



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial *Thymus mastichina*

Ricardo Manuel Simões Carvalho

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

Orientador: Prof. Doutora Ana Palmeira de Oliveira
Co-orientador: Prof. Doutor José Martinez de Oliveira

Covilhã, Junho de 2012

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Palmeira de Oliveira pelo seu incansável apoio, ajuda e disponibilidade ao longo do desenvolvimento deste trabalho, oferecendo todas as condições para a sua realização.

Ao meu co-orientador, Professor Doutor José Martinez de Oliveira pela oportunidade proporcionada e por tornar a realização deste trabalho possível.

Ao Carlos Gaspar, colega de laboratório pela sua incansável ajuda nos procedimentos laboratoriais.

À Dra. Maria Assunção Carvalho Dias pela oportunidade de que me deu em estagiar na Farmácia Central, bem como, pelo seu incansável apoio, disponibilidade e amabilidade com que me recebeu.

À Dra. Carla Nunes pelo seu apoio e incansável ajuda na transmissão de conhecimentos e orientação do estágio.

A todos os técnicos e colaboradores da farmácia que contribuíram para a minha formação.

Aos meus amigos, colegas de casa e namorada por toda a ajuda prestada, apoio e paciência nos momentos difíceis.

Por fim, aos meus pais e irmão que tornaram a realização deste curso possível e me apoiaram em todos os momentos da minha vida.

Resumo

O presente trabalho encontra-se dividido em dois capítulos distintos: Investigação e Estágio em farmácia comunitária. No primeiro capítulo aborda-se a investigação realizada no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI); o segundo capítulo descreve o estágio realizado na Farmácia Central.

Os óleos essenciais são misturas complexas de componentes voláteis provenientes de plantas. A sua reconhecida bioatividade tem sustentado o seu uso empírico e tradicional. O aumento exponencial das resistências dos microrganismos aos antimicrobianos correntemente utilizados no tratamento de infeções e a reduzida e lenta indicação de novas moléculas terapêuticas tem impulsionado a pesquisa de possíveis agentes antimicrobianos de origem natural. O objetivo do presente estudo foi avaliar atividade antimicrobiana do óleo essencial *Thymus mastichina* contra microrganismos genitais. Neste estudo foram incluídos dois OLEOS essenciais, ambos de origem portuguesa: *Thymus mastichina* (Pinhel) e *Thymus mastichina* (Vale do Tejo). No que diz respeito aos microrganismos, foram incluídas 18 *Candida* spp., 3 *S. aureus*, 2 *S. agalactea*, e 1 *S. epidermidis*. As concentrações mínimas inibitórias (MIC) e as concentrações mínimas letais (MLC) foram determinadas de acordo com o macrométodo da CLSI e o protocolo descrito por Cantón et al. (2003). O óleo essencial de *Thymus mastichina* (Pinhel) foi testado em todos os microrganismos incluídos no estudo. Para o óleo essencial de *Thymus mastichina* (Vale do Tejo) foi avaliado, neste estudo, o seu perfil antibacteriano visto que a sua atividade anti-*Candida* tinha sido previamente estudada. Os óleos essenciais foram capazes de inibir todos os microrganismos testados, sendo *C.albicans* a espécie mais suscetível, provavelmente, devido à inibição da formação do tubo germinativo. No entanto, os resultados mostram um perfil antimicrobiano menor de outros quimiotipos descritos na literatura. De acordo com cromatograma do óleo *Thymus mastichina* (Pinhel), este é constituído maioritariamente por 1,8-cineol sendo pobre noutros constituintes considerados bioativos. Este facto demonstra a evidente contribuição da composição química do óleo essencial na sua bioatividade. Deste modo, demonstra-se que a produção de plantas sob condições controladas e de seleção de quimiotipos específicos para a produção de óleos essenciais é vital para garantir a sua bioatividade.

No capítulo 2 são descritos os conhecimentos adquiridos durante o estágio realizado, bem como, todos os parâmetros inerentes ao funcionamento de uma farmácia comunitária. O estágio teve como principal objetivo o contacto com a realidade da profissão farmacêutica e aplicação prática dos conceitos adquiridos na faculdade.

Palavras-chave

Óleos essenciais, *Thymus mastichina*, quimiotipo, atividade antimicrobiana, farmácia comunitária.

Abstract

This work is divided in two different chapters: Research project and Training in community pharmacy. The first deals with the research work on The Health Sciences Research Centre (CICS-UBI) while the second describes the training held in the Central Pharmacy.

Essential oils, complex mixtures of volatile components from plants, are traditionally and empirically recognized by their bioactivity. The exponential increase of resistance to antibiotics and antifungals and the low finding rate of new molecules stimulate the search for potential antimicrobial agents of natural origin. The aim of the present study was to evaluate the antimicrobial activity of two *Thymus mastichina* essential oils against genital microorganisms. *Thymus mastichina* essential oil included in this study are from Portuguese origin: *Thymus mastichina* (Pinhel) and *Thymus mastichina* (Vale do Tejo). 18 *Candida* spp. strains, 3 *S. aureus*, 2 *S. agalactea*, and 1 *S. epidermidis* were included. Minimal inhibitory concentrations (MIC) were tested according to CLSI macromethod. Additionally minimal lethal concentrations (MLC) were also determined, using Cantón et al. (2003) protocol. *Thymus mastichina* (Pinhel) essential oil was tested against all included strains while *Thymus mastichina* (Vale do Tejo) essential oil was tested against coccus strains. The two essential oils were able to inhibit the growth of all tested microorganisms, being *C. albicans* the most susceptible species, probably due to the inhibition of the germ tube formation. However, results show that the essential oils tested have lower antimicrobial profile than other samples from distinct studies. According to the *Thymus mastichina* (Pinhel) chromatogram, the oil is constituted mainly by 1,8-cineole exhibiting small traces of other compounds consider as bioactive. This result highlights the mandatory contribution importance of the essential oil chemical composition for its bioactivity and highlights the importance of the production of plants under controlled conditions and the selection of specific essential oils chemotypes to assure the intended activity.

The chapter 2 describes the knowledge acquired during the training held. The aim was to contact with the reality of the pharmaceutical profession and practical application of concepts acquired in college

Keywords

Essential oils, *Thymus mastichina*, chemotype, antimicrobial activity, community pharmacy.

