

João Guilherme Sousa de Oliveira

Manipulação como alternativa magistral a produtos suspensos pela Indústria

Dissertação de Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica, orientada pela Professora Doutora Olga Calado
e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2013



Eu, João Guilherme Sousa de Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2001123277, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo desta Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 13 de Setembro de 2013.

O Orientador da Monografia

(Dra. Olga Calado)

O Aluno

(João Guilherme Sousa de Oliveira)

Agradecimentos

À minha família, pelo apoio incondicional durante todos os anos do curso;

À Ana Jerónimo pela força que me deu e pela paciência que teve comigo neste percurso;

À Dra. Olga Calado pela amabilidade e disponibilidade em ajudar na elaboração desta monografia;

À Equipa da Farmácia Saúde, e em especial à Dra. Anabela Mascarenhas e à Dra. Ana Filipa Lourenço, por toda a ajuda prestada, tendo sido as principais guias para a sua realização;

Ao Dr. Gil Ramos e Dr. Nélio Oliveira pela ajuda na escolha do tema;

À Dra. Mélanie da Farmácia Luciana & Matos pelo tempo e conselhos dispensados;

A todos os meus amigos;

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Agradeço-vos com enorme amizade uma dívida eterna.

“Todos os seres humanos nascem livres e iguais em dignidade e em direitos. Dotados de razão e de consciência, devem agir uns para com os outros em espírito de fraternidade.”

Artigo 1º da Declaração Universal dos Direitos Humanos

Lista de Acrónimos

AEX – Autorização Excepcional

ANF – Associação Nacional de Farmácias

AUE – Autorização de Utilização Especial

BPF – Boas Práticas de Fabrico

DCI – Denominação Comum Internacional

EM – Estado Membro

FGP – Formulário Galénico Português

GPS – *Global Positioning System*

INE – Instituto Nacional de Estatística

IVA – Imposto de Valor Acrescentado

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

LEF – Laboratórios de Estudos Farmacêuticos

MM – Medicamentos Manipulados

OF – Ordem dos Farmacêuticos

OMS – Organização Mundial de Saúde

PVP – Preço de Venda Pública

SWOT – *Strong, Weak, Opportunities, Threats*

Conteúdo

1. Introdução	9
2. Objectivos	10
3. Fundamentação Teórica	10
3.1 O Farmacêutico em Portugal	10
3.2 O fabrico do medicamento	11
3.3 Industrialização da Farmácia em Portugal	12
3.4 A crise nas Farmácias	Erro! Marcador não definido.
3.5 A perspectiva do Utente	14
3.6 A manipulação como alternativa	14
3.6.1 Medicamentos com baixo valor económico	15
3.6.2 Irregularidades no mercado e as acções do Infarmed	16
3.6.3 As acções da Comunidade Farmacêutica	17
4. Case-study:	18
5. Conclusões	23
6. Anexos	26
7. Referências Bibliográficas	33

Lista de Anexos

Anexo 1 – Ficha electrónica de comunicação de falhas de *stock*

Anexo 2 – Lista de medicamentos considerados essenciais pela OMS

Anexo 3 – Ficha de preparação do Cefadroxil em suspensão oral 100mg/ml

Anexo 4 – Factores aplicados para o cálculo dos honorários na determinação do PVP do MM

Anexo 5 – Factores aplicados ao valor das matérias-primas na determinação do PVP do MM

I. Introdução

Desde o início dos tempos da civilização moderna que é reconhecida a actividade de fabrico de medicamentos como uma arte só ao alcance de alguns indivíduos especializados para tal. O Farmacêutico é um deles e será, certamente, o mais apto a nível profissional para a executar.

No entanto, com a industrialização, a arte de preparar os medicamentos na farmácia tornou-se quase anódina, quando em outros tempos caberia às antigas boticas essa responsabilidade total ¹. Porém, são ainda reconhecidos aos medicamentos manipulados a sua necessidade vital em algumas situações patológicas, embora a sua necessidade e prescrição ocorra com pouca frequência.²

Com efeito, a partir de 2004 é aplicada uma nova legislação que visa reforçar a posição do medicamento manipulado (MM) na sociedade portuguesa, como salvaguarda da saúde pública na sua utilização, com novas normas e guias, como as BPF, que garantam a obtenção de um produto de máxima qualidade, eficácia e segurança.^{3, 4, 5}

Os medicamentos manipulados são uma resposta de excelência na terapêutica individualizada, sendo a principal razão pela qual é cada vez mais frequente a prescrição e preparação destes produtos. É possível, por este método, ajustar a terapêutica a um determinado perfil fisiopatológico de um doente específico, seja por aspectos como a idade, sexo, condições físicas e psicológicas, tipo de metabolismo, entre outras características.

A associação de substâncias activas é também possível por uso de fórmulas magistrais, quando tal medicamento não é disponibilizado a nível industrial, desde que se justifique do ponto de vista farmacoterapêutico.

Em países desenvolvidos já se nota uma expansão da utilidade da arte da manipulação com extensão para novas áreas terapêuticas, como por exemplo na preparação de medicamentos contendo citostáticos ou mesmo na preparação de produtos para veterinária.⁶

É também com o preenchimento de nichos de mercado não ocupados pela Indústria Farmacêutica que o MM assume relevante importância. Certas substâncias activas com utilidade terapêutica comprovada, podem ser fabricadas em alternativa à respectiva especialidade farmacêutica que, por razões principalmente de ordem económica, deixam de ser produzidas pontual, indefinida ou permanentemente, ou nunca sequer chegaram a entrar no mercado.^{1, 2, 7, 8, 9}

Este estudo visa assim mostrar a utilidade e a importância da manipulação na Farmácia de Oficina como uma alternativa para colmatar situações de ruptura de fornecimento de medicamentos, assim como evidenciar o impacto económico que traz para o Estado e para o Utente em Portugal.

2. Objectivos

Os objectivos específicos deste trabalho são:

- Identificar as situações que promoveram a ruptura do fornecimento de medicamentos;
- Enumerar e caracterizar exemplos de medicamentos que sofreram ruptura de *stock*;
- Localizar a manipulação a nível legal como alternativa para a preparação de medicamentos em falta;
- Identificar os pontos fortes e fracos da manipulação (análise SWOT);
- Diferenciar o impacto que o medicamento comercializado antes da sua ruptura de *stock* e o MM trazem a nível económico para o Farmacêutico, Utente e Estado;
- Evidenciar a importância do papel do Farmacêutico na manipulação;
- Evidenciar a importância da relação do Farmacêutico com o Utente e Médico Prescritor.

