\ mol^{-1}$, no SI), à espessura (b, em centímetros) da camada atravessada e à concentração (c, expressa em moles por litro) da substância dissolvida, de acordo com a seguinte equação:

$$A = \varepsilon \times c \times l,$$

Esta equação representa a lei de Lambert-Beer.

A absorvância deve ser determinada no comprimento de onda indicado no método analítico da substância (a não ser que no método diga outra coisa), na espessura de um centímetro, a uma temperatura entre os 19 e os 21°C. Se no método não referir nada, as determinações são realizadas comparativamente ao mesmo solvente/mistura de solventes.

Os espectrofotómetros utilizados para o estudo das regiões ultravioleta e visível do espectro são constituídos por um sistema ótico que fornece luz monocromática na região de 200 a 800 nm e por um dispositivo que mede a absorvância.

No interior do espectrofotómetro, são colocadas duas células: uma com solução que serve de base de comparação ("branco") que normalmente é o solvente da amostra e a outra com a solução da amostra. O manuseamento das células deve ser feito pelas faces translúcidas.

O enquadramento deste ensaio nas análises realizadas acontece na medida em que é necessário detetar se a absorvância de determinados compostos está dentro dos intervalos determinados pelas normas GMP pelas quais se guia cada método de análise de amostragem diferente.

2.1.5. Medição de pH

A escala de pH determina o grau de acidez/alcalinidade de uma solução e vai de 1 a 14 (sendo o 1 o máximo de acidez e o 14 o máximo de basicidade). O pH é um número que convencionalmente representa a concentração dos protões H^+ numa solução aquosa. A determinação do pH de uma solução é feita por comparação a uma solução de referência, seguindo a equação:

$$pH = pH_s - \frac{E - E_s}{k}$$

onde E representa a tensão, expressa em volts, da célula contendo a solução problema; Es, a tensão, expressa em volts, da célula contendo a solução de referência de pH conhecido (pHs); e k a variação da tensão por variação de uma unidade de pH, expressa em volts e calculada pela equação de Nernst. [7] [8]

O pH é uma medida essencial a ser determinada em qualquer laboratório de controlo de qualidade. O grau de acidez/alcalinidade é um fator importante na estabilidade e segurança dos medicamentos. O ensaio da medição de pH enquadra-se desta forma.

2.1.6. Identificação de iões e grupos funcionais

Este ensaio é um ensaio de identificação de muitos iões e grupos funcionais. Vou focar-me nos que realizei com maior frequência. A identificação dos diferentes iões e grupos funcionais é essencial no controlo de qualidade de medicamentos. Por vezes as análises até descrevem necessidade de identificar e quantificar determinado composto. Estes compostos têm parametros especificados pelas GMP que devem ser cumpridos para se obter a maior qualidade e segurança dos produtos.

<u>Sódio e sais de sódio</u>

A identificação de sódio e sais de sódio pode ser realizada de duas formas. Nas duas formas o resultado obtido é de interpretação visual. A primeira forma consiste em misturar 2 ml de amostra com 2 ml de carbonato de potássio uma concentração de 150g/L e aquecer na placa de aquecimento até ao ponto de ebulição. A solução deve permanecer sem alterações. Adiciona-se 4 ml de pyroantimonato de potássio até ao ponto de ebulição e coloca-se em banho de gelo. Visualiza-se, com arrefecimento, a formação de um precipitado branco.

A segunda forma é adicionar a 5 ml de amostra, 1,5 ml de metoxifenilacético e colocar 30 minutos em banho de gelo. Forma-se um precipitado branco com flóculos. Seguidamente aguarda-se 5 minutos sob temperatura controlada (20ºC), o precipitado mantém-se. Adiciona-se 1 ml de amónia diluída e o precipitado dissolve-se completamente. Adiciona-se 1 ml de solução de carbonato de amónia e não se verificam alterações.

Potássio e sais de potássio

A identificação de potássio e sais de potássio é um ensaio de interpretação visual que pode ser realizado através de dois métodos. Um método consiste em misturar 2 ml de amostra com 1 ml de solução de carbonato de sódio com uma concentração de 106g/L. Levar a solução ao ponto de ebulição na placa de aquecimento. Não há qualquer alteração. Sem arrefecimento, adiciona-se 0,05 ml de solução de sulfureto de sódio à solução aquecida, coloca-se a arrefecer em banho de gelo e adiciona-se 2 ml de solução ácido tartárico com concentração de 150g/L. Forma-se um precipitado branco cristalino.

O segundo método consiste em adicionar a 1 ml da amostra, 1 ml de ácido acético diluído e 1 ml de solução de sódio cobalnitrito. Verifica-se a formação de um precipitado amarelo-alaranjado.

Cloretos

A identificação dos cloretos é um ensaio de interpretação visual que pode ser realizado através de dois métodos. O primeiro método consiste em misturar 2 ml de amostra com algumas gotas de ácido nítrico diluído e 0,4 ml de solução de nitrato de prata. Forma-se um precipitado branco. Centrifugam-se as amostras durante 2 minutos a 2000 rpm. O precipitado é lavado com água. Adicionam-se 2 ml de água e 1,5 ml de solução de amónia. O precipitado dissolve-se com agitação manual.

O segundo método exige a preparação de uma solução extemporânea de difenilcarbazida. Consiste em adicionar a 2 ml de amostra 0,2g de dicromato de potássio e 1 ml de ácido sulfúrico. Coloca-se uma tira de papel de filtro impregnado em solução de difenilcarbazida e o papel ganha coloração violeta pelos fumos da reação.

Magnésio

Este ensaio é de interpretação visual e é feito pela adição de 1 ml de amónia diluída a 2 ml de amostra. Forma-se um precipitado branco. Adiciona-se 1 ml de cloreto de amónia. O precipitado dissolve-se. Adiciona-se 1 ml de solução hidrogeno fosfato dissódico. O precipitado branco forma-se novamente.

Cálcio e sais de cálcio

Este ensaio é de interpretação visual. Mistura-se 0,2 ml de amostra, 0,5 ml de solução glyoxal-hydroxianil em etanol a 98% e 0,2 ml de solução de carbonato de sódio. Mistura-se com 1-2 ml de clorofórmio e 1-2 ml de água. O clorofórmio forma aglomerado de coloração vermelha.

Acetatos

Este ensaio é de interpretação visual. Mistura-se 3 ml de amostra com 0,25 ml de solução de nitrato de lantânio a 50g/L e 0,1 ml de iodine a 0,05 mol/L. Adiciona-se 0,05 ml de amónia diluída. Aquece-se a solução na placa de aquecimento. Aguarda-se alguns minutos e forma-se um precipitado azul.

2.1.7. Identificação da glucose

Este ensaio é um ensaio de interpretação visual (reação corada). Para confirmar a presença de glicose adicionava-se a 3 ml de amostra, 7 ml de água *mili-Q*. Misturava-se a solução e adicionava-se 1,5 ml de solução cupritartárica A e 1,5 ml de solução cupritartárica Aquecia-se a solução. Forma-se um precipitado vermelho.

2.1.8. Nitratos

Este ensaio é realizado por vários analistas diariamente e o analista responsável pela análise de todas as águas da empresa tem de o realizar todos os dias. Este ensaio consiste em colocar 5 ml de amostra a arrefecer em banho de gelo. Adicionar 0,4 ml de solução de cloreto de potássio a 100g/L, 0,1 ml de solução difenilamina e 5 ml de ácido sulfúrico isento de nitrogénio. Aquecer durante 15 minutos em banho a 50ºC. No fim, a coloração azul apresentada não pode ser mais intensa que a do padrão.

O enquandramento deste ensaio relaciona-se com o facto de não se conhecer as consequências de um consumo não controlado de nitratos. Assim sendo, há um valor especificado, para os nitratos, por cada método de análise para os produtos analisados no laboratório e esse valor tem de ser cumprido. Caso contrário os produtos são considerados não conformes e não são comercializados.

CONCLUSÃO

Na indústria farmacêutica, o registo efetuado durante e após as técnicas desenvolvidas, são essenciais para a avaliação dos resultados e para a comprovação da sua execução em conformidade quando existem auditorias. Todos os ensaios são realizados consoante procedimentos mencionados nas *guidelines* e diretrizes seguidas pela empresa.

Este estágio foi importante para perceber o trabalho numa empresa farmacêutica bem como o papel desempenhado pelo profissional de saúde. As empresas farmacêuticas estão em primeiro lugar a suprir as necessidades de novas terapêuticas para as patologias crónicas e sem tratamento (atualmente). São a primeira defesa nesse nível de atuação. Esse é um papel importante e essencial no século XXI, cujas doenças fatais são oncológicas e a maioria delas possui taxa de mortalidade elevadíssima. Assim sendo, é importante dar o devido valor ao papel desempenhado tanto pelas empresas farmacêuticas como pelos funcionários que lhes dão vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Manual de acolhimento; Labesfal, Laboratórios Almiro, SA; 30 de abril 2015;

[2] Importance, T. H. E., Quality, O. F., In, C., & Pharmaceutical, T. H. E. (2014). A IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DE QUALIDADE NA, *20*, 97–103;

[3] INFARMED, Farmacopeia Portuguesa IX edição, 2008;

[4] http://www.fresenius-kabi.pt/3987.html;

[5] Mendham, J., Denney, RC., Barnes, JD. e Thomas, MJK., Vogel – Análise Química Quantitativa (6.ª edição). Rio de Janeiro: LTC Editora, 2002;

[6] Procedimento técnico em vigor para os metais pesados;

[7] INFARMED, Farmacopeia Portuguesa VIII, 2005;

[8] Willard, H., Merritt, L. e Dean, J., Análise Instrumental (2.ª edição). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1979;

CAPÍTULO 2 – FARMÁCIA COMUNITÁRIA

LISTA DE ABREVIATURAS/SIGLAS

ANF – Associação Nacional das Farmácias

CNP – Código Nacional de Produto

DCI – Designação Internacional Comum;

DSM – Dispensação Semanal de Medicação

FP – Farmacopeia Portuguesa

FEFO – *First Expired, First Out*

FGP – Formulário Galénico Português

HDL – lipoproteína de elevada densidade;

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

LDL – lipoproteína de baixa densidade;

MNSRM – Medicamentos Não sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OF – Ordem dos Farmacêuticos

PA – Pressão Arterial

PV – Prazo de Validade

PVF – Preço de Venda à Farmácia

PVP – Preço de Venda ao Público

PIC – Preço Impresso na Cartonagem

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SFH – Serviços Farmacêuticos Hospitalares

TF – Técnico de Farmácia

INTRODUÇÃO

Este relatório de estágio foi realizado no âmbito do plano curricular do 4º ano/2º semestre do curso de Farmácia - 1º Ciclo da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico da Guarda.

O estágio decorreu na farmácia Senos em Ílhavo com uma duração de nove semanas (trezentas e cinquenta e cinco horas) iniciando-se no dia 2 de maio de 2017 e terminando a 7 de julho do mesmo ano. A orientação deste estágio foi garantida pelo docente Márcio Rodrigues. No local de estágio a supervisão foi responsabilidade da Dra. Ana Senos, diretora técnica da farmácia Senos.

O plano do estágio é composto por objetivos concretos, como são exemplos:

- executar de forma autónoma as funções relacionadas com o aprovisionamento, armazenamento e gestão de *stocks* dos medicamentos de saúde disponíveis na farmácia;
- conhecer os fundamentos e as técnicas de medição dos diferentes parâmetros bioquímicos e fisiológicos determinados;
- conhecer as funções dos profissionais de farmácia na distribuição domiciliária de medicamentos;
- conhecer e realizar todas as atividades dos diferentes programas de acompanhamento de utentes que estejam em curso na farmácia comunitária;
- conhecer os aspetos legais, éticos e farmacêuticos relativos à preparação de um medicamento no laboratório na farmácia comunitária;
- a interpretação das prescrições médicas e o conhecimento dos aspetos legais e éticos da dispensa de medicamentos.