Índice

Capítulo 1- Investigação	1
1 Introdução	1
1.1 Óleos essenciais	1
1.1.1 Óleo essencial de <i>Thymus mastichina</i>	1
1.2 Microrganismos genitais	2
1.2.1 Leveduras: <i>Candida</i> spp.	2
1.2.2 Bactérias: cocos genitais	3
2 Material e métodos	11
2.1 Estirpes	11
2.2 Óleo essencial	11
2.3 Reagentes	11
2.4 Determinação da MIC e MLC	11
2.4.1 Determinação da atividade antifúngica	12
2.4.2 Determinação da atividade antibacteriana	13
3 Resultados e discussão	15
4 Conclusão	19
Capítulo 2 - Estágio em farmácia comunitária	21
1 Introdução	21
2 Organização da Farmácia	22
2.1 Recursos humanos: funções e responsabilidade	22
2.2 Instalações e equipamentos: descrição e finalidade	23
2.3 A informática na farmácia	25
2.4 Princípios básicos da legislação farmacêutica em vigor	26
3 Informação e documentação científica	27
3.1 Biblioteca básica da farmácia	27
3.2 Publicações de existência obrigatória	28
3.3 Centros de informação e documentação	28
4 Medicamentos e outros produtos de saúde	28
4.1 Medicamentos em geral	29
4.2 Medicamentos genéricos	29
4.3 Psicotrópicos e estupefacientes	30
4.4 Preparações officinais e magistrais	30
4.5 Medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos	30
4.6 Produtos fitoterapêuticos	30
4.7 Produtos para alimentação especial e dietéticos	31

4.8	Produtos cosméticos e dermofarmacêuticos	31
4.9	Dispositivos médicos	32
4.10	Medicamentos e produtos de uso veterinário	32
5	Aprovisionamento e Armazenamento	32
5.1	Critérios de seleção de um fornecedor e aquisição de produtos	33
5.2	Armazenamento	34
5.3	Utilização informática na gestão de medicamentos e produtos farmacêuticos	34
5.4	Gestão de prazos de validade	38
5.5	Margens legais de comercialização	38
6	Interação farmacêutico-utente-medicamento	39
6.1	Princípios éticos na interação com o doente	39
6.2	Comunicação com o doente	39
6.3	Farmacovigilância	40
6.4	Medicamentos fora de uso	41
7	Dispensa de medicamentos	41
7.1	Prescrição médica	41
7.2	Validação da prescrição	42
7.3	Utilização do sistema informático na dispensa de medicamentos	44
7.4	Dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes	45
7.4.1	Controlo e armazenamento	47
7.5	Subsistemas de saúde e entidades participadoras	47
8	Automedicação	49
8.1	Rico/Benefício na automedicação	50
8.2	Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica	50
8.3	Situações passíveis de automedicação	51
8.4	Protocolos internos de automedicação	51
9	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	51
9.1	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	51
9.2	Produtos dietéticos para alimentação especial	52
9.3	Produtos dietéticos infantis	53
9.4	Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	54
9.5	Medicamentos e produtos de uso veterinário	55
9.6	Dispositivos médicos	56
10	Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia	57
10.1	Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	57
10.1.1	Determinação dos níveis de colesterol total	58
10.1.2	Determinação dos níveis de triglicerídeos	58
10.1.3	Determinação dos níveis de glicémia	59
10.1.4	Determinação dos níveis de ácido úrico	60

10.1.5 Determinação dos níveis de creatinina	60
10.1.6 Determinação dos níveis de ALT	61
10.1.7 Determinação dos níveis de hemoglobina	61
10.2 Medição da tensão arterial	61
10.3 Teste de gravidez	62
10.4 Determinação dos níveis de PSA	63
10.5 Diagnóstico diferencial de pele	63
10.6 Protocolo da diabetes mellitus	64
10.6.1 Aquisição de produtos	64
10.6.2 Dispensa	64
11 Preparação de medicamentos	65
11.1 O medicamento manipulado	65
11.2 Preparação de manipulados	66
11.3 Material e equipamento de laboratório	68
11.4 Matérias-primas e reagentes	69
11.5 Regimes de preços e participações	69
12 Contabilidade e gestão	70
12.1 Processamento de receituário	70
12.2 Validação de receitas após a dispensa	71
12.3 Faturação mensal	71
12.4 Mecanismos fiscais do IRS, IVA e IRC	73
12.5 Gestão e formação de recursos humanos	73
12.5.1 Formação externa	73
12.5.2 Formação interna	74
13 Conclusão	74
Anexos	
Anexo I - Cromatograma e composição química do óleo essencial <i>Thymus mastichina</i> (Pinhel)	76
Anexo II - Cromatograma do óleo essencial	78
Anexo III - Situações passíveis de automedicação	79
Anexo IV - Protocolo Interno: Diarreia	80
Referências Bibliográficas	83

Lista de Figuras

Figura 1 - 1,8-cineol

Figura 2 - Determinação da MIC

Figura 3 - Determinação da MLC

Lista de Tabelas

- Tabela 1 - Atividade anti-*Candida* do óleo essencial *Thymus mastichina* (Pinhel)
- Tabela 2 - Atividade antibacteriana do óleo essencial *Thymus mastichina* (Pinhel)
- Tabela 3 - Atividade antibacteriana do óleo essencial *Thymus mastichina* T1 (Vale do Tejo)
- Tabela 4 - Resultados obtidos para diferentes quimiotipos de *Thymus mastichina*
- Tabela 5 - Composição química das amostras de *Thymus mastichina* referentes à tabela 4
- Tabela 6 - Valores de referência para os níveis de colesterol total
- Tabela 7 - Valores de referência para os níveis de triaglicerídeos
- Tabela 8 - Valores de referência para os níveis de glicémia
- Tabela 9 - Valores de referência para os níveis de ácido úrico
- Tabela 10 - Valores de referência para os níveis de creatinina
- Tabela 11 - Valores de referência para os níveis de ALT
- Tabela 12 - Valores de referência para os níveis de hemoglobina
- Tabela 13 - Valores de referência para os níveis de pressão arterial
- Tabela 14 - Valores de referência para os níveis de PSA

Lista de Acrónimos

ALT	Alanina Aminotransferase
ANF	Associação Nacional de Farmácias
ATCC	American Type Culture Collection
BHI	Brain Heart Infusion
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CEDIME	Centro de Informação sobre Medicamentos
CEFAR	Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia
CETMED	Centro Tecnológico do Medicamento
CICS	Centro de Investigação em Ciências da Saúde
CIM	Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde
COFANOR	Cooperativa dos Farmacêuticos do Norte
DMSO	Dimetilsulfoxido
FC	Farmácia Central
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IRC	Imposto sobre Rendimento de Pessoas Coletivas
IRS	Imposto sobre Rendimento de Pessoas Singulares
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
MH	Muller-Hinton
MIC	Concentração Mínima Inibitória
MLC	Concentração Mínima Letal
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MUV	Medicamento de Uso Veterinário
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PSA	Antigénio Específico da Próstata
PUV	Produto de Uso Veterinário
PVP	Preço de Venda ao Público
SIGREM	Sociedade Gestora do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TSST-1	Toxic Shock Syndrome Toxin
UBI	Universidade da Beira Interior
UFC	Unidade Formadora de Colónias
URF	Unidade Regional de Farmacovigilância
VALORMED	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos Lda