3. Fundamentação Teórica

3.1 O Farmacêutico em Portugal

É em meados do ano de 1460, no reinado de D. Afonso V, que ocorre em Portugal o reconhecimento do papel do boticário que, por lei, substituiria os Médicos (físico e cirurgião) na preparação dos medicamentos, tendo ficado totalmente assente na lei de 23 de Abril de 1461, de D. Afonso V, que o seu fabrico e dispensa seriam exclusivos dos boticários, mas só com aconselhamento do físico ou cirurgião.^{1,2}

No entanto, desde o século XVI (1521) até ao século XIX (1834), os aspirantes a boticários teriam que fazer um exame regulado pelo regimento do Físico-mor do Reino.¹

O ensino a nível superior esteve apenas reservado aos Médicos até ao século XIX, muito devido ao facto de só começar a existir literatura escrita por e para boticários a partir do século XVIII e não haver uma organização no domínio dos boticários que conseguisse implementar um sistema de ensino em Portugal, mesmo quando a realidade e o avanço científico gritavam pela necessidade de um sistema de aprendizagem mais elaborado, limitando-se à aprendizagem por transmissão de saber nas próprias boticas.^{1,9}

O verdadeiro ensino Farmacêutico nasceu depois em 1836 - já com uma sociedade farmacêutica aí recentemente formada -, com a criação de Escolas de Farmácia anexas à Faculdade de Medicina de Coimbra e às Escolas Médico-Cirúrgicas de Lisboa e Porto, apesar de ainda se poder aceder, até 1902, à profissionalização por via das boticas. Só depois de aprovada uma nova reforma formulada pelas Cortes do reino, era obrigatório que todos os candidatos a ascender a Farmacêuticos tivessem que frequentar o Curso de Farmácia.^{1,9}

O Farmacêutico é hoje definido como um especialista do medicamento desde a sua elaboração até à sua dispensa, sendo a sua área de Farmácia uma das bases que, juntamente com a Medicina, tornam-se nas mais importantes carreiras profissionais existentes no que conta à higiene e saúde pública. No entanto, na maioria dos casos, por desempenhar a sua função de forma discreta - e quase mecânica - aos olhos do público em geral, faz com que não haja um merecido reconhecimento do seu valor.²

3.2 O fabrico do medicamento

O medicamento é definido como *“toda a substância ou composição que possua propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas (...)”*¹⁰, possibilitando a restauração, correcção ou mudanças no organismo e/ou das suas funções, podendo também ser utilizado para fins de diagnóstico.

O fabrico de medicamentos remonta já desde o início dos tempos da história humana, utilizando formas tão simples de tratamento como o uso de plantas ou outros produtos naturais para tratamento de feridas usadas pelo homem primitivo.² Mas é a partir de Galeno (131-200 D.C.) - o “Pai da Farmácia” -, que o seu fabrico terá tido um novo significado como uma arte magistral. Este introduziu as definições ainda actuais de “princípio activo” “adjuvante” e “excipiente” como parte integrante de um medicamento, mesmo que para a altura se utilizassem produtos de origem natural¹. A introdução da medicação química só

viria a ocorrer só em inícios no séc. XVI por via de Paracelso, onde utilizou sais de antimónio e mercúrio para fins terapêuticos.¹

É, no entanto, entre os séc. XVII e séc. XIX que surgem novas descobertas na área científica, com grandes avanços nos domínios da anatomia, química – principalmente a Química Farmacêutica -, farmacologia, terapêutica experimental, entre outros, que traduzem-se como toda a base da farmácia como a conhecemos hoje, resultando numa enorme revolução para a doutrina farmacêutica que teve o seu pico de crescimento nos finais do séc. XVIII e inícios do séc. XIX.¹

3.3 Industrialização da Farmácia em Portugal

A Indústria Farmacêutica em Portugal começou a desenvolver-se nos finais do século XIX, onde o primeiro investimento de grande peso no mercado ficou a cargo de uma sociedade anónima denominada Companhia Portuguesa Higiene em 1891.^{1,8,9}

No seguimento desta, outras mais surgiram ao longo dos anos, tendo ocorrido um salto competitivo e evolutivo já no século XX, principalmente na altura da Primeira Guerra Mundial, com um enorme avanço científico nas áreas da física e química, levando a um grande desenvolvimento a vários níveis, como a nível da Tecnologia Farmacêutica onde se desenvolveram novas formas farmacêuticas.¹

Com o tempo, a Indústria Farmacêutica pôs quase de parte toda a arte de fabrico magistral de preparações medicamentosas, retirando posição comercial e um certo estatuto social, deixando apenas espaço para o fabrico de alguns medicamentos mais direccionados para um nicho de mercado pequeno, como algumas preparações de uso veterinário, dermatológico e de uso pediátrico². Desde então, e ainda hoje, a Farmácia de Oficina procura tentativas de se reafirmar na sociedade, por melhoramento dos serviços Farmacêuticos e por diferenciação e promoção de outros tipos de serviços de saúde em prol do doente.²

3.4 A influência da crise sobre o medicamento

Devido às dificuldades criadas pela crise económica mundial e consequências derivadas dela, hoje, a indústria farmacêutica e vários laboratórios, não conseguem disponibilizar no mercado nacional Português um número de *stock* necessário para atender às exigências do

mercado. Em algumas situações o produto deixa mesmo de ser produzido e, assim, comercializado. Como consequência, o Utente acaba por ter de esperar um tempo indeterminado para obter a sua medicação, podendo até mesmo deixar de a ter indefinida ou permanentemente.

De entre as razões apresentadas e noticiadas, esta situação pode ocorrer devido a problemas de produção, falta de matéria-prima, inviabilidade económica, entre outras. Mas é certamente resultante da crise que atingiu as Farmácias Portuguesas, que reside a maior justificação para este problema.

Com a necessidade de reduzir despesas, o Governo teve a necessidade de fazer cortes a nível da pasta da Saúde, que atingiu directamente as farmácias levando à imposição de medidas drásticas, como a redução de preços dos medicamentos, a implementação da prescrição por DCI ¹¹ - levando ao crescimento da venda de medicamentos genéricos muito mais baratos que o de marca -, e a abrupta redução da margem de lucro para as entidades envolvidas no ciclo do medicamento, como a Indústria Farmacêutica, armazenista e a própria Farmácia de oficina. A situação actual, como consequência da imposição destas medidas, leva a que muitas farmácias não tenham a capacidade financeira para adquirir medicamentos, estando o fornecimento destes suspenso pelas distribuidoras e estas, por consequência, também não têm viabilidade para poder cumprir perante a indústria. Estas últimas acabam também assim por não poder fornecer os medicamentos às farmácias.