As atividades planificadas para o estágio conferem ao estudante o desenvolvimento de capacidades em diversas áreas: autonomia na receção, conferência e elaboração de encomendas; o armazenamento de medicamentos e outros produtos (por ex. dispositivos médicos); a construção de fichas técnicas de entrada de matérias-primas; a participação nos processos de registo desde a entrada até à dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes; a interpretação da receita médica e informação ao doente.

É da responsabilidade o técnico de farmácia (TF) desenvolver “atividades no circuito do medicamento, tais como análises e ensaios farmacológicos, interpretação da prescrição terapêutica e das fórmulas farmacêuticas, sua separação, identificação e

distribuição, controlo da conservação, distribuição e *stocks* de medicamentos e outros produtos, informação e aconselhamento sobre o uso dos medicamentos" [1]. Assim sendo, faz parte do papel do TF ser um profissional de saúde competente, ativo e responsável.

A licenciatura em Farmácia é um curso essencialmente técnico cujas áreas de interesse mais desenvolvidas dizem respeito ao medicamento e ao utente. A realização de estágios é essencial para a formação de um estudante porque lhe permite uma aprendizagem direta, bem como a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo dos anos – incorporando-se na equipa de saúde e no contacto direto com o utente.

1. CARACTERIZAÇÃO DA FARMÁCIA SENOS

A Farmácia Senos localiza-se em Ílhavo, Aveiro e situa-se no centro da cidade. Para além das atividades inerentes a uma farmácia tais como a dispensa e aconselhamento de medicamentos e produtos de saúde, presta um amplo conjunto de serviços farmacêuticos à comunidade:

- Medição de parâmetros bioquímicos: pressão arterial (PA), glicémia, triglicerídeos e colesterol;
- Dispensação Semanal de Medicação (DSM);
- Consultas de nutrição;
- Consultas de dermocosmética;

Para além destes serviços, participam nas feiras de saúde que se realizam no município, fazendo medição de PA e glicémia, alertando e aconselhando a comunidade para os cuidados com a saúde devidos num ambiente menos invasivo para o utente.

1.1. CARACTERIZAÇÃO DO ESPAÇO

A Farmácia Senos é uma estrutura com uma área de atendimento ampla, possui duas portas automáticas para a entrada e saída de utentes. Uma das entradas possui rampa de acesso mais fácil às instalações. Para a receção das encomendas dos armazenistas e entrada dos funcionários existe uma porta lateral.

A área de atendimento dos utentes possui 4 balcões para atendimento e um pequeno gabinete onde, normalmente, se realizam os rastreios a que a farmácia adere e as consultas quinzenais de nutrição.

O *backoffice* da farmácia é constituído por um pequeno gabinete destinado a medições de parâmetros bioquímicos, pelo armazém e pelo laboratório onde se realizam os medicamentos manipulados e a DSM. O armazém está dividido por zonas:

- Soros e produtos de desinfeção, colutórios, produtos oftálmicos, otológicos e de aplicação nasal;
- Armazém de excedentes;

- Produtos de uso externo – soluções de lavagem, cremes, pomadas, loções corporais;
- Frigorífico: armazena os produtos que devem estar entre os 2ºC e os 8ºC;
- Robô (*Rowa Smart System*®): dispositivo automático onde se armazenam os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e muitos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM);
- Estante: destinada aos produtos reservados ou encomendados pelos utentes.

1.2. RECURSOS HUMANOS

A equipa de trabalho da Farmácia Senos é composta por cinco farmacêuticos e dois TF. Existe uma nutricionista para as consultas de nutrição quinzenalmente na farmácia a disponibilizar os seus serviços.

Há um plano de distribuição de tarefas de responsabilidade entre os funcionários da farmácia. As tarefas que são atribuídas aos diferentes profissionais são:

- Controlo de prazos de validade;
- Gestão de medicamentos psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas;
- Realização de medicamentos manipulados e receção de matérias-primas;
- Controlo da humidade e temperatura do laboratório, do armazém e do frigorífico;
- Realização da DSM para os utentes.

Apesar da distribuição de tarefas, os profissionais trabalham com base num sistema de cooperação e comunicação para garantir a máxima segurança e eficácia no seu trabalho. Com base nisto e na importância que atribuem à formação individual e coletiva continua, conseguem assegurar um melhor serviço e acompanhamento ao utente.

1.3. HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO

O horário de funcionamento da farmácia é das 9h às 19h de segunda-feira à sexta-feira, encerrando das 13h às 14h para almoço (excetuando-se dias de serviço). Ao fim-de-semana encontram-se abertos no sábado das 9h às 13h e fechados aos domingos (excetuando-se dias de serviço).

1.4. SISTEMA INFORMÁTICO

O sistema informático é uma ferramenta essencial no funcionamento de uma farmácia comunitária. É uma ferramenta que ajuda e promove uma gestão eficaz e funcional do circuito do medicamento, proporciona respostas mais rápidas, eficientes e seguras no atendimento e aconselhamento dos utentes e reduz significativamente os erros de origem humana.

Na farmácia Senos utiliza-se o Sifarma 2000® - desenvolvido pela Associação Nacional de Farmácias (ANF) com o objetivo de facilitar as relações interpessoais dos fornecedores e delegados de informação médica com a farmácia. Através deste sistema informático é possível:

- Realização e receção de encomendas;
- Gestão de devoluções;
- Controlo de prazos de validade (PV);
- Atendimento aos utentes e aconselhamento farmacoterapêutico;
- Controlo da faturação da farmácia.

Cada profissional possui as suas credenciais de acesso, o que garante uma maior segurança para o utente como para a farmácia.

2. MEDICAMENTOS E OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE

A farmácia comunitária é muito mais do que apenas um local de dispensa de medicamentos, quer MSRM quer MNSRM. Nos dias de hoje, na farmácia existem uma panóplia de produtos de saúde de diferentes áreas disponíveis para compra e principalmente para aconselhamento terapêutico com a finalidade de auxiliar o utente a melhorar a sua saúde, para alcançar um estado de saúde completo a todos os níveis possíveis.

No entanto, sendo o principal foco da farmácia a dispensa de medicamentos, um medicamento é definido como "toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas" como está descrito no estatuto do medicamento [2].

2.1. APROVISIONAMENTO E GESTÃO DE *STOCKS*

O aprovisionamento e gestão de *stocks* é uma etapa do circuito do medicamento fundamental para o funcionamento correto e eficaz da farmácia. Assim sendo, na farmácia Senos, as encomendas são realizadas diariamente através do Sifarma 2000®, dos *gadgets* dos armazenistas, do telefone e dos delegados de informação médica dos laboratórios com quem a farmácia mantinha parcerias benéficas.

As encomendas diárias são geradas diariamente através do Sifarma 2000® uma vez que utilizam os *stocks* mínimos como referência, isto é, cada vez que o *stock* mínimo de qualquer produto é atingido ele automaticamente cai na encomenda diária do armazenista preferencial (os produtos possuem armazenistas preferenciais diferentes).

As encomendas realizadas através dos *gadgets* ou do telefone são justificadas por necessidades pontuais que surgem dos atendimentos ao longo do dia. Por fim, as encomendas que a responsável de compras da farmácia faz aos delegados de informação

médica são uma forma da farmácia obter margens maiores e mais promissoras à farmácia ou muitas vezes também se justificam devido às campanhas que os delegados conseguem aplicar à farmácia.

Os armazenistas preferenciais da farmácia Senos são a Cooprofar Farmácia (Cooperativa de proprietários de Farmácia) e a Alliance Healthcare – Portugal. As empresas farmacêuticas com parcerias com a farmácia são a Aurovitas (Aurobindo, Generis), a Teva, a Farmoz, a Sandoz e a KRKA.

2.2. RECEÇÃO DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS DE SAÚDE

Após a realização das encomendas, os medicamentos e respetivos produtos de saúde chegam à farmácia para se prosseguir à sua receção. Chegam em contentores que vêm devidamente identificados com um código atribuído pelo armazém e trazem a fatura da encomenda. Este código atribuído aos contentores permite garantir a segurança das encomendas perante a farmácia e os armazenistas uma vez que facilita a rastreabilidade de erros na encomenda se eles existirem.

A receção das encomendas faz-se informaticamente através do Sifarma 2000®, do módulo da "Receção de Encomendas". Seleciona-se a encomenda a rececionar, digita-se o número da encomenda e o valor total faturado e procede-se à leitura ótica dos códigos de barras dos produtos. Confere-se as Designações Internacionais Comuns (DCI), dosagem, o número de unidades das embalagens, os PV, os preços impressos na cartonagem (PIC) confrontando com os preços de venda ao público (PVP), alterando-se quando há necessidade, os PV e os preços de venda à farmácia (PVF). Para além destes procedimentos, também se confere o número de produtos e unidades rececionadas com os que estão faturados e a sua respetiva margem.

Todos os medicamentos que são termolábeis (no exterior dos contentores estão identificados) são imediatamente armazenados no frigorífico e posteriormente confere-se o PVP, o PV e o PVF na finalização da receção da encomenda.

Os medicamentos psicotrópicos, estupefacientes e as benzodiazepinas são acompanhados para além da fatura de um documento de requisição numerado e duplicado (posteriormente é carimbado e assinado pelo farmacêutico responsável juntamente com

o número de inscrição na Ordem dos Farmacêuticos (OF), para devolver um exemplar ao armazenista e o outro fica armazenado na farmácia por um período de três anos).

No final da receção das encomendas, depois de todos os procedimentos de conferência e verificação, procede-se à impressão das etiquetas dos MNSRM e outros produtos de saúde.

Quando a uma encomenda estão associadas reservas de produtos que foram encomendados, mas por algum motivo não foram rececionados, aparece um alerta para confirmar a nova encomenda dos mesmos que é necessário verificar. Quando a reserva foi rececionada aparece o alerta respetivo à receção, que é necessário verificar com o nome do medicamento e respetivo código nacional de produto (CNP). Depois da verificação, armazena-se a reserva no respetivo local.

As encomendas realizadas por *gadjet* ou telefone devem ser sempre seguidas de uma encomenda manual "fictícia" feita pelo operador que realizou a encomenda, de maneira a facilitar o processo de receção das mesmas. Assim sendo, quando são encomendas por *gadjet* ou telefone devem-se procurar no módulo "Receção de encomendas" uma encomenda isolada que contenha os medicamentos/produtos de saúde que estão faturados e proceder-se à receção da encomenda.

2.2.1. Devoluções e regularizações

Uma devolução de um medicamento ou produto de saúde realiza-se quando esse produto vem com alguma não conformidade que impossibilita a sua comercialização: embalagem incompleta ou danificada, produto alterado ou danificado, produtos fora do prazo de validade, produtos faturados sem serem rececionados, erro no pedido de encomenda ou mesmo devoluções por pedidos de recolha através de circulares do INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.).

As devoluções realizam-se através do Sifarma 2000® no menu da "Gestão de devoluções". Cria-se uma nova devolução, seleciona-se o fornecedor a quem se pretende devolver o produto, insere-se o produto e o número de embalagens do mesmo, descreve-se o motivo da devolução e o número da fatura em que foi recebido. Após a criação da devolução, imprime-se a nota de devolução em triplicado, carimba-se e assina-se e

espera-se que a próxima encomenda do armazenista chegue para o estafeta assinar o triplicado e recolher a devolução. Esse triplicado é armazenado no arquivo da farmácia. Quando se recebe a nota de crédito do fornecedor relativa à devolução e procede-se à regularização da devolução.

2.3. ARMAZENAMENTO

O armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde deve seguir determinadas regras e normas relativamente à luz, temperatura (abaixo dos 25ºC) e humidade (abaixo dos 60%) estabelecidas na Farmacopeia Portuguesa (FP). Para auxiliar a farmácia a assegurar estas condições devem ser instalados termohigrómetros que registam a temperatura e a humidade [3].

Como referido anteriormente, na farmácia Senos existe um robot: o *Rowa Smart System*® que apoia o armazenamento e a dispensa dos medicamentos e produtos de saúde. Este robot confere vantagens à farmácia tais como: rentabilidade de espaço, arrumação automática, controlo eficaz de *stocks* e PV, rapidez na dispensa de medicamentos e evita a ocorrência de erros na dispensa de medicamentos na receita médica [4].