Capítulo 1 - Investigação

1 Introdução

1.1 Os óleos essenciais

O recurso às propriedades terapêuticas e de melhoria da qualidade de vida proporcionada pelos compostos químicos provenientes da natureza tem feito parte da tradição da civilização humana desde tempos ancestrais [1-3]. Os óleos essenciais são misturas complexas de componentes voláteis provenientes de plantas e, enquadram-se neste contexto, sendo usados tradicionalmente e empiricamente devido à sua bioatividade [4]. Dadas as suas propriedades voláteis, estes produtos naturais apresentam elevado aroma e são reconhecidos por desempenharem um papel muito importante nas plantas. Todos os órgãos vegetais contêm óleo essencial, uma vez que, estes são resultantes do seu metabolismo secundário, no entanto encontram-se em concentrações mais elevadas nas folhas e nas inflorescências, apresentando duas funções distintas: os que são secretados nas folhas têm função protetora contra herbívoros e patogéneos, por outro lado, os secretados nas flores atraem agentes polinizadores, como as abelhas, de forma a facilitar a reprodução [5-8].

Atualmente são conhecidas centenas de óleos essenciais sendo usados, principalmente, pela indústria farmacêutica, alimentar e cosmética [6, 9]. A nível estrutural, os óleos essenciais podem ter origem terpenóide ou não-terpenóide e são constituídos por dezenas de componentes que diferem em concentração. Desta forma, os dois ou três componentes principais, isto é, em maior concentração (20-70%), caracterizam e determinam a atividade intrínseca do óleo essencial [3, 9]. Estes constituintes principais são determinados pela espécie e variedade da planta, que definem o quimiotipo, bem como, pelas condições agrónomicas, período de colheita, tipo de processamento e a técnica de extração. Muito importantes são, também, as características ambientais e ecológicas particulares da região de crescimento do vegetal [10].

1.1.1 Óleo essencial de *Thymus mastichina*

Thymus mastichina é uma planta, frequentemente, encontrada na Península Ibérica e vulgarmente, conhecida, como “bela-luz”, “sal-puro”, “manjerona-brava”, entre outros, sendo geralmente usada como especiaria e erva medicinal. Pertence ao género *Thymus* spp. (tomilho) e à família das Lamiaceae [11]. A esta família de óleos essenciais, são reconhecidas as suas propriedades anti-tússicas, anti-sépticas, anti-espasmolíticas, digestivas, emenagogas, estimulantes, rubefacientes, anti-oxidantes, entre outras, sendo assim, muitas vezes utilizados como constituintes ativos e/ou como aromatizantes em alguns medicamentos especializados, quer sob a forma de extratos quer sob a forma de óleos essenciais [4]. Os

Óleos essenciais do género *Thymus* spp., são também usados na dieta, pois tem sido demonstrada a sua atividade contra alguns microrganismos patogénicos humanos [11, 12]. Estes óleos apresentam grupos funcionais com atividade contra variados vírus, bactérias e fungos. Mais especificamente, o óleo de *Thymus mastichina*, é constituído por uma grande variedade de componentes, sendo, no caso dos óleos em estudo, o 1,8-cineol o constituinte que se encontra em maior concentração [13]. Deste modo, este composto, por ser maioritário é apontado como um dos compostos responsáveis pela bioatividade do óleo essencial, mais propriamente, atividade antioxidante, antimicrobiana e antifúngica, demonstrada e comprovada em vários estudos realizados [13-15]. Assim, o 1,8-cineol é, de entre os constituintes do óleo essencial de *Thymus mastichina*, o mais estudado, tendo sido realizadas substituições no seu anel aromático, na tentativa de aumentar a sua atividade antifúngica [14]. Por outro lado, tem sido demonstrada a sua atividade anti-inflamatória, tanto a nível sistémico como a nível tópico [7, 16]. No entanto, foi reportada, ainda que de forma não consensual, alguma irritação cutânea [13, 16].

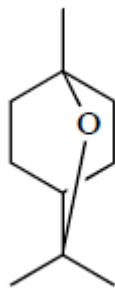


Figura 1: 1,8-cineol

O aumento exponencial das resistências a antibióticos e antifúngicos no tratamento de infeções e a reduzida e lenta indicação de novas moléculas terapêuticas tem impulsionado a pesquisa de possíveis agentes antimicrobianos de origem natural. Deste modo, os óleos essenciais extraídos de plantas tornaram-se uma alternativa atrativa aos fármacos existentes, demonstrando que pela sua atividade antimicrobiana podem constituir opções valiosas no controlo e tratamento infeções, nomeadamente de infeções mucocutâneas [1]. O mecanismo de ação antimicrobiana deste tipo de compostos foi demonstrado ser não específico, reunindo diferentes alvos na célula microbiana, dificultando, naturalmente, o desenvolvimento de resistências. O efeito sinérgico dos diferentes compostos também tem sido demonstrado [3, 14, 17].

1.2 Microrganismos genitais

1.2.1 Leveduras: *Candida* spp.

A levedura mais frequentemente encontrada em infeções vaginais é a *Candida* spp., um microrganismo comensal do trato gastrointestinal, cavidade oral e vaginal. A espécie mais

frequentemente isolada é a *Candida albicans*, sendo indicada como a principal responsável pela candidose vulvovaginal [14, 18, 19]. Esta infecção genital atinge cerca de 70-75% das mulheres, pelo menos uma vez na vida, estimando-se que cerca de 5% destas mulheres venham a sofrer de candidose vulvovaginal crónica, sendo esta definida pela presença de pelo menos quatro episódios agudos num ano [14, 20-22]. Esta doença caracteriza-se clinicamente por prurido, ardor, dispareunia, leucorreia e disúria, sendo prurido o sintoma mais importante quando a candidose vulvovaginal é comparada com vulvovaginites de outra etiologia [19, 22]. Espécies não-*albicans* têm vindo a demonstrar uma prevalência crescente nestas infeções, sendo referidas de um modo mais frequente espécies como *C.glabrata*, *C.tropicalis* e *C.krusei* [14, 19].