A justificação pela ruptura do acesso aos medicamentos vem mencionada de forma resumida pelo presidente da ANF, Dr. Paulo Duarte, onde afirma que está relacionado “*com a ruptura da própria cadeia de abastecimento*”.

O Infarmed, para colmatar as situações de ruptura de *stock*, providenciou uma ficha em formato electrónico para comunicar essas ocorrências, de forma que profissionais de saúde e Utentes possam aceder e comunicar situações de impossibilidade em aceder ao produto pretendido (*Ver Anexo 1*).¹²

Foi também providenciado um sistema de GPS *online* para identificar as farmácias mais próximas onde poderão encontrar determinado medicamento (ou substância activa) ¹³, considerado essencial pelas normas estabelecidas pela OMS (*Ver anexo 2*).¹⁴

No entanto, e apesar destas medidas, poderá não ser solução suficiente para contrariar a crescente ocorrência destas situações. Entre outros factores, o tempo de resolução pode

ser indefinido e não haver um acesso equitativo a outros medicamentos que são igualmente importantes e que não constam da lista de medicamentos considerados “essenciais”.¹⁴

3.5 A perspectiva do Utente

Apesar do Estado e o Ministério da Saúde tentarem defender os direitos do cidadão como Utente, este acaba por ser sempre, no meio disto tudo, o verdadeiro prejudicado. Após as novas alterações à política do medicamento - e com as consequências provindas destas -, o Utente passou a deixar de ter um acesso rápido e facilitado à sua medicação como outrora. Com a falha de abastecimentos, o acesso ao medicamento ficou limitado, obrigando o Utente a ter que enveredar pelos seguintes caminhos:

- Reservar a medicação na farmácia e aguardar que seja repostado o stock, tendo obrigatoriamente que voltar para a ir buscar;
- Procurar noutras farmácias pela mesma medicação;
- Procurar no Médico uma nova alternativa terapêutica;
- Fazer queixa às autoridades competentes (Infarmed).

Para além do inconveniente de não ter a disponibilidade imediata, a medicação pode ser considerada essencial para a saúde do Utente, colocando-o sempre numa situação de risco.

Muitos dos Utentes que são confrontados com esta situação mostram-se resignados. No entanto, é cada vez maior o descontentamento dos mesmos e, porque o único meio de acesso ao medicamento é a partir da Farmácia. No fundo, o Farmacêutico é o único envolvido no circuito do medicamento que entra em contacto directo com o doente, tendo o papel preponderante de tentar solucionar da melhor maneira a situação, procurando amenizar a preocupação e insatisfação dos Utentes.

3.6 A manipulação como alternativa

Está estipulado por lei que, entre outras funções, “*incumbe à profissão farmacêutica prover medicamentos à população, responsabilidade que inclui (...) a sua preparação*”⁵. No entanto, o próprio Estado tem como princípio geral da Lei de Bases da Saúde promover e garantir o acesso de todos os cidadãos aos cuidados de saúde. Com base nestes primeiros pontos, está

assente que é a política da saúde providenciar e garantir o acesso do Utente à saúde e melhorar a sua qualidade de vida de forma equitativa - pelo que é disposto na Base II do Capítulo primeiro da Lei de Bases da Saúde ¹⁵. Contudo, o próprio Estado tem promovido cortes da despesa na área da saúde que tem dificultado em muito a execução de um sistema de saúde nacional condigno com as necessidades do cidadão português.

Graças a estes cortes, a farmácia de Oficina vê-se agora numa situação em que evidencia a impossibilidade de sobreviver apenas com a venda de medicamentos. Por isso procura noutros serviços uma forma de contornar a crise e de se poder afirmar ainda mais na sociedade.

Uma das soluções passa hoje pelo fabrico de determinados Medicamentos Manipulados (MM) que, para além de possibilitar a produção de medicamentos que a indústria já não vê interesse comercial em produzi-lo, permite o fabrico de determinadas preparações previamente autorizadas e referidas na Lei para venda livre - também denominadas de “mezinhas” - com a garantia de qualidade que uma Farmácia qualificada, com laboratório certificado ^{3,4}, poderá permitir.

Outra situação em que a manipulação pode apresentar-se como uma oportunidade de afirmação do Farmacêutico, dos pontos de vista profissional e económico, ocorre aquando da necessidade de colmatar uma situação de ruptura de fornecimento de *stock* de determinado medicamento (se a Lei assim o permitir), viabilizando o acesso ao medicamento pelo Utente, com qualidade de nível excelente, pese embora as exigências que esta arte requer, tanto para o Farmacêutico, como para o Utente.

3.6.1 Medicamentos com baixo valor económico

Mediante a conjuntura socioeconómica adversa que abalou os alicerces da indústria farmacêutica, com a diminuição de preços para valores inoportáveis que inviabilizam a produção de medicamentos - ou alguma obtenção de lucro -, muitos laboratórios decidem virar a sua atenção para outros mercados internacionais ou, pura e simplesmente, cessar toda a linha de produção de determinado medicamento, como a Hidrocortisona, por exemplo, cujo preço é tão barato que os laboratórios deixam de ter interesse em comercializar esse medicamento. A solução para este caso acaba por achar uma alternativa terapêutica noutros corticóides com excepção de casos com insuficiência adrenocortical, em

que existe como alternativa o uso de Prednisona com ajuste de dose; ou ser importado de outro EM como AEX, desde que reunidas as condições para tal.^{16, 17, 18}

3.6.2 Irregularidades no mercado e outras acções do Infarmed

Apesar da exportação de medicamentos para outros países ser legal, e garantidamente uma viabilidade económica, é obrigatório que haja um nível de *stock* nacional que permita o acesso ao medicamento sem comprometimentos e de forma equitativa para todos os Utentes^{15, 16, 17}. No entanto, e apesar do Infarmed, teoricamente, conseguir garantir um *stock* viável, a verdade é que muitas farmácias não conseguem adquirir esses produtos, seja por dificuldades financeiras das farmácias como dos próprios armazenistas.