O armazenamento dos MSRM e dos MNSRM no *Rowa Smart System*® é feito pela leitura do código de barras do medicamento (ou colocação manual do CNP), alteração do PV se necessário, colocação da embalagem no tapete rolante, o sistema faz uma leitura ultrassom da embalagem e puxa o tapete para prosseguir para a arrumação da embalagem.

Os restantes medicamentos e produtos de saúde são armazenados por ordem alfabética da sua designação e também tendo em conta o PV seguindo o princípio *First Expired, First Out* (FEFO). Caso tenham PV mais curto ficam à frente para serem os primeiros a ser dispensados enquanto se tiverem PV mais longo colocam-se por trás dos que já estavam para os primeiros que se rececionaram serem os primeiros a sair.

2.3.1. Controlo de prazos de validade

O PV é o período durante o qual a empresa responsável pelo fabrico daquele medicamento assegura a estabilidade do mesmo (estabilidade físico-química, galénica,

tecnológica, toxicológica e microbiológica). Assim sendo, todos os meses há um profissional da farmácia Senos responsável por fazer o controlo dos PV de todo o *stock* de produtos da farmácia.

Emite-se uma lista dos produtos que se encontram com PV a expirar através do Sifarma 2000® e ordena-se retirada desses produtos para manutenção do *stock* no *Rowa Smart System*® de todos os produtos com PV inferior a seis meses. Faz-se devolução de todos os produtos com PV a expirar dentro de três meses.

2.4. DISPENSA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS DE SAÚDE

Segundo o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas da OF, a dispensa de medicamentos é o processo em que o farmacêutico após avaliação da medicação, cede medicamentos ou produtos de saúde aos utentes. Esta dispensa é realizada mediante uma prescrição médica, um regime de automedicação ou uma indicação farmacêutica (aconselhamento farmacoterapêutico) sendo cedida toda a informação necessária para o uso correto dos medicamentos [5].

A dispensa de medicamentos pode ser de dois tipos: de MSRM e de MNSRM.

2.4.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Segundo o estatuto do medicamento, a receita médica é um documento através do qual um médico, médico dentista ou odontologista prescreve um ou mais medicamentos [2]. Os MSRM encontram-se nas seguintes situações [2]:

- 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;
- contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- se destinem a ser administrados por via parentérica.

Segundo a portaria nº224/2015 de 27 de julho, "a prescrição de medicamentos, incluindo medicamentos manipulados e medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, tem de ser efetuada por meios eletrónicos, através da utilização de soluções ou equipamentos informáticos, independentemente do seu local de prescrição" [6].

Assim sendo existem duas formas de prescrição médica eletrónica [7]:

1. Receita eletrónica desmaterializada ou Receita sem papel – a prescrição é acessível e interpretável por equipamentos eletrónicos, isto é, no momento da prescrição, os *softwares* têm de validar e registar a receita dos medicamentos no sistema central de prescrições;
2. Receita eletrónica materializada – a receita é impressa resultante da prescrição efetuada por meios eletrónicos. Pode ser de três tipos:
    i. Receita médica renovável – prescrição de medicamentos destinados a patologias crónicas e/ou tratamentos prolongados. As receitas deste tipo têm três vias e uma validade de seis meses após a data de prescrição.
    ii. Receita médica não renovável – destina-se a tratamentos curtos e tem uma validade de 30 dias.
    iii. Receita médica especial – prescrição de medicamentos que se encontram em situações categorizadas:
        1. contenham, em dose sujeita a receita médica, um medicamento classificado como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável;
        2. em caso de utilização anormal, constituam riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizados para fins ilegais;
        3. contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior.

No entanto nalgumas situações excecionais é possível recorrer à prescrição receitas manuais, existindo quatro exceções legais à prescrição eletrónica [7]:

- falência do sistema informático;
- inadaptação fundamentada do médico prescritor, previamente confirmada;
- prescrição ao domicílio;

- outras situações até um máximo de 40 receitas por mês.

De acordo com a sua tipologia, em cada receita médica podem ser prescritos diferente número de embalagens [8]:

- ❖ No caso das receitas médicas eletrónicas materializadas ou manuais, até 4 medicamentos ou produtos de saúde distintos, não podendo o número total de embalagens prescritas ultrapassar as 2 por medicamento ou produto de saúde, num total de 4 embalagens por receita médica;
- ❖ Nas receitas médicas eletrónicas desmaterializadas, cada linha de prescrição deve conter apenas um medicamento ou produto de saúde até ao máximo de 2 embalagens, no caso de tratamentos de curta ou média duração, ou 6 embalagens, caso se trate de um medicamento destinado a um tratamento prolongado;
- ❖ No caso de os medicamentos prescritos se apresentarem na forma de embalagem unitária, podem ser prescritas até 4 embalagens do medicamento em questão por receita médica manual ou eletrónica materializada, ou por linha de prescrição no caso da receita médica eletrónica desmaterializada.

Pode ainda estar descrito na receita, por opção médica que o medicamento a ser fornecido tem de ser estritamente do laboratório que está inscrito na receita, neste caso, surge na receita, por baixo da identificação do medicamento "Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - Continuidade de tratamento superior a 28 dias", contudo, caso o utente assim entenda, o profissional de farmácia pode dispensar um medicamento de outro laboratório, caso este seja mais barato que o disposto na receita. Para além desta exceção existe ainda a "Exceção b) do n.º 3 do art. 6.º - Reação adversa prévia" e a "Exceção a) do art. 6º - Margem Terapêutica Estreita".

Na dispensa de medicamentos de uma receita médica há elementos que se devem verificar:

- número da receita com 13 dígitos;
- identificação do prescritor;
- local da prescrição;
- dados do utente (nome e regime de comparticipação);
- identificação do medicamento pela denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e quando aplicável (código nacional para a prescrição eletrónica de medicamentos);

- posologia e duração do tratamento;
- comparticipação especial (se aplicável, com a devida portaria);
- número de embalagens;
- data da emissão da prescrição;
- assinatura do prescritor.

A receita pode ser recusada no caso se estar rasurada ou não estar devidamente autenticada pelo médico prescritor.

O profissional deve saber interpretar a receita médica no momento em que a recebe, de forma a conseguir esclarecer as dúvidas do utente quando elas existam. No momento da dispensa o profissional da farmácia deve ter em atenção os efeitos adversos, as contraindicações, as interações medicamentosas e as precauções que o utente deve ter ao tomar os medicamentos prescritos.

Para um eficaz atendimento ao utente é necessário que o profissional de farmácia estabeleça um diálogo com o utente de modo a adquirir as informações essenciais para realizar o melhor aconselhamento farmacêutico. O aconselhamento é uma competência extremamente importante em qualquer atendimento, mas tem maior relevância quando se trata de uma terapêutica inicial.

3.8.2. Dispensa de Medicamento Sujeitos a Receita Médica Especial

Como referido anteriormente os MSRM especial são os medicamentos contendo substâncias psicotrópicas e estupefacientes. Esta medicação está associada a atos ilícitos como o tráfico e o consumo de drogas, o que justifica, uma regulamentação para o uso desta classe de medicamentos com finalidade terapêutica. No entanto, são medicamentos que facilmente criam habituação física e psíquica nos doentes e a sua utilização faz-se com uma supervisão médica habitual. Por este mesmo motivo, nas farmácias comunitárias o circuito destes medicamentos é bem mais restrito e rigoroso comparativamente aos outros, desde a receção à dispensa.

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. A prescrição eletrónica materializada deve identificar que é do tipo RE – prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo enquanto a linha da prescrição desmaterializada deve identificar que é do tipo LE – linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo [7]. No momento da dispensa, realiza-

se uma recolha de dados relativamente ao prescritor (nome, morada, número da ordem dos médicos, data e assinatura) e relativamente ao utente (nome, morada, número e data do cartão de cidadão) e, no caso do adquirente da medicação não ser a mesma pessoa que o utente a quem foi prescrito o medicamento recolhe-se os seus dados (nome, idade, morada, número e data do cartão de cidadão).

No fim da dispensa, fotocopia-se a receita para se armazenar no arquivo da farmácia como comprovativo da saída das substâncias, bem como um talão de psicotrópicos emitido informaticamente pelo sistema informático quando há saída deste tipo de medicamentos.

A legislação diz que as farmácias comunitárias devem enviar mensalmente ao INFARMED o registo das entradas e saídas dos psicotrópicos e anualmente uma relação da quantidade de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos em *stock* na farmácia e da quantidade dispensada. Estas listagens são impressas com cópias para se armazenarem em arquivo na farmácia pelo período mínimo de três anos.

3.8.3. Dispensa de medicamentos manipulados

Segundo o decreto-lei nº95/2004, 22 de abril que regula a prescrição e preparação de medicamentos manipulados um medicamento manipulado é "qualquer fórmula magistral ou preparado oficinal preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico". No mesmo seguimentos, "fórmula magistral é um medicamento preparado em farmácia comunitária ou nos serviços farmacêuticos hospitalares (SFH) segundo receita médica que especifica a quem o medicamento se destina" e "preparado oficinal é qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma FP ou Formulário Galénico Português (FGP) numa farmácia comunitária ou nos SFH, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço" [9].

As indústrias farmacêuticas trabalham cada vez mais na satisfação das necessidades que ainda existem em algumas áreas da saúde, nomeadamente na pediatria, geriatria, dermatologia, gastroenterologia e oncologia, para as quais os medicamentos e as dosagens dos mesmos muitas vezes não são os mais adequados. De forma a preencher essas lacunas e satisfazer as necessidades em falta aos utentes, recorre-se aos medicamentos manipulados.

Para a realização de medicamentos manipulados existem ferramentas especializadas para auxílio, como a FP e o FGP que quando utilizados em conjunto com as informações descritas no Manual de Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados (aprovado pela portaria n.º 594/2004 de 2 de junho) consegue-se obter medicamentos manipulados padronizados, seguros, eficazes e com garantia de qualidade à escala nacional [10].

Quando se prepara um medicamento manipulado é necessário preencher a ficha de preparação de manipulado, onde se coloca o nome do medicamento manipulado, a data da preparação, o lote associado, as matérias-primas a utilizar (quantidade pesada, o lote e a origem). As informações relativas à conservação do medicamento manipulado, o material utilizado na preparação, o nome do médico prescritor, o nome e a morada do utente, os ensaios realizados e a fórmula de cálculo do PVP também se colocam na ficha de preparação do medicamento manipulado.

O PVP dos medicamentos manipulados é calculado através da soma dos preços de cada constituinte (matérias-primas e material de embalagem), os honorários de manipulação e a taxa de IVA correspondente.

No fim da preparação, deve-se acondicionar o medicamento manipulado numa embalagem que satisfaça as condições de acondicionamento do mesmo e preenche-se um rótulo de onde constam: o nome do medicamento manipulado, o nome do utente, o nome do prescritor, o preço, a data da preparação, o prazo de utilização e a posologia.

No fim devem ser atualizadas as fichas das matérias-primas com as quantidades utilizadas de cada uma nas preparações dos medicamentos manipulados.

Em termos de dispensa destes medicamentos, é necessário conhecer os medicamentos manipulados comparticipados pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS) e o despacho nº18694/2010 de 18 de novembro, que estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a lista dos mesmos [11].

3.8.4. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica

Os MNSRM são os que não preenchem as condições que levam à necessidade de prescrição médica. Estes medicamentos podem ser usados em em automedicação que se

refer à "utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica 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", no entanto, é necessário ter a noção de que podem existir potenciais riscos inerentes à sua utilização.