Tratando-se de um fungo oportunista, saprófita do trato vaginal, inofensivo para a maioria das mulheres, reconhece-se a sua importância, principalmente, em doentes com o sistema imunitário enfraquecido e imunocomprometidos. No entanto, desconhece-se o mecanismo imunológico que promove a transição de um comensalismo seguro para a infecção vaginal [20]. Na verdade, não há evidência científica clara do tipo de défice imunitário específico que conduz às infeções agudas e, em alguns casos, a infeções crónicas [20]. Não obstante, sabe-se que qualquer défice que ocorre é, necessariamente, local, uma vez que, indivíduos imunocompetentes com candidose vulvovaginal recorrente não apresentam diferenças significativas nas respostas sistémicas ao fungo [20]. Assim, os fatores que se sabem contribuir para o desenvolvimento de infeções são: a gravidez, o uso de contraceptivos orais e a terapia de reposição hormonal, na medida em que, todos estes aspetos levam ao hiperestrogenismo, causando um aumento da quantidade de glicogénio, um substrato nutricional dos fungos [18, 19, 22]. Esta situação é, também, comum durante o ciclo pré-menstrual e em doentes diabéticos não devidamente controlados, pelas alterações metabólicas desencadeadas, que levam, mais uma vez, ao aumento dos níveis de glicogénio. Outros fatores que podem contribuir para o aparecimento de infecção são o uso de corticosteroides e de antibióticos de largo espectro (sistémicos ou tópicos), assim como, os hábitos de higiene e de vestuário inadequados. [18, 19, 22]. A utilização deste tipo de medicação está associada à destruição da flora saprófita bacteriana vaginal, particularmente, dos lactobacilos, levando à diminuição da competição por nutrientes, o que favorece o surgimento da infecção e leva à imunodebilidade. Por outro lado, os hábitos de higiene deficientes promovem a contaminação fecal da zona vaginal e o uso vestuários inadequados proporcionam um aumento da humidade nos órgãos genitais [19, 22].

Atualmente, o número de antifúngicos disponíveis para o tratamento deste tipo de infeções é bastante limitado. A nível sistémico estão disponíveis os azóis (fluconazol e intraconazol) e, para alguns casos mais específicos, a anfotericina B. No entanto, problemas relacionados com toxicidade associada à perfusão e o aparecimento de disfunção renal tem limitado o uso deste

fármaco. Para tratamento tópico os fármacos existentes são a nistatina e dois fármacos do grupo dos azóis, o clotrimazol e o miconazol [23, 24].

A candidose vulvovaginal é, frequentemente, tratada com azóis, devido à sua boa solubilidade em água, segurança e boa biodisponibilidade oral, no entanto têm sido verificadas algumas estirpes de *Candida* spp. resistentes a esta terapia [23, 25-28]. Estudos demonstram que existem algumas limitações no tratamento de infecções não complicadas [25]. A taxa de cura das terapias de curta duração está situada nos 90% quer para o tratamento sistémico, quer para o tópico. Deste modo, 10% dos casos requerem tratamento prolongado pela falha de atividade da terapia de curto curso [29]. A resistência aos azóis é um processo multifatorial mediado por diferentes mecanismos. Esta pode estar relacionada com mutações pontuais ou por sobreexpressão do alvo terapêutico na célula (a enzima alvo, citocromo P450 lanosterol 14-demethylase), criando uma necessidade de maior concentração intracelular de fármaco e uma menor afinidade do fármaco para a enzima. [26-28, 30]. Uma permeabilidade reduzida aos antifúngicos azólicos, possivelmente, envolvendo alterações dos fosfolípidos e esteróis da membrana também foi relatada [28]. Outro mecanismo importante é a dificuldade do azol em acumular-se dentro da célula da levedura como consequência de um processo melhorado de efluxo do fármaco. Esta situação leva a acumulação intracelular de fármaco a concentrações inferiores do que é recomendado. Este mecanismo é mediado por dois tipos de transportadores de efluxo [30].

Entre as características que contribuem para patogenicidade do género *Candida* spp. está a capacidade de aderir aos tecidos do hospedeiro, o dimorfismo entre a forma de levedura e filamentosa, sendo, normalmente, a forma filamentosa a mais patogénica, a hidrofobicidade da sua superfície celular, a secreção de enzimas hidrolíticas, as mudanças fenotípicas e formação de biofilmes [31-33]. Estes diversos fatores de virulência facilitam a adaptação e a formação de diferentes tipos de infecções, favorecendo a sobrevivência e promovendo a resistência do fungo [33]. A capacidade de adesão é muito importante nas fases iniciais da infeção por *Candida*, estando, diretamente, relacionada com o grau de virulência. A nível reprodutivo, as espécies de *Candida* podem reproduzir-se de duas formas por gemulação, dando origem a uma célula com forma oval, denominada de blastóporo ou blasconídea ou podem crescer sob a forma filamentosa através da produção de tubos germinativos, resultando na conversão da forma de levedura para um crescimento com produção de hifas e pseudo-hifas [34]. A produção de tubos germinativos está associada às formas sintomáticas de vaginose, enquanto a forma blasconídea é responsável pela colonização assintomática da vagina. Assim, agentes com ação inibitória da formação tubo germinativo podem prevenir e impedir a doença [14]. Esta capacidade de sofrer transformação de levedura para hifa é uma característica comum de muitos fungos patogénicos e apresenta elevada importância na sua patogenicidade. Esta transformação é considerada como uma resposta a alterações do meio

ambiente em que a célula está inserida (mudanças no padrão nutricional, aumento da concentração de CO₂, entre outras) [31, 34, 35].

Outro aspeto a ter em conta, é a capacidade apresentada pelas hifas de *C. albicans* de exibirem tigmotropismo (sentido de tato), permitindo-lhes crescer ao longo de depressões ou através de poros, o que, também, pode auxiliar na infiltração de superfícies epiteliais [31, 34, 35]. Por outro lado, a capacidade de secretar diversas enzimas contribui para a resistência contra as defesas do organismo. São secretadas aspartilproteínases, fosfolipases, esterases, fosfatases e lipases que hidrolisam as proteínas do hospedeiro envolvidas em defesas contra a infeção, permitindo que as leveduras rompam as barreiras de tecido conjuntivo [31, 34, 35]. As mudanças fenotípicas contribuem para a virulência por permitir que o organismo se adapte, rapidamente, a alterações no seu microambiente, facilitando a sua capacidade de sobreviver, invadir tecidos e escapar das defesas do hospedeiro [31].