No entanto, e como foi comunicado à agência Lusa pelo Infarmed em Abril²⁰, foi detectada a ocorrência de exportação ilegal de medicamentos, que estavam em falta nas farmácias. O Infarmed descobriu que alguns medicamentos se encontravam rateados no mercado nacional porque eram canalizados pelos grossistas para exportação, sendo que em alguns casos até mesmo farmácias estiveram envolvidas no abastecimento desses grossistas. Um dos casos ocorreu em 2012 com a Levemir®, uma insulina usada por diabéticos e considerado um medicamento essencial pela OMS. Em outros casos, notou-se que durante um período de tempo, determinadas farmácias deixaram de conseguir ser abastecidas com certos medicamentos, enquanto se mantinha o exercício de exportação. Eram os casos do Symbicort® (um broncodilatador), Coaprovel® (um anti-hipertensor), Ciprallex® (um anti-depressivo), Lovenox® (um anticoagulante oral), o Sinemet® (um anti-parkinsoniano) e o Levemir® (insulina), todos reportados como de difícil acesso.

Nisto, o Infarmed, para além de agir em conformidade ao propor uma alteração legislativa que permita que medicamentos ditos essenciais alvos de exportação extra ou intracomunitário não comprometessem o abastecimento nacional, criou sistemas para que os profissionais de saúde, e mesmo os Utentes, possam identificar a ocorrência de ruptura de *stock*, como já anteriormente mencionado (*Ver ponto 3.4 – A Influência da crise sobre o medicamento*). No entanto, mesmo activando os mecanismos de alerta, muitas farmácias vêm-se na incapacidade de poderem providenciar a medicação no prazo estipulado por lei de 12 horas para medicamentos que, teoricamente, ainda se encontram no circuito de distribuição.¹⁷

Outras soluções, para minimizar o impacto da indisponibilidade dos medicamentos num curto espaço de tempo, para os casos em que o medicamento não esteja em circulação, passa por desenvolver determinadas acções tais como:

- Identificar alternativas terapêuticas em comunicação com peritos;
- Permitir desencadear uma AUE de medicamentos se disponível noutra EM;
- Envolver o titular da AIM a resolver a situação de ruptura e apurar alternativas (AEX, identificação de similares noutros países...);
- Colaborar com o titular da AIM na pesquisa de fabricantes alternativos;
- Possibilitar o abastecimento de mercado, de forma expedita, quando a situação de bloqueio se deve ao próprio Infarmed (por acção de inspecções, autorizações de importação, libertações de lote, etc.).

3.6.3 As acções da Comunidade Farmacêutica

Outra solução apresentada, mas desta vez pela Comunidade Farmacêutica, passa por possibilitar o fabrico de medicamentos em situações pontuais, como os casos do Hospital de São João do Porto, que tomou a iniciativa de produzir medicamentos que laboratórios já não vêm interesse comercial em produzir, e o Laboratório Militar que, a pedido do Ministério da Saúde, fabrica oito medicamentos para uso hospitalar a nível pediátrico.

O caso das farmácias comunitárias também não foge à regra, produzindo pela arte da Manipulação determinados medicamentos em falta no mercado, seja pela inviabilidade económica de ser produzida em grande escala, seja pela actual situação de constantes rupturas de *stock* – produção apenas permitida se abrangida pela Lei. No entanto, esta actividade pode trazer encargos tanto para a Farmácia, como para o Utente e mesmo para o Estado.

A título de exemplo, uma das soluções orais mais produzidas por manipulação que, apesar de não ser comercializado em Portugal nem sequer fazer parte da lista de substâncias manipuláveis, é o **Trimetoprim** a 1% (V/V) para uso pediátrico - um antibiótico usado para infecções do trato urinário ou na Otite média aguda que, na forma de MM, tem um prazo de validade máximo de 1 mês. Em Espanha este medicamento está comercializado com o nome de **Tediprima**® em suspensão oral 80mg/5ml. Nesta situação, o problema reside sobre o

PVP que o Utente tem que pagar, mesmo que seja participado pelo estado, sendo o seu PVP em Espanha do produto comercializado é inferior a 2€. Em suma, acresce o problema de ser um maior encargo para o Estado e, acima de tudo, para o Utente (com PVP a rondar os 35€ que, com a participação de 30% em vigor, o Utente paga cerca de 24€ e o Estado cerca de 11€) que, provavelmente ficaria mais barato se a Indústria a produzisse.

4. Case-study:

Utilizando como *case-study* farmácias da região centro de Portugal, como a Farmácia Saúde (Tavarede, Figueira da Foz), Farmácia Barros (Pombal) e Farmácia Luciana & Matos (Coimbra), pôde-se observar a necessidade de produzir determinados medicamentos manipulados para colmatar a falta dos respectivos produtos comercializados que sofreram ruptura de *stock*, sem reposição à vista. Alguns dos casos que apareceram foram:

- Floxapen® em suspensão oral 50mg/ml (código #8378919)*
- Ceforal® pó para suspensão oral 100mg/ml (#4555199)
- Quadriherme® em pomada (#9654509)
- Tarmed® 40mg/g Champô (#3612280)
- Atarax® em cápsulas (#)

* Já repostos

Estes foram apenas alguns casos de ruptura de *stock* que a Lei permite o fabrico de MM, para além de ter que vir prescrito em receita médica. Todavia, para produzir um medicamento destes, um rol de procedimentos deve ter-se em conta:

Para poder produzir cada um destes medicamentos, a Farmácia tem que obter as matérias-primas que tenham monografia na Farmacopeia, através dos grossistas autorizados²². Mas, por estarem muitas das vezes indisponíveis em território nacional, ou porque compensa mais adquirir directamente, são importadas de distribuidoras espanholas, como a Fagron ou a Acofarma.

No entanto, para o caso de querer obter as matérias-primas a partir destas distribuidoras, a Farmácia tem que encomendar um mínimo de quantidade da matéria-prima ou pagar um montante mínimo. Para casos em que é só necessário uma pequena porção de matéria-

prima, acaba por ser prejudicial para as Farmácias, por verem o produto a ficar retido na prateleira sem utilização, com o prazo de validade a expirar.

Por outro lado, para produzir o MM, é necessário dispensar um Farmacêutico, que é o único com habilitações e com autorização para o fazer. É uma tarefa que requer algum tempo e, em muitos casos, as farmácias não têm condições para ficarem privados do Farmacêutico em outras tarefas, principalmente no atendimento. É um processo que segue um protocolo de passos na preparação, garantindo as BPF para se obter um produto final que exige um nível de qualidade excepcional. As monografias podem ser obtidas através do Formulário Galénico Português, como por contacto directo com o LEF, um laboratório independente de investigação, que tanto realiza estudos de qualidade sobre medicamentos como ainda apoia os Farmacêuticos em várias matérias que concernem o medicamento, como possibilitar as fichas de preparação do medicamento (*Ver anexo 3*).