Por norma, os MNSRM destinam-se ao alívio de sintomas de dor ligeira, estados febris moderados, tosse, sintomas gripais, fadiga, perturbações intestinais, queimaduras ligeiras, irritações cutâneas, entre outras situações passíveis de automedicação. Todas estas patologias que podem ser tratáveis através destes medicamentos são justificativas uma vez que diminuem a perda de tempo nos hospitais, reduzem o custo dos tratamentos e confere um alivio rápido de sintomas passageiros aos utentes. No entanto, para além destas vantagens existem desvantagens como é o caso de mascarar-se sintomas de uma patologia mais grave e o uso abusivo ou inapropriado deste tipo de medicamentos.

É da responsabilidade dos profissionais de farmácia avaliarem cada situação de forma a interpretarem corretamente os sintomas de cada utente e realizarem o melhor aconselhamento possível, o que inclui em algumas situações o reencaminhamento para um médico. Em cada dispensa de um MNSRM devemos informar o utente da ação daquele medicamento, da sua posologia, duração de tratamento e respetivos efeitos adversos mais frequentes. Devemos também salientar as medidas não farmacológicas utilizadas para promover a cura mais rápida do utente em cada situação.

3.8.5. Dispensa de produtos fitoterápicos

A fitoterapia é uma ciência antiga bastante atual que se baseia na utilização de plantas para prevenir, diminuir ou curar um estado patológico. Com os anos têm-se vindo a intensificar o consumo deste tipo de produtos, muitas vezes por se ter a ideia pré-concebida de que são naturais e não possuem efeitos secundários. Estes produtos são frequentemente utilizados para patologias como: alterações do sono, nervosismo, controlo do peso, circulação sanguínea, infeções urinárias, entre muitas outras.

Na farmácia Senos existe a gama da Arkocápsulas® para o tratamento de algumas destas patologias e que tinha inclusive muitos utentes fidelizados aos produtos fitoterápicos.

3.8.6. Dispensa de medicamentos homeopáticos

Segundo o decreto-lei nº 94/95 de 9 de Maio, que estabelece o regime jurídico de introdução no mercado, de fabrico, da comercialização, da rotulagem e da publicidade dos produtos homeopáticos para uso humano: "Um medicamento homeopático é um medicamento obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia, ou na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode ter vários princípios" [2].

A homeopatia assenta em 4 princípios, a lei dos semelhantes (as substâncias capazes de produzir sintomas de doença também conseguem tratar), experimentação em pessoas saudáveis (as experimentações com substâncias preparadas homeopaticamente devem ser realizadas em pessoas saudáveis para que possam ser usados para curar pessoas doentes), doses mínimas e dinamizadas (quanto mais diluída for a preparação mais resultado terá) e a lei do medicamento único (o medicamento que contivesse o maior número de sintomas que o paciente apresenta era o mais adequado) [12].

3.8.7. Dispensa de medicamentos e produtos de uso veterinário

A legislação para os medicamentos de uso veterinário foi estabelecida pelo decreto-lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, que definiu medicamento veterinário como "toda a substância ou associação de substância, como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas" [13].

No momento da dispensa o profissional de farmácia deve ter em conta a idade e o peso dos animais, informando os utentes da dose correta para os seus animais; devia também referir as contraindicações, as interações e as reações adversas referentes aos medicamentos.

Na Farmácia Senos havia uma procura grande por medicamentos e produtos veterinários, e, por consequência, faziam parte do *stock* da farmácia medicamentos antiparasitários de uso interno e externo, anticoncecionais e produtos para aplicação externa (champôs para lavagem, por exemplo).

Durante o meu estágio tive oportunidade de dispensar alguns antiparasitários de uso externo, nos quais tive oportunidade de alertar o utente para o ajuste da dose do medicamento ao peso do animal que este utente possuía.

É necessário alertarmos os utentes que eles devem levar, de forma rotineira, os seus animais aos médicos veterinários de forma a prevenir algumas patologias, uma vez que a saúde de um animal pode muitas vezes refletir-se na saúde pública.

3.8.8. Dispositivos médicos

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

- diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- controlo da conceção" [14].

A sua classificação divide-se em três classes e é feita consoante o grau de invasividade [15].

- Dispositivos médicos de classe I – dispositivos de baixo risco;
- Dispositivos médicos de classe IIa – dispositivos de baixo médio risco;
- Dispositivos médicos de classe IIb – dispositivos de alto médio risco;

- Dispositivos médicos de classe III – dispositivos de alto risco.

A Farmácia Senos disponibiliza para dispensa ao público muitos dispositivos médicos: algodão, ligaduras, agulhas, seringas (com agulha, sem agulha e de alimentação), termómetros, tensiómetros, lancetas, canetas de insulina, preservativos, diafragmas, anéis vaginais, testes de gravidez, entre outros mais.

Alguns deles são dispensados apenas com receita médica (como por exemplo produtos de autocontrolo da diabetes *mellitus*) uma vez que apresentam um regime específico de comparticipação.

3.8.9. Produtos de cosmética e higiene corporal

Os produtos de cosmética e higiene corporal são definidos como qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais [16].

Cada vez mais há uma procura mais personalizada e intensa por estes produtos, porque a sociedade dá maior importância à aparência e ao bem-estar físico que há alguns tempos atrás. Apesar disto, é necessário prestar-se atenção ao que os utentes pedem muitas vezes, porque este tipo de produtos pode facilmente desencadear reações alérgicas. É importante que os profissionais de farmácia tenham conhecimento das linhas existentes dos produtos para que consigam aconselhar adequadamente os casos que surgem na farmácia comunitária.

Estes produtos são aconselhados consoante a idade dos utentes, o género, a sensibilidade cutânea que demonstram e outros produtos já utilizados, ao estado fisiológico dos tecidos cutâneos onde é aplicado e à situação económica.

Na farmácia Senos existe uma conselheira de dermocosmética regularmente a prestar serviço à comunidade que é responsável pelo atendimento, aconselhamento e acompanhamento das suas utentes.

Por norma, em qualquer linha de dermocosmética existem pilares base de construção. Esses pilares são estabelecidos olhando para os diferentes tipos de pele existentes, portanto: há linhas de pele normal, pele seca, pele sensível (atópica) e pele oleosa (que muitas vezes se diferencia em pele acneica).

3.8.10. Produtos de puericultura, gravidez e pós-parto

A puericultura tem como objetivo satisfazer as necessidades dos bebés e das crianças, através de produtos de higiene e conforto como: biberões, chupetas, escovas, brinquedos, entre outros. O profissional de farmácia deve avaliar os produtos que tem e adequá-los a cada idade, durante o aconselhamento que faz.

Por outro lado, existem produtos que promovem o bem-estar e o conforto da mãe. São exemplos destes produtos as cintas pré e pós-parto, extratores de leite manuais e elétricos, esterilizadores de biberões, entre outros.

Para complementar o acompanhamento da mãe (antes do parto, depois do parto, durante a amamentação) na farmácia devem informar os cuidados a ter com o corpo: utilização de um creme hidratante facial e corporal, uso de protetor solar (para evitar manchas) e uso de meias de descanso para diminuir o cansaço das pernas.

Na Farmácia Senos trabalhavam-se tanto os produtos para a mãe como para os bebés e as crianças.

3.8.11. Géneros alimentícios para alimentação especial

Segundo a legislação existente, consideram-se "géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, os produtos alimentares que, devido à sua composição ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos géneros alimentícios de consumo corrente, que são adequados ao objetivo nutricional pretendido e são comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo". A alimentação especial "corresponde às necessidades nutricionais das seguintes categorias de pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontra perturbado; pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar particulares benefícios da ingestão controlada de certas substâncias contidas nos alimentos; lactentes ou crianças de 1 a 3 anos de idade em bom estado de saúde" [17].

O mesmo decreto-lei ainda legisla que os produtos incluídos são fórmulas que apenas devem ser utilizadas quando é impossível o aleitamento materno (leites para lactentes, leites de transição e leites especiais); alimentos à base de cereais e alimentos para bebés destinados a lactentes e a crianças de pouca idade; alimentos destinados a serem utilizados em dietas de restrição calórica para redução de peso; alimentos dietéticos para fins medicinais específicos e alimentos adaptados a um esforço muscular intenso (sobretudo para desportistas).

As soluções disponibilizadas pela farmácia Senos para lactentes e crianças até aos quatro anos são leites em pó (Aptamil® e Nan®), farinhas (Cerelac® e Nutribén®) e boiões de fruta e alimentos da Nutribén®. As escolhas do leite, quando não são aconselhadas pelo médico, devem ter em conta as especificações dos leites. Existem linhas para intolerâncias e alergias, para combater a obstipação e as cólicas e anti regurgitantes.

As soluções disponíveis para jovens e adultos na Farmácia Senos são produtos da Nestlé®, Meritene® e da Resource®. Estes produtos variam nas suas composições tendo em conta as finalidades para que são tomados. Eles promovem o combate das carências de proteínas, calorias, vitaminas e minerais.

Os produtos dietéticos são essencialmente em forma de comprimidos, cápsulas e soluções líquidas. As marcas trabalhadas pela farmácia Senos são a Become® e a Depuralina® e são essencialmente trabalhadas pela nutricionista que a farmácia disponibiliza. É da responsabilidade dela o aconselhamento e acompanhamento dos utentes. Estes produtos atuam a diversos níveis, podendo ter várias linhas de aconselhamento adequadas à necessidade do utente:

- controlo do apetite;
- bloqueio da absorção das gorduras e dos açúcares;
- desintoxicação do organismo;
- drenagem das gorduras;
- adelgaçar e definir a silhueta;
- eliminação da celulite.

3.9. CONFERÊNCIA DE RECEITUÁRIO

A conferência de receituário é uma tarefa realizada depois da dispensa dos medicamentos. Nas receitas eletrónicas materializadas é necessário conferir a presença da assinatura do prescritor, do utente e do profissional de farmácia juntamente com a data da dispensa dos medicamentos e se está carimbada. Nas receitas eletrónicas desmaterializadas, ficam organizadas num lote único que engloba todas as receitas dispensadas na farmácia.

Para as receitas médicas manuais é preciso avaliar a presença de parâmetros como:

- data de prescrição e validade da receita;
- assinatura do médico prescritor e exceções à prescrição;
- regime de comparticipação;
- designação do medicamento, dosagem, forma farmacêutica e número de embalagens.

Em casos de erro, é reimprimido no verso da receita um documento de faturação corrigido devidamente justificado e posteriormente é assinado e carimbado pelo profissional de farmácia. Cada receita é inserida num lote, dividido por entidade comparticipadora e cada lote é composto por 30 receitas. Assim que o lote está completo é emitido um verbete de identificação de lote (documento contendo toda a informação do receituário relativamente aos valores cobrados a cada utente e as respetivas diferenças a serem pagas à farmácia pelo SNS consoante o regime de comparticipação. Este documento tem de ser carimbado.

3. OUTROS SERVIÇOS E CUIDADOS DE SAÚDE

A Farmácia Senos distingue-se das outras farmácias pelos serviços que presta a comunidade, serviços diferenciados que promovem o bem-estar e qualidade de vida dos utentes.

Alguns serviços farmacêuticos prestados passam pela determinação, monotorização e controlo de parâmetros que ditam o estado de saúde do utente como: a PA, a glicémia, os triglicerídeos, o colesterol e o índice de massa corporal (IMC). Para além desses é possível ir à farmácia Senos para administração de medicamentos injetáveis.

3.4. MEDIÇÃO DE PRESSÃO ARTERIAL

A PA é a pressão exercida pelo sangue nas artérias, havendo dois tipos de PA: a PA sistólica (máxima) e a PA diastólica (mínima). A pressão sistólica é a pressão correspondente à contração do coração e a pressão diastólica é causada pela pressão das artérias quando o coração relaxa entre duas contrações. Quando um utente apresenta valores altos de PA indica que o coração dele está a exercer um esforço maior para conseguir bombear o sangue através do corpo.

A hipertensão arterial (HTA) é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares como a doença vascular cerebral, a doença coronária, insuficiência cardíaca, a doença vascular periférica, alterações cognitivas, fibrilação auricular e disfunção erétil. A HTA está maioritariamente relacionada com fatores desencadeantes/causas relacionados com os estilos de vida adotados pelas pessoas. Os hábitos que devem ser eliminados do quotidiano das pessoas de forma a prevenir esta patologia são: consumo excessivo de sal, álcool e cafeína, fumar, prática de exercício físico inexistente e o *stress* [18].