Finalmente, os biofilmes, comunidades de microrganismos que formam microcolónias irreversivelmente aderentes entre si, podem estar relacionados com a resistência ao tratamento. Estudos recentes demonstram que os biofilmes produzidos por *Candida* spp. aumentam significativamente a resistência a agentes antifúngicos [36]. Esta resistência verificada é um processo multifatorial, ainda não totalmente compreendido [25]. Vários mecanismos têm sido propostos como responsáveis pela resistência intrínseca dos biofilmes: elevada densidade de células nos biofilmes; os efeitos da matriz do biofilme; a expressão de genes de resistência, particularmente os que codificam bombas de efluxo, entre outros. Foi ainda relatado que a progressão da resistência ao fármaco é diretamente proporcional ao desenvolvimento e maturação do biofilme, o que indica que a resistência a fármacos se desenvolve, ao longo do tempo, com o desenvolvimento do mesmo. Por outro lado, a expressão de genes que codificam bombas de efluxo leva a diminuição de níveis de fármaco dentro dos biofilmes. Por fim, algumas análises verificaram que os níveis de ergosterol diminuem significativamente nas fases maduras do biofilme. Uma vez que o metabolismo do ergosterol é o alvo da maioria dos antifúngicos disponíveis, a sua diminuição facilita, mais uma vez, a resistência [25, 36-39]. Adicionalmente, estes biofilmes podem incorporar outras bactérias, dificultando, ainda mais, o combate à doença [28].

Todos estes diversos fatores de virulência facilitam a adaptação nos diferentes estádios de infeção, atuando de forma sinérgica para promover a resistência e sobrevivência do fungo [33].

O facto de o número de agentes antifúngicos disponíveis ser bastante reduzido e o aparecimento de vários casos de candidíase resistente dificulta, cada vez mais, o tratamento destas infeções [35].

1.2.2 Bactérias: cocos genitais

Algumas bactérias vivem em estreita relação de comensalismo com hospedeiro, na medida em que, são colonizadores da pele e das mucosas, sendo parte integrante da flora saprófita humana [40].

O *Streptococcus agalactiae* (estreptococos do grupo B) é um microrganismo oportunista, colonizador do trato gastrointestinal e vaginal. O trato gastrointestinal é considerado o local de colonização primária, devido às elevadas taxas de isolamento encontradas na região anal, comparativamente à região vaginal [41]. No entanto, o mecanismo que proporciona a passagem de um estado de uma colonização saudável para o estado de doença não está completamente compreendido, sabendo-se apenas que a diversidade da virulência do patogéneo, bem como, a suscetibilidade do indivíduo são fatores importantes [42]. Este microrganismo é reconhecido (desde a década de 70) como o principal agente bacteriano responsável por infecções invasivas perinatais, como septicemia, meningite e pneumonia [41-46]. A transmissão para o recém-nascido ocorre, no momento do parto, devido a uma colonização prévia da grávida, através da aspiração de líquido amniótico contaminado. O pulmão é a via de entrada dos patogêneos para a corrente sanguínea, através da sua capacidade de aderir e invadir as células epiteliais alveolares [47].

A colonização pode variar de acordo com grupos étnicos, idade e localização geográfica, no entanto, é semelhante em mulheres grávidas e não grávidas [42, 43, 47]. Assim, esta bactéria pode provocar doenças tanto em grávidas como em homens e mulheres não grávidas, especialmente, em idosos e doentes crônicos. No entanto, as incidências são muito menores que as verificadas em recém-nascidos e estas infecções são, principalmente, infecções da pele e tecidos moles, bacteremia e pneumonia [31, 41, 42, 44]. Adicionalmente, outros fatores de risco identificados são corticoterapia prolongada, bacteriúria durante a gravidez, trabalho de parto antes das 37 semanas de gestação, febre intraparto, parto prematuro, ruptura prologada da membrana, entre outros. Estes fatores de risco que ocorrem durante a gravidez podem aumentar, significativamente, a probabilidade de desenvolvimento de doença associada a *S.agalactiae* em recém-nascidos [48-50].

A colonização deste patogéneo pode desencadear diferentes formas de doença no recém-nascido. Deste modo, pode ocorrer um início precoce de doença, através do seu desenvolvimento nos primeiros sete dias de vida (situação mais frequente) ou o desenvolvimento tardio de doença que ocorre após a primeira semana e até ao terceiro mês de vida [48, 50, 51].

Em termos epidemiológicos, 10 a 30% das mulheres grávidas encontram-se colonizadas por *S. agalactiae* no trato vaginal e retal, sendo que aproximadamente 60% das crianças nascidas destas mulheres tornam-se colonizadas com estirpes provenientes da mãe e 1 a 2% dos recém-nascidos desenvolvem patologias invasivas [31, 41, 43, 48]. Crianças afetadas por infecções por

S. agalactiae necessitam de hospitalização prolongada, podendo ficar com sequelas neurológicas permanentes. A taxa de mortalidade associada encontra-se entre os 10 e 20% [52]. Não obstante, as complicações associadas à colonização por este microrganismo não se restringem ao período neonatal. Esta aumenta a probabilidade de aborto espontâneo, parto prematuro e de baixo peso à nascença [48]. A suscetibilidade do recém-nascido à infecção pode ser aumentada por baixos níveis de anticorpos maternos contra o polissacárido cápsula ou contra as proteínas de superfície do *S. agalactiae* [31, 44].

De forma a diminuir a incidência destas doenças, o “*Center for Disease Control and Prevention*” emitiu em 2002 orientações importantes. Estas diretrizes recomendam a pesquisa universal pré-natal baseada na cultura da colonização retal e vaginal em todas as grávidas até as 35-37 semanas de gestação, sendo o resultado, posteriormente, confirmado por testes de diagnóstico específicos. Esta recomendação é realizada com base na evidência de que 86% dos casos de início precoce de doença neonatal podem ser evitados quando a cultura bacteriana é realizada entre as 35 e as 37 semanas de gestação. O resultado positivo para a colonização por *S. agalactiae*, neste período de gestação, é altamente preditivo da presença deste microrganismo na altura do nascimento [50]. Nestes casos, deve ser iniciada antibioterapia parenteral durante o trabalho de parto, a fim de evitar o início precoce de doença. Este tratamento intraparto é o único que se mostra eficaz, na medida em que, tratamentos pré-natais apresentam uma taxa elevada de recolonização [48, 50].

Não obstante, embora as taxas de início precoce da doença terem diminuído, as taxas de doença de início tardio têm permanecido altas desde 1990. Esta situação deve-se ao facto de, neste momento, não ter sido ainda identificada nenhuma estratégia para a prevenção da doença de início tardio [31, 50]. Desta forma, até ao momento a administração intravenosa de antibióticos intraparto é a única opção viável para a proteção da criança, sendo este tratamento responsável por uma diminuição de 8.000 infeções em 1993 para 1.800 em 2002 [31]. O *S. agalactiae* é sensível β-lactâmicos, sendo a ampicilina e a penicilina G os agentes mais usados. Como alternativa, para doentes alérgicos às penicilinas, recorre-se ao tratamento com eritromicina ou clindamicina [42, 43, 48].