Como é um tipo de actividade que exige mão-de-obra qualificada, como pela morosidade do processo que inclui passos como: a obtenção das matérias-primas, preparação, controlo de qualidade, a embalagem, rotulagem, verificação do produto final até à dispensa do medicamento, sempre garantindo a implementação dos sistema de garantia da qualidade em todo o processo – e assim dar também cumprimento aos regulamentos aplicáveis -, conclui-se que este produto deve ter um preço que satisfaça as suas exigências. O cálculo do PVP segue então três vertentes distintas: ²²

A) O valor dos honorários do Farmacêutico – tem por base um factor (F) cujo valor é actualizado todos os anos (consoante a proporção do crescimento do índice de preços ao consumidor, divulgado pelo INE respeitante ao ano anterior), tendo este ano o valor de 4,51€. Este factor multiplica a um determinado valor que depende da forma farmacêutica do produto final e a quantidade utilizada (*Ver Anexo 4*). A aplicação deste factor (F) já não se aplica para substâncias vendidas a granel.

B) O valor das matérias-primas – que são determinados pelo valor de aquisição multiplicado por um factor que é usado consoante o tipo de unidade de medida (em massa) que foi utilizada ou dispensada (*Ver Anexo 5*).

C) O valor dos materiais de embalagem – que corresponde ao valor de aquisição a multiplicar pelo factor de 1,2.

Depois o PVP é calculado com base na soma destas três vertentes a multiplicar por um factor final de 1,3 e, por fim, acrescido de IVA à taxa em vigor:

$$[\text{Honorários (A)} + \text{Matéria Prima (B)} + \text{Embalagem (C)}] \times 1,3 \times \text{IVA (6\%)}$$

O cálculo do PVP acaba sempre por se traduzir num valor alto, quando comparado com o valor do medicamento que se encontrava disponível no mercado. Isto acaba por ter um impacto negativo para o Utente, que se vê agora obrigado a pagar um montante acima do que pagava anteriormente pela mesma medicação, mesmo que esta seja passível de ser comparticipada pelo Estado na condição de MM.

O MM, para poder ser comparticipado – em 30% do respectivo preço -,tem que atender aos seguintes critérios exigidos pela Lei;²³

- Fazer parte da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis;^{23, 24}
- Quando não existe no mercado o medicamento com igual substância activa na forma farmacêutica pretendida;
- Quando é necessário adaptar-se a dose ou forma farmacêutica para determinado grupo populacional (pediatria ou geriatria);
- Deve ser prescrito por um Médico, onde na receita deverá constar o nome da ou das substâncias activas, a sua dosagem, forma farmacêutica e uma referência com “Medicamento Manipulado” e/ou “f.s.a.” (Faça Segundo Arte) inscritos;
- Quando ocorre uma lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente.

Será usado como exemplo, nesta monografia, o caso do **Cefadroxil** em pó para suspensão oral (Ceforal®) que em 7 de Abril de 2011 foi notificado ao Infarmed a sua suspensão no mercado²⁶, sem data prevista para a reposição do produto no mercado.

Trata-se de um antibacteriano de baixo espectro de actividade, do grupo das cefalosporinas, utilizado em pediatria para tratamento de infecções do trato respiratório (amigdalite, faringite, bronquite, otite média etc.), da pele e tecidos moles (abcessos, celulites, úlceras de decúbito, erisipela, impetigo, etc.) e ainda para infecções das vias genito-urinárias (cistite, pielonefrite, anexite).²⁷

Este é um exemplo de medicamento que por ter sido suspenso, foi necessário proceder ao seu fabrico pela arte da manipulação, por acesso à sua monografia no FGP²⁸ e, embora não esteja contemplado na lista de medicamentos comparticipáveis, é passível de o ser visto preencher todos os requisitos de excepção impostos pela lei na medida que:

- Deixou de ser comercializado
- Não existe no mercado a forma farmacêutica pretendida (suspensão oral) com a mesma substância activa.
- Não existe a dose certa para o alvo populacional (pediatria)

Dadas estas razões, e discutindo o assunto entre o Farmacêutico, Médico Prescritor e o Utente, este último pode assim adquirir este tipo de medicamento passível de ser participado. O Utente deve então dirigir-se ao seu Médico de forma a adquirir a receita com o MM prescrito, respeitando sempre as exigências impostas por Lei ²³.

Todavia, o MM acaba por ser sempre mais caro para o Utente em relação ao medicamento de marca, como poderemos verificar na tabela de exemplos seguinte:

Medicamentos	PVP	PVP ¹	PVP ²	PVP MM	PVP MM ¹
Atarax	2,76€	n.a.	n.a.	38€	29€
Ceforal	8€	2,5€	1,3€.	43€	33€
Flagyl	2€*	n.a.	n.a.	28€	21€
Floxapen	6,60€	2€	1€	38€	29€
Quadriдерme	6,75€	n.a.	n.a.	28€	21€
Tarmed	6,95€	n.a.	n.a.	30€	23€
Total	998	908	90		

Tabela N°I – Tabela comparativa entre valores aproximados do último PVP verificado de medicamentos de marca e os respectivos MM, com diferentes regimes de participação (PVP – Preço de Venda ao Público sem participação do Estado; PVP* - PVP com participação do Estado em regime geral do SNS; PVP** - PVP com participação do Estado em regime especial do SNS; PVP MM – Preço do Medicamento Manipulado sem participação do Estado; PVP MM* - Preço do Medicamento Manipulado com participação do Estado (30%); n.a. – não aplicável).

*Preço do medicamento obtido em Espanha

Observando os valores, podemos aferir que o Utente acaba por pagar mais mesmo que o MM seja participado.

Para o lado do Estado, este acaba por perder mais dinheiro, ao ter que pagar um valor pela participação a 30% do MM mais elevado do que se tivesse de o fazer pela participação do medicamento de marca.

E de ter em conta que, pelo facto de haver alguns produtos esgotados há muito tempo, estes já não são comparticipados. No entanto, pelo PVP que apresentavam, e mesmo tendo direito a comparticipação, o Estado pagaria sempre muito menos comparativamente ao que tem que pagar pela comparticipação pelos MM.