Na farmácia Senos a medição da PA é feita por tensiómetros de braço e pulso tendo como valores de referência os valores apresentados a seguir (Tabela 1).

Categoria	Pressão arterial sistólica (mmHg)		Pressão arterial diastólica (mmHg)
Ótima	<120	e	<80
Normal	120 - 129	e/ou	80 - 84
Normal-alta	130 - 139	e/ou	85 - 89
Hipertensão Grau I	140 - 159	e/ou	90 - 99
Hipertensão Grau II	160 - 179	e/ou	100 - 109
Hipertensão Grau III	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥140	e	<90

Tabela 1 - Valores de referência para a pressão arterial em adultos

Fonte: Norma DGS nº 020/2011 de 28 de Setembro [19].

Para minimizar erros e os resultados serem o mais fidedignos possível é necessário que os utentes:

- ✓ as medições são feitas com o braço direito ou esquerdo com as palmas da mão voltadas para cima;
- ✓ retirem qualquer tipo de objetos dos pulsos e braços (relógios e pulseiras) e o braço esteja desnudado;
- ✓ estejam completamente relaxados e repousados (devem-se sentado 5 minutos antes da medição, deve ter a bexiga vazia e não ter fumado ou bebido café pelo menos à 1 hora);
- ✓ evitarem mexer-se e falarem durante a medição.

3.5. PESO, ALTURA E ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

A obesidade é um fator de risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e da diabetes. Assim sendo e como complemento a uma vida saudável, é necessário fazer um controlo eficiente do peso.

Na farmácia Senos há uma balança automática que faz a medição do peso, da altura e automaticamente com base nesses valores calcula o IMC da pessoa. O IMC de uma pessoa é determinado pela divisão do peso, em kg, pela altura, em metros, elevado ao quadrado (IMC = kg/m^2).

3.6. GLICÉMIA

A diabetes *mellitus* é uma doença crónica caracterizada pelo excesso de glicose no sangue (hiperglicemia). É uma das doenças mais recorrentes a nível mundial. Esta condição deve-se à falta de produção de insulina pelo pâncreas ou à ação insuficiente desta hormona ou até mesmo a combinação destas duas causas.

A diabetes *mellitus* divide-se em tipo 1 (insulinodependente) que se caracteriza pela incapacidade do pâncreas de segregar insulina e acontece maioritariamente em crianças e jovens adultos e os principais sintomas associados são a poliúria, polidipsia, cansaço e visão turva; e em tipo 2 que é uma diabetes *mellitus* assintomática e por isso difícil de diagnosticar e perigosa. Desenvolve-se principalmente em adultos com idade superior a 40 anos e caracteriza-se pela insuficiente quantidade de insulina produzida ou a insulina produzida é incorretamente utilizada pelo organismo humano.

Os doentes diabéticos devem fazer uma alimentação saudável e adequada à sua patologia, junto com a prática de exercício físico. A farmácia comunitária tem um papel essencial na educação destes utentes para estes hábitos de vida que promovem o seu bem-estar [20].

Na farmácia Senos a medição da glicémia é feita por aparelhos de punção capilar e através de tiras próprias e adequadas aos aparelhos de medição. Os valores de referência a ter em conta são: de 70 mg/dL a 100 mg/dL em utentes em jejum e de 70 mg/dL a 140 mg/dL em utentes que tenham comido até duas horas antes da medição [20].

3.7. TRIGLICERÍDEOS E COLESTEROL

Os triglicerídeos são formas de gordura que quando ingeridas em excesso permanecem armazenadas nos adipócitos do corpo humano. Para a medição deste parâmetro bioquímico o utente deve estar em jejum pelo menos 12 horas antes. Relativamente ao colesterol há dois tipos: a lipoproteína de elevada densidade (HDL) – conhecido por colesterol bom – e que dissolve a gordura no fígado e a lipoproteína de baixa densidade (LDL) – conhecido por colesterol mau – que transporta a gordura pelo organismo e que quando se acumula nas paredes das artérias forma trombos e provoca doenças coronárias. A medição deste parâmetro não precisa de ser feita em jejum [21].

Os valores de referência para o colesterol total, LDL e HDL e triglicerídeos são demonstrados na tabela seguinte (Tabela 2).

Colesterol/triglicerídeos	**Valores de Referência**
Colesterol total	< 190 mg/dl
LDL	< 115 mg/dl
HDL	> 40 mg/dl no homem e > 45 mg/dl na mulher
Triglicéridos	< 150 mg/dl

Tabela 2 - Valores de referência para o colesterol total, LDL e HDL e triglicerídeos

Fonte: Norma DGS nº 019/2011 de 28 de setembro [22].

Os aparelhos de medição deste parâmetro bioquímico são também de punção capilar que possuem tiras de teste próprios para os aparelhos. Quando nas medições são detetados valores elevados o profissional da farmácia deve aconselhar ao utente medidas não farmacológicas que permitam a diminuição dos valores, como: diminuir o consumo de gorduras, deixar o consumo de álcool e tabaco e promover a prática de exercício físico regular.

3.8. DISPENSAÇÃO SEMANAL DE MEDICAÇÃO

A DSM é um serviço farmacêutico que a farmácia Senos coloca ao dispor da comunidade de Ílhavo. É um serviço destinado a pessoas que tenham dificuldades na toma da medicação diária.

Este serviço é realizado por um dispositivo automático designado de Medical Dispenser® que é informaticamente ligado a um programa que contém toda a informação relativa à medicação e aos utentes (a designação do medicamento, a dosagem e a posologia). O dispositivo organiza a medicação semanal (dos sete dias da semana) e no espaço diário de cada dia estão quatro espaços individualizados etiquetados com “jejum”, “almoço”, “jantar” e “deitar”.

CONCLUSÃO

Este estágio foi a etapa mais importante da licenciatura em Farmácia. Consegui adquirir a perceção da realidade do mundo profissional nas diferentes vertentes da farmácia comunitária.

Tive oportunidade de intervir de forma autónoma nas etapas do circuito do medicamento na farmácia comunitária: a receção, conferencia e gestão de encomendas, a gestão de devoluções de produtos, o armazenamento dos medicamentos e outros produtos de saúde, a conferência do receituário e a interpretação das prescrições médicas diferentes e os serviços farmacêuticos diferenciados ao utente.

Os objetivos da unidade curricular foram alcançados com sucesso e, mais que isso, sinto que a minha preparação para profissão de técnica de farmácia está mais completa. Entendo quais são os meus deveres perante a comunidade que me espera, a responsabilidade da minha atividade profissional e o meu papel direto na informação dos utentes bem como na promoção da saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Decreto-Lei n.º 564/99 de 21 de dezembro. Diário da República, série I-A, n.º 295/1999. *Estabelece o estatuto legal da carreira de técnico de diagnóstico e terapêutica.*

[2] Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto. Diário da República, 1ª série, n.º 167. *Estatuto do Medicamento*.

[3] *Farmacopeia Portuguesa* (2008), IX edição, INFARMED.

[4] *BD*, Obtido de Rowa® Technologies: http://rowa.de/en/solutions/rowa-smart.

[5] *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária* (2009), 3ª edição, Ordem dos Farmacêuticos.

[6] Portaria nº 224/2015, de 17 de julho. Diário da República, 1ª série, n.º 144/2015. *Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes.*

[7] *Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. Versão 4.0, de 29 de outubro de 2015.* INFARMED, ACSS, Ministério da Saúde.

[8] *Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Versão 4.0, de 29 de outubro de 2015.* INFARMED, ACSS, Ministério da Saúde.

[9] Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril. Diário da República, série I-A, n.º 95. *Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.* Diário da República.

[10] Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República, série I-B, n.º 129. *Boas práticas na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.*

[11] Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro Diário da República, 2ª série, n.º 242. *Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respetiva lista.*

[12] Santos, D. O. (1 de abril de 2008). *Homeopatia - Resumo da caracterização da terapêutica e do perfil do profissional.*

[13] Decreto-Lei 314/2009, de 28 de outubro. Diário da República, 1ª série, n.º 209. *Altera o código comunitário relativo aos medicamentos veterinários.*

[14] Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Diário da República, 1ª série, n.º 115. *Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização,*

a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respectivos acessórios.

[15] INFARMED. *Dispositivos médicos.* Obtido de: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos

[16] Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro. Diário da República, 1ª série, n.º 185. *Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal.*

[17] Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho. Diário da República, 1ª série, n.º 118. *Estabelece o regime geral dos géneros alimentícios destinados a alimentação especial.*

[18] Norma da Direção-Geral de Saúde n.º 026/2011 de 29 de setembro de 2011, atualizada a 19 de março de 2013. *Abordagem terapêutica da hipertensão arterial.*

[19] Norma da Direção-Geral de Saúde n.º 020/2011 de 28 de setembro de 2011, atualizada a 19 de março de 2013. *Hipertensão arterial: definição e classificação.*

[20] Portugal, A. P. *Valores de Referência*. Obtido de Portal da Diabetes: http://www.apdp.pt/index.php/diabetes/a-pessoa-com-diabetes/valores-de-referencia

[21] Bial. *Doenças Cardiovasculares*. Obtido de https://www.bial.com/pt/a_sua_saude.10/areas_terapeuticas_bial.13/doencas_cardiovasculares.21/hipercolesterolemia.a59.html

[22] Norma da Direção-Geral de Saúde n.º 019/2011 de 28 de setembro de2011, atualizada a 30 de julho de 2015. *Abordagem terapêutica das dislipidémias no adulto.*

CAPÍTULO 3 – PROJETO DE INVESTIGAÇÃO: "DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF A HYDORGEL TO PROMOTE THE SKIN WOUND HEALING"

ABBREVIATIONS LIST

BSA – Bovine Serum Albumin;

DMSO – Dimethyl sulfoxide;

DMEM – Dulbecco's modified Eagle's medium;

ECM – extracellular matrix;

FBS – Fetal Bovine Serum;

MMPs – Matrix metalloproteinases;

MTT – (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium bromide);

PBS – phosphate-buffered saline solution;

3D – three-dimensional;

ABSTRACT

This article is about a project in the biotechnology area. The project consisted on the development and characterization of a hydrogel to be apply in the skin to improve the wound healing process, make it faster and more effective. The biomaterial used was a sodium alginate/calcium solution based gelation-hydrogel that speeds up the wound healing by creating the best moist environment in the wound bed. After the biomaterial development, the hydrogel went to a series of assays to determinate and characterize his properties. The results of physical-chemical assays showed that the synthesized hydrogels were soft, smooth, translucid and had a fresh texture. The cytotoxicity assays revealed that it was biocompatible with non-toxic metabolites The results suggest the hydrogel can be a good candidate to be use as skin substitute.

Key words: biomaterial, tissue regeneration, wound healing, sodium alginate/calcium solution based gelation-hydrogel.

INTRODUCTION

Natural origin polymers such as alginate, collagen, chitosan or dextran, are a class of materials widely used for biomedical applications. These materials present a wide range of properties, namely biocompatibility, biodegradability and similarity with the human tissues [1]. Alginate is one of the most used in biomedical applications. It is a naturally occurring anionic polymer typically obtained from brown seaweed, and has been extensively investigated and used for very distinct biomedical applications [2]. Its chemical structure contains blocks of (1,4)-linked β-D-mannuronate (M) and α-L-guluronate (G) residues, that can be arranged in the form of homopolymeric sequences (MMM or GGG) or alternating sequences (MGMG) along the polymeric chain. The content of M and G blocks, their distribution in the polymeric chain and the length of each block strongly determine the alginate physical, chemical properties and gelling properties [1].