O *S. agalactiae* é, geralmente, caracterizado com base em marcadores sorológicos (antigénio do grupo B, proteína C e polissacáridos capsulares específicos) [43]. Os seus fatores de virulência passam pelos polissacáridos capsulares, proteínas de superfície e proteínas secretadas. Os polissacáridos desempenham um papel muito importante na defesa contra o sistema imunitário do hospedeiro, uma vez que, impedem a fagocitose mediada pelo complemento, contribuindo para a resistência do microrganismo. As proteínas de superfície permitem a adesão às células do hospedeiro, desempenhando um papel fulcral durante o processo infeccioso. Por fim, são libertadas diversas enzimas, como DNases, hialuronidase, proteases, hemolisinas, entre outras, com a função de promover a destruição tecidual e a disseminação sistémica da bactéria [31, 44, 47, 53].

Quanto aos estafilococos, as espécies genitais mais comuns são o *S.aureus* e *S.epidermidis*. Este último, é o patogéneo, mais frequentemente, isolado do grupo dos estafilococos coagulase negativos. É uma bactéria oportunista, tendo sido, durante muito tempo considerado um microrganismo inofensivo. Atualmente é considerado um dos patogéneos, mais frequentemente isolados em ambiente hospitalar, sendo responsável por infecções cardiovasculares, oculares, auriculares, entre outras [40, 54-56]. Porém, contrariamente ao *S.aureus*, o *S.epidermidis* não provoca infecções em indivíduos imunocompetentes. Esta situação é devida aos seus fatores de patogenicidade, uma vez que, a produção de toxinas é extremamente inferior quando comparada com o *S. aureus*. No entanto, tem sido relatada a existência de uma toxina, péptido hemolítico σ , que está envolvida na enterocolite necrosante em recém-nascidos [54-56]. Deste modo, devido ao facto de não apresentar toxinas capazes de danificar e invadir seriamente os tecidos, as infecções provocadas por *S.epidermidis* são, normalmente, crónicas ou subagudas. Assim, este é considerado das causas mais frequentes de doença grave em imunocomprometidos [40, 54].

A patogenicidade tem ainda sido atribuída à capacidade de aderir às superfícies do hospedeiro e à cápsula polissacarídea. A cápsula protege das defesas do hospedeiro através da inibição da fagocitose e quimiotaxia, estando também envolvida na formação de biofilmes [40, 54, 57]. A sua entrada para a corrente sanguínea ocorre através de cateteres ou de outros dispositivos implantados. No caso de infecções provocadas por dispositivos de longa permanência a formação de biofilmes é considerado o principal fator de virulência [54, 56, 57].

Os *Staphylococcus aureus* são um dos agentes mais frequentes de infecções adquiridas na comunidade e no hospital. A infecção pode dar-se por via endógena ou pela transmissão homem a homem, sendo esta última mais frequente a nível hospitalar [40, 58]. Estas bactérias estão presentes na pele e membranas das mucosas sendo também, encontradas na orofaringe, trato gastrointestinal e urogenital. São patogéneos frequentes para os humanos causando várias doenças graves, que podem, pôr em perigo a vida. Além de infecções oportunistas podem provocar infecções da pele e tecidos moles, ossos e trato urinário [31, 58, 59]. Muitas doenças provocadas por este microrganismo devem-se apenas à ação das suas toxinas (como por exemplo o síndrome do choque tóxico), enquanto que outras são causadas pela proliferação da bactéria (infecções cutâneas, pneumonia, osteomielite, entre outras).

Os fatores virulência do *S. aureus* são muito variados, apresentando uma grande quantidade de toxinas e endoenzimas. As principais toxinas incluem hemolisinas, enterotoxinas termoestáveis (sendo a mais importante a enterotoxina TSST-1, responsável pelo síndrome choque tóxico) e citotoxinas. Além disso, a TSST-1 e as enterotoxinas libertadas são também conhecidas como superantigénios, tendo a função de estimular a proliferação das células T e a libertação de citocinas. Quanto às enzimas, é de referir a coagulase, uma vez que o *S. aureus* é a única espécie encontrada nos seres humanos produtora da enzima coagulase,

(provoca coagulação do plasma, levando à formação de um depósito de fibrina que protege a bactéria da fagocitose), hialuridase, lipase (auxilia a invasão tecidual), catalase (protege dos efeitos tóxicos do peróxido de hidrogênio), entre outras [31, 40, 58, 60, 61]. Adicionalmente, o *S. aureus* apresenta outros fatores de virulência, não menos importantes, como a capsula polissacarídea, proteína A e os antígenos p13 e p17. Estes fatores trabalham em conjunto para promover a resistência da bactéria contra o sistema imunitário do hospedeiro, mais propriamente, contra a fagocitose, quimiotaxia e opsonização [31, 40]. Por outro lado, aderência do microrganismo às mucosas ocorre pelas adesinas presentes na superfície dos estafilococos.

O síndrome do choque tóxico é iniciado pelo crescimento localizado de *S. aureus* no trato vaginal. Esta situação leva a libertação da toxina produzida pela bactéria para a corrente sanguínea iniciando-se as manifestações clínicas como febre, hipotensão e erupção eritematosa macular difusa. Esta doença destaca-se ainda pelo envolvimento de múltiplos sistemas como o gastrointestinal, hematológico, sistema nervoso central e dermatológico (descamação das palmas das mãos e planta dos pés). Hoje em dia, com o melhor conhecimento desta doença a taxa de mortalidade é bastante inferior, decrescido até aos 5%. No entanto, sem qualquer tratamento antimicrobiano a taxa de doença recorrente é de 60% [31, 59, 60, 62, 63]. Embora, haja um grande conhecimento sobre os efeitos dos superantígenos sobre o sistema imunitário do hospedeiro, a interação da TSS-1 com a mucosa vaginal, bem como, o seu mecanismo de invasão na mucosa vaginal não está completamente compreendido [61]. Existem duas formas distintas de síndrome do choque tóxico provocado por *S. aureus*: um tipo de doença que não está associado à menstruação, que pode ocorrer por qualquer tipo de *S. aureus* encontrado na pele ou através de uma infeção das mucosas; outro tipo em que se verifica uma grande concentração de células da bactéria na zona cervical vaginal e/ou nas mucosas orais [61].