Por outro lado, a Farmácia acaba por garantir um saldo bastante positivo, quando comparado com o que ganharia se apenas dispensasse o medicamento de marca.

5. Conclusões

Na realidade não é fácil determinar as causas reais que levaram à diminuição ou cessação do abastecimento das farmácias com medicamentos, visto existirem várias possibilidades:

- Diminuição dos preços dos medicamentos em Portugal para valores mais baixos que a média europeia, aliciando os produtores a exportar para fora do país;
- Falta de capacidade da indústria abastecer o mercado quer por problemas de produção ou porque já não vê viabilidade económica em fazê-lo;
- A Indústria afirma que produz o suficiente, jogando agora com um número de *stock* no limite inferior. No entanto, houve sempre dificuldades em determinar quais as reais necessidades do país quando se baseiam em valores relativos às vendas dos grossistas às farmácias;
- Existência de medicamentos rateados pela indústria e grossistas, controlando mais as quantidades disponíveis para cada farmácia;
- Exportação ilegal praticada pelos grossistas e farmácias;
- Incapacidade da farmácia em pagar ao grossista e/ ou este não conseguir pagar ao laboratório.

De qualquer modo, o impacto acaba por ser mais prejudicial para o Utente que acaba por ficar sem medicação, a qual pode ter um cariz de extrema importância terapêutica sendo, por vezes, de necessidade vital para a sua sobrevivência.

Em determinados casos, para colmatar estas falhas ou rupturas de abastecimento de medicamentos, a lei permite que se tomem determinadas medidas, possibilitando também um papel de destaque, embora por vezes limitado, ao Farmacêutico. Este pode, através da

manipulação de medicamentos, produzir preparados magistrais ou officinais de alguns medicamentos em falta, desde que tenha condições legais e funcionais para o fazer.

Fazendo uma análise SWOT, poderemos contextualizar alguns pontos sobre a manipulação na perspectiva do Farmacêutico.



Imagem I – Análise SWOT da manipulação na perspectiva do Farmacêutico

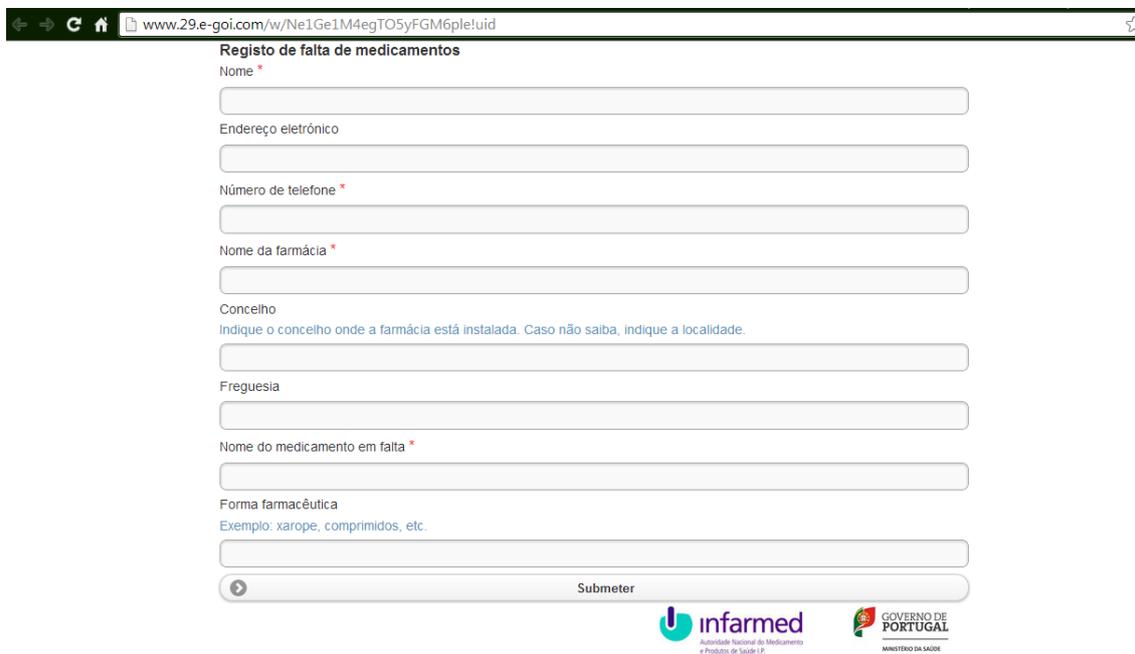
Conclui-se então, de forma resumida, que:

- A manipulação de medicamentos é uma alternativa viável para as rupturas do abastecimento de *stocks*, possibilitando o acesso do medicamento - com qualidade - ao Utente e uma oportunidade de negócio e afirmação para o Farmacêutico;
- O Utente, mesmo que obtenha a sua medicação, acaba por sair sempre prejudicado;
- O Estado, em caso do MM poder ser participado, acabará por perder um montante maior do que se participasse só o de marca;

- O Estado deveria assumir uma posição em defesa do consumidor, emitindo uma portaria que possibilitasse a isenção, ou a aplicação de uma percentagem de comparticipação especial para medicamentos que, ou são importados como AUE ou AEX, ou são manipulados nas farmácias mediante receita médica;
- A relação e comunicação entre o Utente, Farmacêutico e Médico são essenciais para que se encontre a melhor solução em benefício do primeiro.

6. Anexos

Anexo I



The image shows a screenshot of a web browser displaying a form titled "Registo de falta de medicamentos". The browser's address bar shows the URL "www.29.e-goi.com/w/Ne1Ge1M4egTO5yFGM6ple!uid". The form contains several input fields with labels and asterisks indicating required fields:

- Nome *
- Endereço eletrónico
- Número de telefone *
- Nome da farmácia *
- Concelho
Indique o concelho onde a farmácia está instalada. Caso não saiba, indique a localidade.
- Freguesia
- Nome do medicamento em falta *
- Forma farmacêutica
Exemplo: xarope, comprimidos, etc.

At the bottom of the form is a "Submeter" button. Below the form are logos for "infarmed" (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.) and "GOVERNO DE PORTUGAL" (MINISTÉRIO DA SAÚDE).

Ficha electrónica de comunicação de falhas de stock.