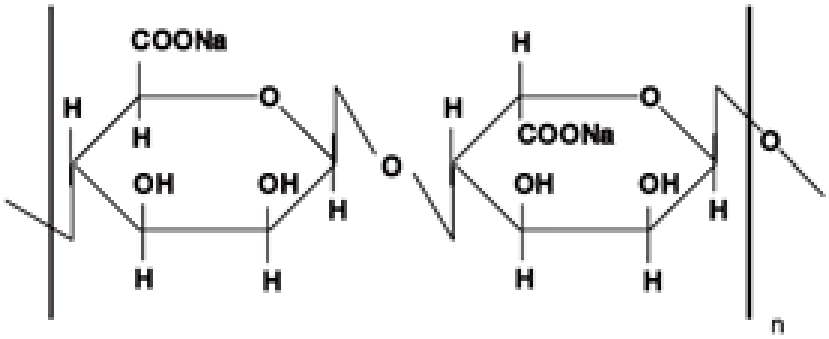


Figure 1 - Structure of sodium alginate

Alginate form viscous solutions that can be crosslinked *in situ* under mild conditions. A lot of strategies can be used to control the gelling process, as well as the structural and mechanical properties of the resulting hydrogels [3].

Due to its high-water content, elasticity, permeability and ability to create a moist environment in the wound bed, alginate gels have been widely used for the treatment of several kinds of wounds. Calcium alginate hydrogels were investigated and used for wound healing applications, due to both the haemostatic properties of the calcium ion and the ability of the gel to serve as a matrix for the aggregation of platelets and erythrocytes [1]. Alginate wound dressings maintain a physiologically moist microenvironment, minimize bacterial infection at the wound site, and facilitate wound healing [2].

A good performance of a biomaterial scaffold is its capacity to allow the proper vascularization and therefore, vascular cell survival and organization. Polymers with the

ability of forming three-dimensional (3D) hydrogel networks offer an exciting possibility for the *in situ* delivery of vascular cells, allowing their organization into a 3D architecture and assisting cells in repopulating the surrounding tissue after transplantation. Hydrogel matrices are water-swollen crosslinked polymeric structures that are mechanically flexible and mimetize the natural extracellular matrix (ECM) [4]. Chemical cross-linked hydrogels are prepared through covalent bond formation between different polymer chains. The resulting hydrogel is generally more resistant to mechanical forces but undergoes greater volume changes than physically cross-linked networks [5].

Hydrogels are 3D hydrophilic materials with the ability to absorb and retain large amounts of water when immersed in water or biological fluids, without dissolution. Hydrogels based on natural polymers gained particular relevance on drug delivery and wound healing applications, due to their high water content, biocompatibility, flexibility, porosity, smoothness and ability to incorporate and release therapeutic agents [1]. Highly hydrated hydrogels are advantageous for tissue regeneration applications because of their high permeability to oxygen, nutrients and water-soluble metabolites [4].

As the skin is permanently exposed to the external atmosphere, it is extremely vulnerable to the appearance of different types of lesions, such as burns, ulcers, and wounds [6].

A wound is the result of disruption of normal anatomical structure and function. Wounds are generally classified as wounds without tissue loss (eg, in surgery) and wounds with tissue loss (which includes burn wounds, wounds caused by trauma, diabetic ulcers, and iatrogenic wounds such as skin graft donor sites and dermal abrasions) [7].

The healing of a wound is a very complex and dynamic process that involves five main phases, which are distinct, sequential and overlapping: wounding, haemostasis, inflammation, proliferation and maturation (tissue remodeling). [8][9]

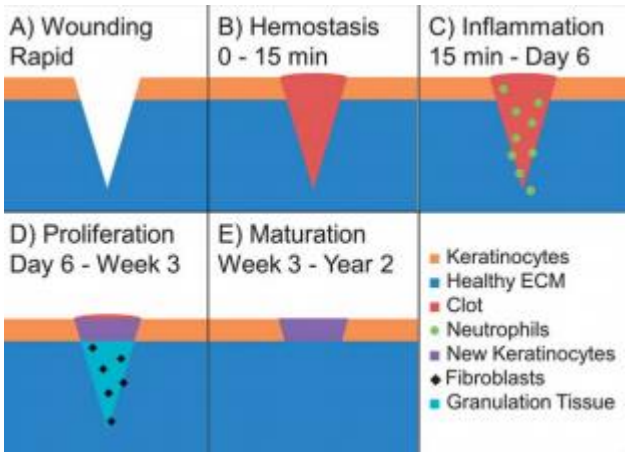


Figure 2 - The five stages of wound healing

A great variety of these processes occur during these phases, including vasoconstriction, thrombogenesis, angiogenesis, synthesis of collagen, ECM formation and ECM remodeling. The transition from one phase to another depends on the maturation and differentiation of the main cell populations involved, among which keratinocytes, fibroblasts, neutrophils, and macrophages play the main roles [8].

Cutaneous wound healing is an age-related a sex-multiphase process and both innate and adoptive immune systems are too often hindered by the chronic infection. The first event occurring after injury is the formation of a blood clot; several cells are involved in the blood plug: platelets, and red and white blood cells. With the action of fibrin fibers, the clot is stabilized and then "invaded" by neutrophils, macrophages, mastocytes, platelets, and bacteria and toxins, which are counteracted by host-generated H_2O_2 [8].

The wounding phase is the beginning of the wound healing process. The skin is punctured leaving dead and devitalized tissue. The fluid from blood and lymphatic vessels fills up the injured site and bacteria invade the wound. Within 15 minutes the wound site starts to suffer from local haemostasis [9]. Haemostasis is a process that try to control the haemorrhagic.

Thrombocytes migrate to the wound site and fibronectin is cleaved into fibrin. Platelets, fibrin, fibronectin, vitronectin, thrombospondin, and various blood cells join to form a clot. The clot serves as a provisional ECM for cell migration. The figure 2 shows that after the inflammation phase is the haemostasis phase (can last for 6 days after the wounding incident). The chemical signals released from the injured tissue induce vasodilation and increase the capillary permeability. The first cells arrive at the wound site are polymorphonuclear cells, who are responsible for the production of growth factors

and the removal of cellular debris, foreign particles and bacteria. Monocytes migrate to the wound site, where they transform into macrophages to remove necrotic tissue and foreign particles. Macrophages stimulate fibroblasts to produce collagen and influence reepithelialisation. The macrophage population reaches a peak 4 to 5 days after wounding and remain at the site for multiple weeks. Lymphocytes (CD4+, CD8+) and dendritic epidermal T cells (DETCs), arrive approximately 6 days after injury to facilitate later stages of the healing process.

The proliferation phase is characterized by reepithelialisation, which occurs 24–48 hours after wounding. Keratinocytes migrate from the surrounding tissue and releases enzymes to begin the degradation of the provisional ECM. This migration is partially stimulated by the contact the cell has with fibrin. Keratinocyte migration does not depend on the number of platelets present but is slowed by the presence of neutrophils and macrophages, especially in diabetic wounds.

During the second day of healing, endothelial cells begin migrating into the wound as part of angiogenesis – the physiological process wherein new blood vessels develop from pre-existing vessels. The migration is driven by cytokines, the presence of an ECM and the absence of endothelial cells. Matrix metalloproteinases (MMPs) stimulate the degradation of the basement membrane and the ECM. The endothelial cells migrate through the ECM, form tubules and form new capillaries.

Approximately 4 days into the wound healing process, collagen-based granulation tissue replaces the fibrin-based provisional ECM. Granulation tissue contains fibroblasts, collagen, blood vessels, and macrophages and is like healthy ECM, except for the absence of elastin. In addition to the existing fibroblasts, new fibroblasts are produced in response to macrophage products from nearby mesenchymal cells. All fibroblasts present in the provisional ECM regulate the growth and function of other cells within the matrix. T cells, specially DETCs, stimulate fibroblasts to produce type I collagen and fibronectin. The net collagen deposition is needed to form the granulation tissue from 3 to 21 days after wounding. As new granulation tissue is being generated, the wound undergoes contraction, 4–14 days after wound formation. Wound closure is aided by DETCs and tends to occur at a rate of 0,6 to 0,75 mm per day. Approximately 4 to 6 days after wounding, some fibroblasts are converted into myofibroblasts, which produce actin and decrease wound closure time.

In the maturation phase, the granulation tissue is replaced by remodeling tissue. Over time, the proportion of type I collagen increases, while the proportions of type III collagen, proteoglycans and water decreases. During remodeling, collagen fibrils increase in diameter, exhibit increased interfibril binding and rearrange. Collagen fibrils become significantly more ordered after one year of recovery. As the scar matures, redness decreases as the capillary density decreases. The level of scar tissue is greatly influenced by the presence of immune cells and the level of inflammation that the wound has undergone. The lack of immune cells has been linked to an absence of scar formation and a lower level of fibrogenic growth factor and a higher level of hyaluronic acid. Scar formation increases in the presence of neutrophils, macrophages and T cells, while a large number of mast cells causes hypertrophic scarring. [9]

The wound site must be covered as fast as possible to improve/ accelerate the wound healing and minimize the risk of infections or dehydration.

An ideal wound dressing should present adequate properties to create a favourable environment for the healing process, such as flexibility, durability, permeability to water vapor, adequate mechanical properties and adherence to the tissue. The dressing should have the ability to hydrate/dehydrate the wound, maintain a moist environment, protect the wound from infections and avoid maceration [1].

1. MATERIAL AND METHODS

1.1. MATERIALS

Sodium alginate was purchased from AppliChem.Panreac, calcium chloride dehydrate was purchased from Sigma-Aldrich, phosphate-buffered saline solution (PBS) was purchased from Sigma-Aldrich (USA), Bovine Serum Albumin (BSA) was purchased from Biowest, Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM/Nutrient Mixture F-12 Ham) and Fetal Bovine Serum (FBS) were purchased from Biochrom AG (Berlin, Germany), Penicillin, Streptomycin and Amphotericin B was purchased on Biowhittaker, trypsin was purchased on Sigma-Aldrich and human fibroblast cells (normal human dermal fibroblasts adult, cryopreserved cells) were purchased from PromoCell (Labclinics, S.A.; Barcelona, Spain).

1.2. METHODS

1.2.1. Hydrogel synthesis

Sodium alginate (A) was dissolved under magnetic agitation in deionized water at different ratios (1,75%-2%). The calcium chloride (Ca) at different concentration (0,19%-0,2%) was used as a source of calcium ions to initiate gelation

The alginate (5 mL) it was placed in a Petri dish. Hereafter, calcium solution was added to alginate in the Petri dish. The Petri dish goes to the fridge and storage 3-4 days to complete gelation. Two samples were selected (1,75%A/0,2%Ca and 2%A/0,19%Ca) for the remaining assays.

Table 1 - All attemps to develop hydrogel

	A	**Ca**
1	1,5%	5%
		0,25%
		0,125%
2	**1,75%**	0,15%
		0,16%
		0,17%
		0,18%
		0,19%

		0,2%
3	**2%**	0,15%
		0,16%
		0,17%
		0,18%
		0,19%
		0,2%
4	2,25%	0,15%
		0,16%
		0,17%
		0,18%
		0,19%
		0,2%
5	2,5%	0,13%
		0,14%
		0,15%
		0,16%
		0,17%
		0,18%
		0,19%
		0,2%

Characterization of the biodegradability profile

The in vitro degradation of the alginate-calcium hydrogel was monitored by immersing the samples in PBS (pH 5.5), at 37ºC for 7 days. Then, the samples were removed from the solutions, dried and weighted after 1, 3 and 7 days. The degradation percentage of the hydrogel was calculated by the equation:

$$\text{Weight loss} = \frac{\text{Wi} - \text{Wt}}{\text{Wt}} \text{ x } 100$$

Where Wi is the weight of the sample at the initial time and Wt is the weight of the sample at time t. [10]

Characterization of the toxicity of the hydrogel metabolites

From the biodegradability assay, were removed 100µl of PBS from all the samples and replaced for new PBS solution. An MTT assay was made to test that PBS samples to monitor the cytotoxicity of the hydrogel metabolites that were contained on the PBS.