Um dos principais problemas da sociedade médica atual passa por resolver o problema da resistência a antibióticos. Neste caso particular, o aparecimento de resistências é particularmente preocupante a nível hospitalar e, mais recentemente, em ambientes comunitários, onde a prevalência da resistência à metilina está a aumentar significativamente [61]. Em 1941, mais de 90% dos estafilococos eram suscetíveis à penicilina. Porém, o rápido desenvolvimento de resistência a esta molécula deve-se à produção de penicilinasas (β -lactamas). A transmissão da resistência ocorreu, possivelmente, pela transferência de plasmídeos, tornando o tratamento de infeções por *S. epidermidis* e *S. aureus* cada vez mais difícil [31, 61]. Este facto deve-se às resistências verificadas a muitos antibióticos e à capsula polissacarídea presente nestes microrganismos que dificulta a entrada de muitos agentes antimicrobianos na célula. Estes padrões de resistência são muito semelhantes colocando-se a possibilidade de o gene de resistência ser transferido entre estes [31].

Em suma, como já foi anteriormente descrito, o aumento de resistências verificado para estes tipos de infecções, bem como, a sua incidência e recorrência elevadas motivam a procura de novos caminhos e o desenvolvimento de alternativas para a sua terapêutica.

O presente estudo teve como objetivo testar a atividade de dois quimiotipos do óleo essencial acima descrito, *Thymus mastichina*, em microrganismos genitais, nomeadamente: *Candida* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*.

2 Material e Métodos

2.1 Estirpes

Foram incluídas neste estudo 18 estirpes de *Candida* spp., quatro estirpes de *Staphylococcus aureus*, duas estirpes de *Streptococcus agalactiae* e uma estirpe de *Staphylococcus epidermidis*. Destas uma estirpe de *C. albicans* e uma estirpe de *S. aureus* eram estirpes de coleção, mais especificamente a *C. albicans* ATCC 90028 e a *S. aureus* ATCC 6538. As restantes são estirpes clínicas, provenientes de exsudados vaginais de infeções mucocutâneas.

2.2 Óleo essencial

O óleo essencial *Thymus mastichina* (Pinhel) foi adquirido na empresa “Planalto Dourado”, na região da Cova da Beira, mais propriamente, em Pinhel. No que diz respeito ao *Thymus mastichina* T1 (Vale do Tejo), esta planta é proveniente da Vila Velha de Rodão, na região do Vale do Tejo, tendo sido cultivada pela Escola Superior Agrária de Castelo Branco.

A extração do óleo essencial foi realizada através de hidrodestilação segundo a Farmacopeia Europeia e a sua análise foi efetuada por cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massa (GC/MS). Estes processos foram da responsabilidade da empresa produtora e da Escola Superior Agrária de Castelo Branco, respetivamente. Os cromatogramas foram gentilmente cedidos por cada uma destas (anexo 1 e 2). O cromatograma do *Thymus mastichina* (Pinhel) mostra a sua constituição maioritária em 1,8-cineol (45.8%), sendo pobre em outros constituintes vegetais. Por outro lado, análise do cromatograma do *Thymus mastichina* T1 (Vale do Tejo) revela uma maior quantidade da mistura cinelol/linalool (35.78% e 13.70% respetivamente).

2.3 Reagentes

Os meios Sabourand-dextrose agar e Brain Heart Infusion agar (BHI) foram usados para cultura de leveduras e bactérias, respetivamente. Estes foram adquiridos à Difco Laboratories (Detroit, MI, USA). Por outro lado, o meio de cultura RPMI-1640, usado para realização do inóculo das leveduras, foi fornecido pela Biochrom AG (Germany), enquanto que o Muller Hinton (MH), caldo para realização do inóculo das bactérias, foi adquirido na Liofilchem Bacteriology products (Italy).

O solvente de óleo essencial utilizado, dimetilsulfoxido (DMSO) foi adquirido na Sigma-Aldrich. Por fim, o 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS) foi utilizado na preparação do meio RPMI-1640 sendo adquirido na Acros 114 Organics (Belgium).

2.4 Determinação do MIC e MLC

Segundo as normas “M27-A3– Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para a Determinação da Sensibilidade de Leveduras à Terapia Antifúngica”, “M7-A6- Metodologia

dos Testes de Sensibilidade a Agentes Antimicrobianos por Diluição para Bactéria de Crescimento Aeróbico” e “M45-P- Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria” do CLSI a concentração inibitória mínima (MIC) define-se como “A concentração mais baixa de um agente antimicrobiano que impede crescimento visível de um microrganismo no teste de sensibilidade por diluição em ágar ou caldo.” [64]. Por outro lado, a concentração mínima letal, isto é, a concentração de um antimicrobiano que leva à morte de um microrganismo é definida como MLC e foi considerada, segundo o protocolo de Cantón et al. (2003), como a concentração de óleo mais baixa capaz de matar a totalidade das células.

No sentido de determinar a MIC e MLC nas estirpes de *Candida* spp., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus agalactiae* disponíveis, foram realizados testes de determinação da atividade antifúngica e antibacteriana com dois protocolos distintos, com diferentes considerações, no entanto, o método usado manteve-se. Neste caso, a técnica usada foi o método de macrodiluição.

2.4.1 Determinação atividade antifúngica

A atividade antifúngica do óleo essencial foi determinada de acordo com o macrométodo descrito na norma “M27-A2– Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para a Determinação da Sensibilidade de Leveduras à Terapia Antifúngica” publicada pelo CLSI. Esta norma descreve a metodologia de um teste de sensibilidade aos agentes antimicrobianos das leveduras que causam infeções fúngicas invasivas, incluindo espécies de *Candida* spp. Como referido, anteriormente, o teste foi realizado em estirpes do género *Candida* spp., mais precisamente, em *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*.

A preparação das culturas foi executada com base nas indicações do protocolo. Deste modo, as diferentes estirpes de *Candida* spp. foram repicadas para placas estéreis com o meio agar Sabourand-dextrose a 35°C durante 24 horas. Em seguida, colónias com cerca de 1mm de diâmetro foram colocadas numa suspensão de água estéril. A suspensão resultante foi colocada em agitador de vórtex durante cerca de 15 segundos até ter sido atingida a densidade equivalente a uma solução-padrão da escala de McFarland 0,5. Este procedimento foi realizado de forma a fornecer uma suspensão-padrão de levedura contendo 1×10^6 a 5×10^6 células por mL. Seguidamente, produziu-se a suspensão de microrganismos através da realização de uma diluição 1:100 seguida de uma diluição de 1:20 da suspensão, com meio líquido RPMI-1640, resultando numa concentração de $5,0 \times 10^2$ a $2,5 \times 10^3$ células por mL.