(Acesso através do link directo: <http://www.29.e-goi.com/w/Ne1Ge1M4egTO5yFGM6ple!uid>)

Anexo 2

CFT	DCI
1.1.2.3- Cefalosporinas de 3ª. Geração	Ceftriaxona
1.1.5 - Associações de penicilinas com Inibidores das lactamases beta	Amoxicilina + Ácido clavulânico
1.1.8 - Macrólidos	Azitromicina
1.1.10 - Quinolonas	Ciprofloxacina
1.3.2 - Outros antiviricos	Aciclovir
2.6 - Antiepilépticos e anticonvulsivantes	Acido valpróico
	Valproato semisódico
	Carbamazepina
	Fenitoína
2.6 - Antiepilépticos e anticonvulsivantes	Fenobarbital
2.9.1 - Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	Diazepam
2.9.2 - Antipsicóticos	Olanzapina
	Quetiapina
	Risperidona
2.9.4 - Lítio	Lítio
2.12 - Analgésicos estupefacientes	Fentanilo
	Morfina
3.1.1 - Digitálicos	Digoxina
3.4.1.2 - Diuréticos da ansa	Furosemida
4.3.1.2- Antitrombóticos K	Varfarina
5.1.1 - Agonistas adrenérgicos beta	Salbutamol
5.1.3.1 - Glucocorticóides	Beclometasona
	Budesonida
8.2.2 - Glucocorticóides	Dexametasona
	Prednisolona
8.4.1.1 - De ação curta	Insulina aspártico

Lista de medicamentos considerados essenciais pela OMS (página 1/2).

CFT	DCI
	Insulina glulisina
	Insulina humana
	Insulina lispro
8.4.1.2 - De ação intermédia	Insulina aspártico
	Insulina humana
	Insulina humana + Insulina isofânica
	Insulina isofânica
	Insulina lispro
8.4.1.3 - De ação prolongada	Insulina detemir
	Insulina glargina
10.3 - Simpaticomiméticos	Adrenalina
14.1.2 - Corticosteróides; 5.1.3.1 - Glucocorticóides	Budesonida
15.4.2 - Simpaticomiméticos	Brimonidina
15.4.3 - Bloqueadores beta	Timolol
15.4.4 - Análogos das prostaglandinas	Latanoprost
15.4.5 - Outros	Dorzolamida

Lista de medicamentos considerados essenciais pela OMS (página 2/2).

Anexo 3

	Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados	Data: 20-06-12 Página 1 de 2
---	--	---------------------------------

Medicamento: SUSPENSÃO ORAL DE CEFADROXIL A 100 MG/ML

Teor em substância(s) activa(s): Cada ml de suspensão contém 100 mg de substância activa
 Forma farmacêutica: Suspensão
 Data de preparação: 13/09/2013
 Número de lote: 78/12

Matérias-Primas	Lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 ml	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do supervisor e data
Ceforal @1g	18D2877	Grunenthal	FP VIII	10 g	5g (5cp)	5g (5cp)		
Essência de Banana (opcional)	L11080284	Fagron	FP VIII	2 gotas	1-2 gotas	1-2 gotas		
Veículo FGP B12		LEF	FP VIII	q.b.p. 100ml	q.b.p. 50 ml	q.b.p. 50 ml		
Ácido Cítrico para prep sa sol aquosa 25% (m/v)	10H30-B05	Fagron	FP VIII	q.b.p. para pH < 5	q.b.p. para pH < 5	q.b.p. para pH < 5		

Preparação:

Operador:

1. Pulverizar em almofariz de porcelana 5 comprimidos de cefadroxil;	
2. Adicionar lentamente cerca de 5 ml de veículo, levigando o pó até formar uma pasta uniforme;	
3. Adicionar cerca de 25 ml de veículo, em proporções geométricas, agitando bem a cada adição;	
4. Transferir a mistura anterior para uma proveta graduada (rolhada);	
5. Lavar o almofariz com 5 ml de veículo e transferir para a proveta;	
6. Adicionar a essência (opcional);	
7. Completar o volume com veículo até cerca de 40 ml;	
8. Verificar se o pH se encontra abaixo de 5; NOTA: se necessário baixar o pH adicionando a quantidade mínima necessária de Solução Aquosa de Ácido de Cítrico a 25%: basta preparar ± 1g de ac. cítrico para 5ml de água destilada; serão necessárias apenas 1-2 gotas.	
9. Completar o volume final com veículo;	
10. Homogeneizar;	
11. Proceder ao controlo de qualidade	
12. Embalar e rotular.	

Embalagem

Tipo	Material	Capacidade	Lote	Origem	Operador
Frasco de vidro	Vidro âmbar tipo III	100 ml			

Prazo de utilização e condições de conservação:

Condições de conservação: Conservar em frasco de vidro âmbar tipo III (FP) bem fechado, ao abrigo da luz e no frigorífico

Prazo de utilização: Não se encontram desritos estudos de estabilidade para este manipulado. Assim, podemos atribuir, de acordo com as normas gerais de atribuição de prazos de utilização aos medicamentos manipulados da Farmacopeia Americana (desritos no FGP, Parte I, Cap.3.3), um prazo de utilização de **14 dias**.

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Operador
Cor	Suspensão branca - amarelada	Conforme	
Aspecto	Suspensão com aspecto homogéneo	Conforme	
pH	< 5	Conforme	
Quantidade	50 ml ± 5%	Conforme	

Aprovado Rejeitado Supervisor: _____ 20-06-12

Ficha de preparação do Cefadroxil em suspensão oral de 100mg/ml (página 1/2).

	Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados	Data: 13/09/2013 Página 2 de 2

Utente	Nome: Maria Inês Lourenço
	Morada: _____ Telefone: _____

Prescritor	Nome: _____
	Morada: _____ Telefone: _____

Anotações	_____
------------------	-------

Cálculo do preço de venda

Matérias-Primas

Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Valor da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (s/IVA)	Quantidade unitária	Preço			
Cefadroxil Mylan 81g	1emb	8,15	1				8,15
Veículo FGP B12	110 ml	1,20	1	0,0109€/ml	50ml	1,9	1,036
Subtotal A							9,186€

Honorários de manipulação

	Forma farmacéutica	Quantidade	F (€)	Factor multiplicativo	Valor
Valor referente à quantidade	Suspensão	50 ml	4,54	4,5	20,43
Valor adicional					
Subtotal B					20,43

Material de embalagem

Material de embalagem	Preço de aquisição (s/IVA)	Quantidade	Factor multiplicativo	Valor
Frasco vidro âmbar 100ml	0,62	1	1,2	0,7440
Subtotal C				0,7440

Preço de venda ao público do medicamento manipulado

	Valor
$(A + B + C) \times 1,3$	30,36 x 1,3
+ IVA	39,47 x 1,06
D	41,83 €

Dispositivos auxiliares de administração

Dispositivo	Preço unitário	Quantidade	Valor
E			Valor
D + E			

Operador _____ Supervisor _____

Ficha de preparação do Cefadroxil em suspensão oral de 100mg/ml (página 2/2).