1.2.2. Study of water uptake ability (swelling)

To evaluate de water uptake ability, a known weight (W_0) samples were immersed in 1 mL of Tris buffer (pH 5) at 37ºC. At predetermined intervals of time, the swollen samples were removed from the solutions and completely dried with paper and then weighted. The swollen ratio was calculated by the following equation: [11]

$$\text{Swelling ratio (\%)} = \frac{\mathrm{Wt} - \mathrm{W_0}}{\mathrm{W_0}}$$

Where W_0 is the weight of the sample at the beginning and W_t is the weight of the sample at different times of the weighings.

1.2.3. Determination of moisture content of hydrogels

Standard IUPAC method was followed for the determination of moisture content. 2 g of sample was taken in a porcelain crucible and heated in a temperature controlled water bath for about six hours at 105ºC. It was then cooled in desiccators and weighted again. The moisture percentage in hydrogels was calculated from the formula:

$$\text{Moisture content (\%)} = \frac{\mathrm{W_{wet}} - \mathrm{W_{dry}}}{\mathrm{W_{wet}}} \text{x } 100$$

Where W_{wet} is the weight before the drying in the water bath and W_{dry} is the weight of the dried sample. [12]

1.2.4. Proliferation of human fibroblast cells in the presence of alginate-calcium hydrogel

The growth of human fibroblast cells in the presence of the hydrogel was evaluated by observing, using an Optika inverted light microscope (Tokyo Japan) equipped with a Zeiss AxioCam ERc5s digital camera, the behaviour of the cells when was past 24 and 72 hours from the contact of them with the hydrogel. Cells were seeded in 96-well plates with Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)-F12, which already contained the hydrogel, and then were incubated at 37ºC in a 5% CO_2 humidified atmosphere for 24 hours (50.000 cells/well) and 72 hours (20.000 cells/well). Ethanol

96% was added on the cells in another 96-well plate to be used as a positive control (K^+) and as a negative control (K^-) cells were seeded without the biomaterials.

1.2.5. Characterization of the cytotoxic profile of the hydrogel

The characterization of the cytotoxic profile of the hydrogel was made through an MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium bromide) assay. The samples of hydrogel were cut and sterilized for 30 minutes under UV radiation. After the sterilization, the human fibroblast cells were seeded into the 96-well plate with the hydrogel and left in incubation at 37ºC and an 5% CO_2 humidified atmosphere for 24h and 72h. Afterward 24 hours incubation (and 72 hours) the culture medium was removed and replaced for 50µl de MTT. The 96-well plate was incubated again for 3 hours. When the 3 hours were passed MTT was removed and replaced for 100µl of DMSO (dimethyl sulfoxide). DMSO was left in contact with the formazan crystals for 20 minutes at 100 rpm.

After the dissolution of the formazan crystals by the DMSO the 96-well plate goes to the Multiskan Go (microplate reader) and it was set to 570 nm to read the absorbance.

1.2.6. Other considerations – develop of nanoparticles

I also tried to develop nanoparticles with essential oils to incorporate in the hydrogel to provide it anti-inflammatory, antiseptic and antimicrobial properties. The method used didn't work somehow because the nanoparticles weren't formed and didn't precipitate. The method used is described in "Two step method for encapsulation of oregano essential oil in chitosan nanoparticles: preparation, characterization and *in vitro* release study". [13]

Chitosan solution (1%) was prepared by agitating shitosan in an aqueous acetic acid solution (1%). The mixture was centrifuged for 30 minutes ar 9000 rpm and the supernadant was removed and filtered through 1µm pore size filter. HLB (tensioactiv agent) was then added as a surfactant to the solution under an ice-bath condition to form an emulsion oil-in-water, along with the *bela luz* essential oil and the TPP solution (0,4%) – this component is the one who helps the nanoparticles form (with the ionic precipitation).

The formed particles were collected by centrifugation at 9000 rpm for 30 minutes and subsequently washed several times with deionized water (they would form a precipited in the centrifuge tubes).

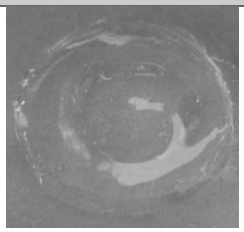
2. RESULTS AND DISCUSSION

2.1. HYDROGEL SYNTHESIS

The synthetized hydrogels had a smooth texture with a humid/fresh component and they were translucid (like it shows in the pictures below) and soft. I tried to synthesize this hydrogel in other concentrations however these were the only ones who formed completely solid biomaterials after gelation.

My project shows that's possible to use the association between sodium alginate and calcium solutions to develop a gelation-based hydrogel. The scientific community were more focus on apply them with other means.

Table 2 - Hydrogels selected for the assays

A	1,75%	2%
Ca	0,2%	0,19%
		

2.2. CHARACTERIZATION OF THE HYDROGEL SWELLING PROPERTIES

The studied hydrogel shows us that can swell rapidly. Wound dressings like hydrogels should have the capacity to swell and mobility of the pore diameter to promote de diffusion of nutrients and water. In this case, between the two hydrogel samples there's one that swells more but it also decreases more in size over the time. So, the difference between the two samples is not significant.

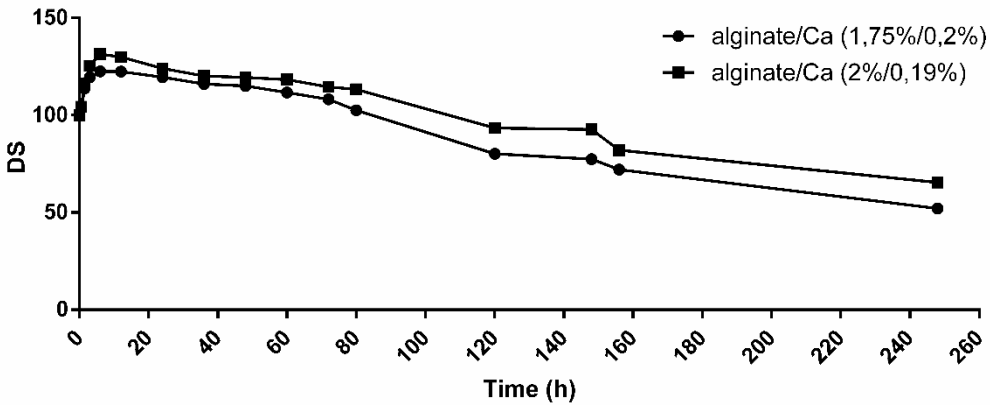


Figure 3 - Study of the hydrogel swelling properties (n=5)

2.3. DETERMINATION OF THE MOISTURE CONTENT OF THE HYDROGEL

The presence of water at the surface of the hydrogels reduces the interfacial free energy, which improves their biological properties (in physiological conditions) [12]. The percentages of moisture content of both hydrogels are of 98,75% and 98,82%. This difference is due to the different component concentrations and isn't significant. The data is represented in the table.

Table 3 - Results of the moisture content assay (n=5)

	Moisture content (%)
alginate/Ca (1,75%/0,2%)	98,75
alginate/Ca (2%/0,19%)	98,82

2.4. CHARACTERIZATION OF THE BIODEGRADABILITY PROFILE

Biodegradable biomaterials act in tissue engineering as temporary ECM, ideally, the degradation rate must be compatible with the new tissue formation. Fast degradation rates lead to loss of tissue integrity and functions whereas slow degradation rates can result in stress shielding that can cause failure of the system. [4]

The two samples have two degradation rates very different from one another. In comparison, the hydrogel with concentrations of 1,75%-0,2% has a degradation rate closer to the ideal.

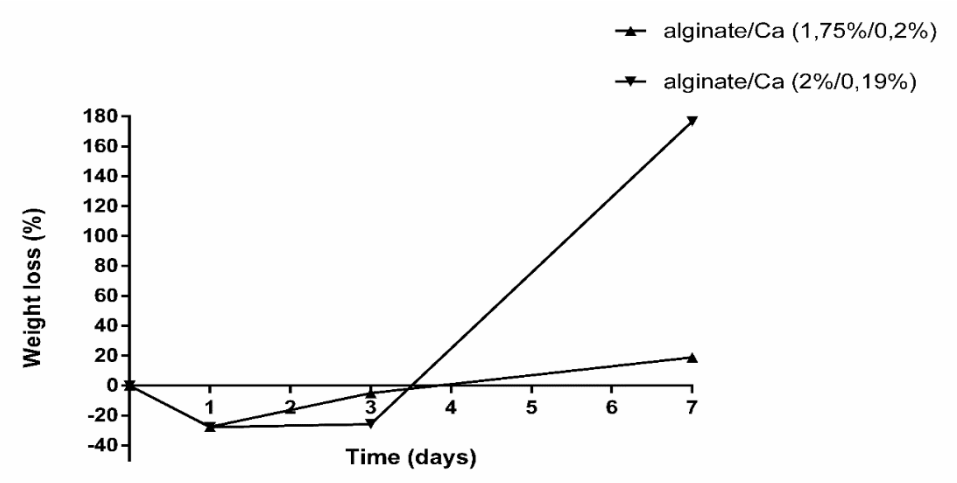
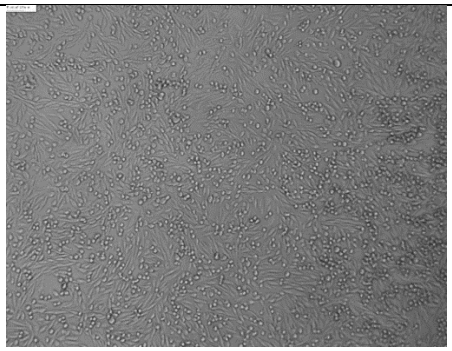
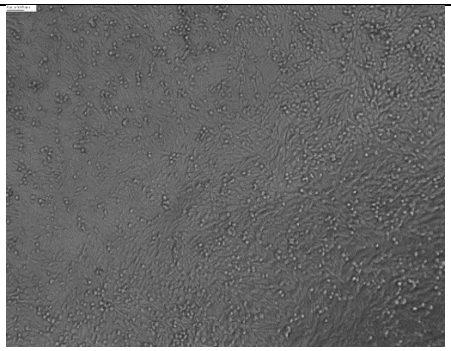
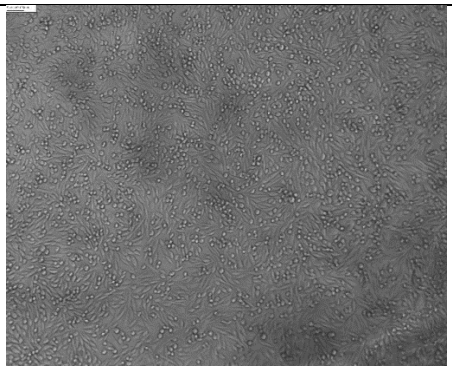
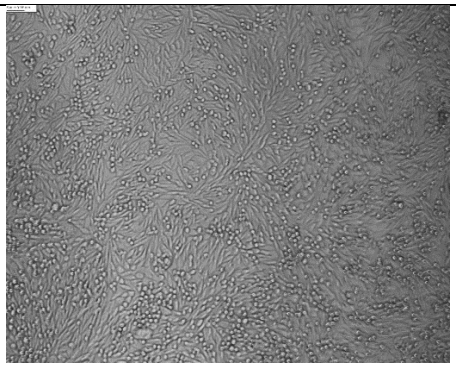
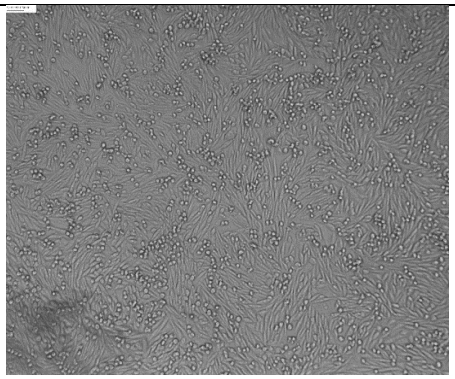
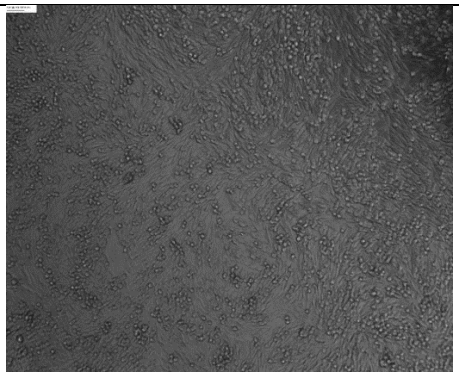


Figure 4 – Biodegradability profile of the two hydrogel samples (n=5)

2.5. EVALUATION OF CELL PROLIFERATION IN THE PRESENCE OF ALGINATE/CALCIUM CHLORIDE HYDROGEL

An MTT assay was used to study the cytotoxic profile of the new hydrogel (alginate/calcium chloride). This study was made with fibroblast cells because the aim of the study was biomedical applications. The next figure showed the cell adhesion and proliferation in the presence of the hydrogel comparatively to the negative and positive control, both 24 and 72 hours.

From the microphotographs, it is possible to observe that the cells adhere and grow in the presence of the biomaterial and in the negative control, what means that the synthetized hydrogel promotes cell adhesion and proliferation. In the positive control, the cells died like it was expected (from the added ethanol).

	24h	72h
Alginate 1,75% + Calcium chloride 0,2%		
Alginate 2% + Calcium chloride 0,19%		
K^-		

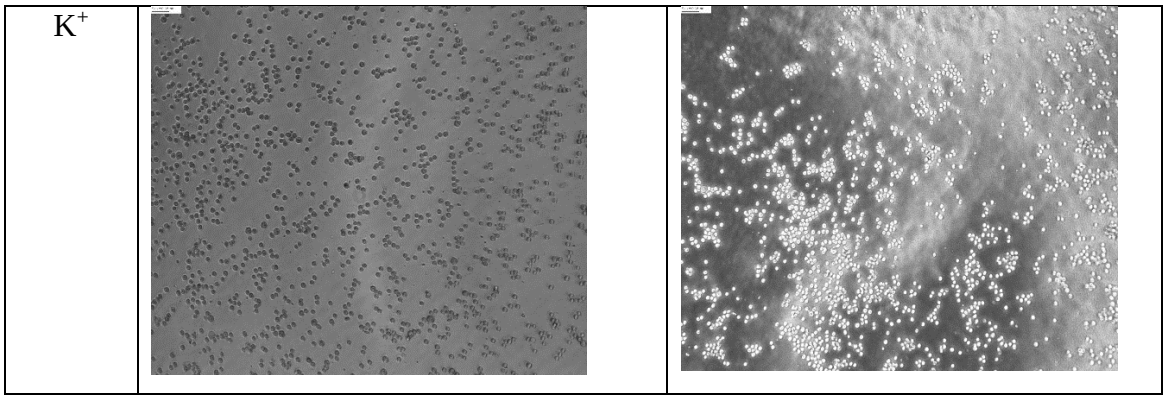


Figure 5 - Photomicrographs of fibroblast cells from human skin after being seeded on alginate/calcium chloride hydrogel after 24 and 72 hours

2.6. CYTOTOXICITY OF ALGINATE/CALCIUM CHLORIDE HYDROGEL

According to the MTT assay used to evaluate the biocompatibility of the biomaterial, the results show us that the hydrogel does not interfere with cell viability. As shown in the following graph, the sample 1 (alginate 1,75%, calcium 0,2%) maintain values very close one another and they are alike as the values of the negative control. In the sample 2 (alginate 2%, calcium 0,19%) the values are more dispersed at 24 hours, however, at 72 hours the cell viability increases a little compared to the negative control.

In comparison to the controls (negative and positive), it can be affirmed that both samples are biocompatible after 24 and 72 hours from the cytotoxic assay. This means that the synthetized hydrogel is a good biomaterial.

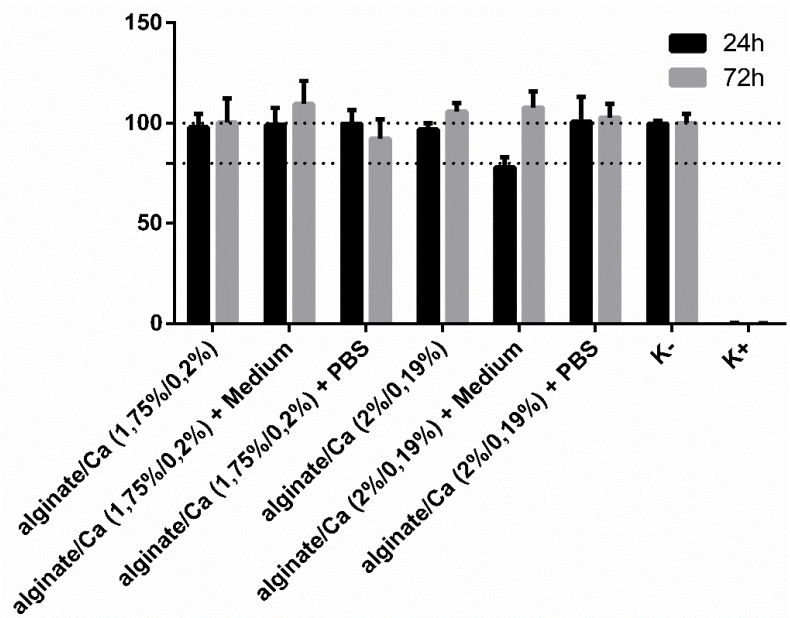


Figure 6 - Cell viability of the hydrogel samples to 24 and 72 hours compared to controls (n=5)

2.7. CHARACTERIZATION OF THE TOXICITY OF THE HYDROGEL METABOLITES

The studied hydrogel appears to have very low percentages of toxic metabolites. That means that the biomaterial is as much compatible to human tissue as possible. This is one of the most important characteristics in a biomaterial. Between the two samples there is a minor difference that show no significance.

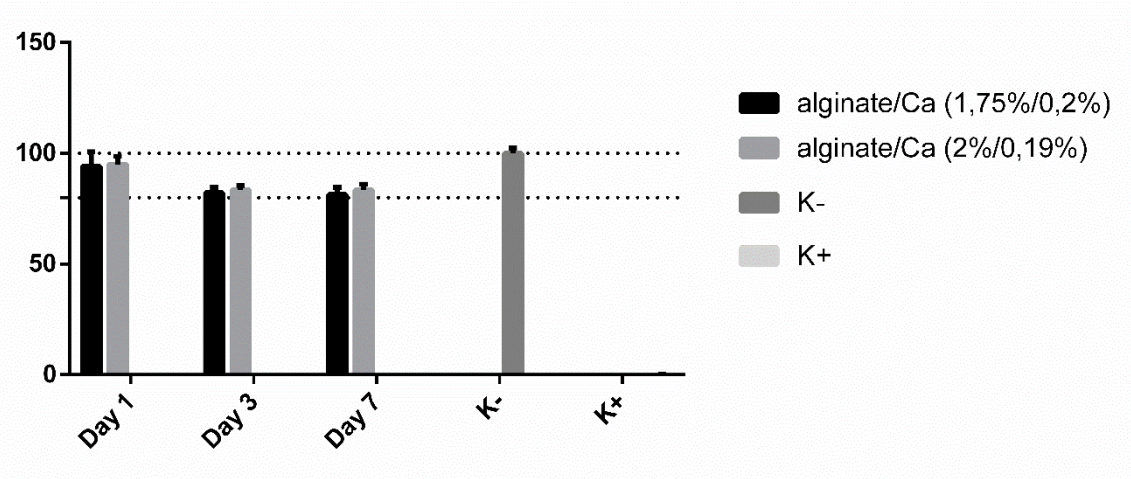


Figure 7 - Toxicity of the hydrogel metabolites after 24 and 72 hours (n=5)

CONCLUSIONS

The association of sodium alginate with calcium solutions produce hydrogels that are highly compatible with skin tissue and their metabolites are non-toxic. However, they have the best values of degradation rates and swelling properties. This alginate/calcium hydrogel prove to had a very long estability when conserved in right conditions: away from light and ambient exposure.

In the future, we should try adding another component or even adjust the concentrations to make a biomaterial with even better characteristics. I think it would be profitable and enriching to this project the addition of *Aloe vera* to obtain a hydrogel with more qualities. *Aloe vera* would enrich this biomaterial with analgesic, anti-inlammatory, antimicrobial and reparing properties.

REFERENCES

[1] R. Pereira, A. Carvalho, D.C. Vaz, M.H. Gil, A. Mendes, P. Bártolo, Development of novel alginate based hydrogel films for wound healing applications, Int. J. Biol. Macromol. 52 (2013) 221–230. doi:10.1016/j.ijbiomac.2012.09.031.

[2] K.Y. Lee, D.J. Mooney, Alginate: properties and biomedical applications., Prog. Polym. Sci. 37 (2012) 106–126. doi:10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003.

[3] K.B. Fonseca, S.J. Bidarra, M.J. Oliveira, P.L. Granja, C.C. Barrias, Molecularly designed alginate hydrogels susceptible to local proteolysis as three-dimensional cellular microenvironments, Acta Biomater. 7 (2011) 1674–1682. doi:10.1016/j.actbio.2010.12.029.

[4] S.J. Bidarra, C.C. Barrias, K.B. Fonseca, M.A. Barbosa, R.A. Soares, P.L. Granja, Injectable in situ crosslinkable RGD-modified alginate matrix for endothelial cells delivery, Biomaterials. 32 (2011) 7897–7904. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.07.013.

[5] J.A. Hunt, R. Chen, T. van Veen, N. Bryan, Hydrogels for tissue engineering and regenerative medicine, J. Mater. Chem. B. 2 (2014) 5319–5338. doi:10.1039/C4TB00775A.

[6] R.F. Pereira, P.J. Bártolo, Traditional Therapies for Skin Wound Healing, Adv. Wound Care. 0 (2014) 140131092716009. doi:10.1089/wound.2013.0506.

[7] P. Agrawal, S. Soni, G. Mittal, A. Bhatnagar, Role of Polymeric Biomaterials as Wound Healing Agents, Int. J. Low. Extrem. Wounds . 13 (2014) 180–190. doi:10.1177/1534734614544523.

[8] G. Valacchi, I. Zanardi, C. Sticozzi, V. Bocci, V. Travagli, Emerging topics in cutaneous wound repair, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1259 (2012) 136–144. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06636.x.

[9] K.A. Rieger, N.P. Birch, J.D. Schiffman, Designing electrospun nanofiber mats to promote wound healing – a review, J. Mater. Chem. B. 1 (2013) 4531–4541. doi:10.1039/c3tb20795a.

[10] D.R. Figueira, S.P. Miguel, K.D. de S??, I.J. Correia, Production and characterization of polycaprolactone- hyaluronic acid/chitosan- zein electrospun

bilayer nanofibrous membrane for tissue regeneration, Int. J. Biol. Macromol. 93 (2016) 1100–1110. doi:10.1016/j.ijbiomac.2016.09.080.

[11] S.P. Miguel, M.P. Ribeiro, H. Brancal, P. Coutinho, I.J. Correia, Thermoresponsive chitosan-agarose hydrogel for skin regeneration, Carbohydr. Polym. 111 (2014) 366–373. doi:10.1016/j.carbpol.2014.04.093.

[12] J.S. Disha, M. Hosney, A. Begum, M. Mahfuz, A. Khan, N. Khatun, S. Ahmed, M.S. Islam, R. Karim, R. Islam, M. Hossain, A. Hasan, Preparation and Characterization of Xanthan Gum-based Biodegradable Polysaccharide Hydrogels, Res. J. Mater. Sci. 4 (2016) 13–18. http://www.isca.in/MATERIAL_SCI/Archive/v4/i4/4.ISCA-RJMatS-2016-015.php.

[13] S.F. Hosseini, M. Zandi, M. Rezaei, F. Farahmandghavi, Two-step method for encapsulation of oregano essential oil in chitosan nanoparticles: Preparation, characterization and in vitro release study, Carbohydr. Polym. 95 (2013) 50–56. doi:10.1016/j.carbpol.2013.02.031.