Anexo 4

Forma Farmacêutica	Factor multiplicativo	
	Formas farmacêuticas semi-sólidas	Até 100 g
Pomadas propriamente ditas	F x 3	F x 0,01
Geles		
Pomadas com incorporação de API		
Pastas	F x 4,5	F x 0,01
Creμες	F x 9	F x 0,015
Formas Farmacêuticas líquidas não estéreis	Até 100 g ou ml	cada g / ml adicional
Soluções	F x 3	F x 0,005
Soluções com incorporação de API		
Xaropes		
Suspensões	F x 4,5	F x 0,007
Emulsões	F x 9	F x 0,013
Formas farmacêuticas sólidas	Até 10 unid.	Cada unid. Adicional
Papéis medicamentosos	F x 6	F x 0,1
Comprimidos		
Supositórios e Óvulos		F x 0,01
	Até 50 unid.	Cada unid. Adicional
Cápsulas	F x 4,5	F x 0,01
	Até 100 g	Cada g adicional
Pós compostos	F x 3	F x 0,003
Granulados	F x 4,5	F x 0,013

Formas farmacêuticas líquidas estéreis	Até 100 g ou ml	cada g / ml adicional
Soluções estéreis	F x 4,5	F x 0,005
	Até 10 unid.	Cada unid. Adicional
Soluções injectáveis	F x 6	F x 0,1
Suspensões injectáveis	F x 8,5	F x 0,14

Factores aplicados para o cálculo dos honorários na determinação do PVP.

Anexo 5

<i>Medida em peso</i>	<i>Factor multiplicativo *</i>
Quilograma (Kg)	1,3
Hectograma (Hg)	1,6
Decagrama (Dg)	1,9
Gramma (g)	2,2
Decigramma (dg)	2,5
Centigramma (cg)	2,8

Factores aplicados ao valor das matérias-primas na determinação do PVP.

7. Referências Bibliográficas

- ¹ PITA, João Rui; *História da Farmácia*; 3ª ed., Editora Minerva, Coimbra, 2007
- ² PITA, João Rui; *Farmácia e Medicamento – Noções gerais*; Editora Minerva, Coimbra, 1993
- ³ Decreto-Lei n.º 90/2004, de 20 de Abril, Diário da República (1ª série)
- ⁴ Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, Diário da República (1ª série)
- ⁵ Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril, Diário da República (1ª série)
- ⁶ Agência Nacional de Vigilância Sanitária - *Resolução da directoria Colegiada – RDC n.º 67*, de 8 de Outubro de 2007, Ministério da Saúde Brasileiro; [acedido a 11 de Setembro de 2013]. Disponível na Internet:
<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/segurancadopaciente/documentos/>
- ⁷ PRISTA, L. Nogueira; ALVES, A. Correia; MORGADO, Rui; *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica*, 4ª ed., volume I, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1992.
- ⁸ FERREIRA, F.A. Gonçalves; *História da Saúde e dos serviços de Saúde em Portugal*; Fundação Calouste Gulbenkian; Lisboa; 1990
- ⁹ DIAS, José Pedro Sousa; *História da farmácia em Portugal*; [Acedido a 15 de Agosto de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt>
- ¹⁰ Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, Diário da República (1ª série), n.º 33, 8 de Fevereiro de 1991
- ¹¹ Programa do XV governo constitucional – *Legislação Farmacêutica Compilada*; [Acedido a 20 de Agosto de 2013]. Disponível na Internet:
<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO>
- ¹² Formulário para comunicação de rupturas de stock – INFARMED; [Acedido a 28 de Agosto de 2013]. Disponível na Internet:
<http://www.29.e-goi.com/w/NeIGeIM4egTO5yFGM6ple!uid>
- ¹³ Aplicação *online* para pesquisa de farmácias com stock viável de medicamentos considerados essenciais pela OMS – INFARMED; [Acedido a 28 de Agosto de 2013]. Disponível na Internet:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/LOCALIZE_FARMACIA
- ¹⁴ Lista de medicamentos considerados essenciais pela OMS – INFARMED; [Acedido a 28 de Agosto de 2013]. Disponível na Internet:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/LOCALIZE_FARMACIA/Lista_Mapa.pdf

¹⁵ Decreto-Lei n.º 48/90, de 24 de Agosto, Diário da República (1ª série) - Lei de bases da saúde

¹⁶ Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, Diário da República (1ª série) – estatuto do medicamento

¹⁷ Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de Fevereiro de 2013, Diário da República (1ª série)

¹⁸ Circular Informativa N.º 244/CD Data: 25/11/2011; Infarmed - hidrocortisona

¹⁹ Deliberação n.º 021/CD/2011 – INFARMED I.P. ; [Acedido a 3 de Setembro 2013].

Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO>

²⁰ Notícia de 30 de Abril de 2013, Lusa - Agência de Notícias de Portugal, S.A.; [Acedido a 29 de Julho de 2013]. Disponível na Internet:

<http://www.lusa.pt>

²¹ Deliberação n.º 105/CA/2007, de 01 de Março – *Regulamento sobre AUE e AEX* - INFARMED

²² Lista de Distribuição por Grosso de Matérias-Primas – INFARMED [acedido a 5 de Setembro de 2013]. Disponível na Internet:

http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob_page.show?_docname=9138268.PDF

²³ Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho, do artigo 8º do Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril, Diário da República (1ª Série)

²⁴ Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio de 2010; Diário da República (2ª série)

²⁵ Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro; Diário da República (1ª série)

²⁶ INFARMED - *Ruptura do fornecimento de medicamentos*; [Acedido a 8 de Setembro de 2013]. Disponível na Internet:

<https://app.infarmed.pt/sgrt/detalherstock.aspx?id=2743>

²⁷ INFARMED - *Ceforal©- Resumo das Características do Medicamento*, 11 de Novembro de 2011; [Acedido a 6 de Setembro de 2013]. Disponível na Internet:

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1594&tipo_doc=rcm

²⁸ Formulário Galénico Português; 1ª adenda, Laboratório de Estudos Galénicos, 2005