As diluições de óleo essencial foram preparadas em solvente apropriado, neste caso o dimetilsulfoxido (DMSO), sendo diluídas 10X em caldo RPMI-1640. O volume total de cada solução preparada depende do número de testes a serem realizados. O solvente não deve ultrapassar os 0,2% da concentração, na medida em que, uma concentração superior poderia suprimir o crescimento fúngico. Visto que se usou 0,1mL de cada concentração de óleo

essencial preparada para cada teste, 1,0mL de solução foi suficiente para pipetar o necessário para nove testes.

Antes de ajustar o inóculo, colocou-se 0,1mL de cada uma das diferentes concentrações de óleo essencial em tubos de ensaio 12 x 75mm. Em seguida, acrescentou-se 0,9mL do inóculo ajustado a cada tubo de ensaio da série de concentrações de forma a fazer 1mL. Esta situação resultou numa diluição 1:10 de cada concentração de óleo essencial e numa diluição do inóculo em 10%. Para controlo negativo de crescimento colocou-se 0,1mL do diluente e óleo essencial com 0,9mL de meio de cultura RPMI-1640. Por outro lado, para controlo positivo de crescimento foi colocado 1ml de inóculo de cada estirpe em estudo.

Os tubos foram incubados (sem agitação) a 35° C, durante período de 46 a 50 horas, em ar ambiente. A quantidade de crescimento nos diferentes tubos contendo o óleo essencial foi comparada, visualmente, às 24 e 48 horas [64]. A quantidade de crescimento nos tubos contendo o óleo essencial foi avaliada visualmente, pela turvação do meio, e comparando com o crescimento nos tubos de controlo de crescimento (sem óleo essencial), isto é com os tubos de controlo positivo.

Após 48 horas de incubação, de forma a determinar a concentração letal mínima (MLC), 0,01mL de inoculo com óleo essencial de cada tubo foram inoculados em meio Sabourand-dextrose agar a 35°C durante 24 horas.

2.4.2 Determinação da atividade antibacteriana

No que diz respeito às bactérias, o método usado na determinação do MIC foi o mesmo mas baseado nas normas “M7-A6- Metodologia dos Testes de Sensibilidade a Agentes Antimicrobianos por Diluição para Bactéria de Crescimento Aeróbico” e “M45-P- Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria”.

Tal como no caso dos fungos, o primeiro passo consistiu na repicagem das espécies a testar para placas estéreis com meio Brain Heart Infusion agar (BHI). Em seguida preparou-se o inóculo padrão (para testes de macrodiluição em caldo) suspendendo as colónias, diretamente, em água estéril até se alcançar a mesma densidade de uma solução padrão de McFarland de 0,5. Este foi diluído e ajustado em água estéril, de forma que, após a inoculação, cada tubo de ensaio apresentasse aproximadamente 5×10^5 UFC/mL. De forma a obter-se o inoculo final da suspensão preparada, esta foi inoculada em caldo Muller-Hinton (MH). A série de diluições de óleo essencial foi preparada, tal como realizado no caso dos fungos, com óleo essencial diluído num solvente apropriado (DMSO), seguida de uma diluição de 1:10 em meio líquido (MH). A preparação final do teste foi realizada através da transferência de 0,5mL de inóculo ajustado a cada tubo contendo 0,5mL de óleo essencial da

série de diluições, conforme descrito anteriormente, misturando em vórtex. Este procedimento resulta, numa diluição 1:2 de cada concentração de óleo essencial e uma diluição 1:2 do inóculo preparado. Os tubos de controlo positivo e negativo de crescimento foram preparados de forma idêntica ao procedido nos fungos, sendo também determinantes para a avaliação do teste [65, 66].

Os tubos de macrodiluição inoculados foram incubados a 37° C durante 24 horas em aerofilia. As leituras da MIC foram realizadas às 24 e 48 horas, enquanto que, o teste de determinação da MLC em meio BHI agar foi realizado às 48 horas e os resultados verificados 24 horas depois.

3 Resultados e discussão

Tabela 1: Atividade anti-*Candida* do óleo essencial *Thymus mastichina* (Pinhel).

	MIC ($\mu\text{L/mL}$)	MLC ($\mu\text{L/mL}$)
<i>C. albicans</i> ATCC 90028	10	10
<i>C. albicans</i> MP11	5	5
<i>C. albicans</i> MP14	5	10
<i>C. albicans</i> MP25	10	10
<i>C. glabrata</i> MP7	10	20
<i>C. glabrata</i> MP8	10	20
<i>C. glabrata</i> MP28	10	10
<i>C. glabrata</i> MP29	10	20
<i>C. glabrata</i> MP31	10	10
<i>C. krusei</i> MP16	20	20
<i>C. krusei</i> MP17	20	20
<i>C. parapsilosis</i> MP12	10	20
<i>C. parapsilosis</i> MP15	10	10
<i>C. tropicalis</i> MP4	10	20
<i>C. tropicalis</i> MP5	10	20
<i>C. tropicalis</i> MP36	20	20
<i>C. tropicalis</i> MP38	10	20

Tabela 2: Atividade antibacteriana do óleo essencial *Thymus mastichina* (Pinhel).

	MIC ($\mu\text{L/mL}$)	MLC ($\mu\text{L/mL}$)
<i>S. agalactiae</i> BAC28	20	20
<i>S. agalactiae</i> BAC 29	20	20
<i>S. aureus</i> BAC 3	20	20
<i>S. aureus</i> BAC 8	20	20
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	20	20
<i>S. epidermidis</i> BAC 30	20	20

Tabela 3: Atividade antibacteriana do óleo essencial *Thymus mastichina* T1 (Vale do Tejo).

	MIC ($\mu\text{L/mL}$)	MLC ($\mu\text{L/mL}$)
<i>S. aureus</i> BAC 3	20	20
<i>S. aureus</i> BAC 8	20	20
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	20	20
<i>S. agalactiae</i> BAC 29	20	20

A avaliação da atividade antimicrobiana foi realizada com base no método de referência da CLSI. Este tem a vantagem de oferecer uma padronização de resultados apresentados por diferentes laboratórios permitindo a comparação e discussão dos resultados [13]. No presente estudo, foram testadas quatro diluições com diferentes concentrações de óleo essencial *Thymus mastichina* (Pinhel), a concentração mais alta testada foi de 20 μ L/mL de óleo essencial, seguindo-se de 10, 5 e 2,5 μ L/mL. Os resultados foram obtidos pela realização de vários testes para cada estirpe, sendo o valor da MIC e MLC definido em, pelo menos, três testes independentes e coincidentes.

Relativamente às leveduras, os resultados obtidos evidenciam um efeito fungicida do óleo essencial testado. Na maioria dos casos, a concentração fungicida é coincidente com a inibidora do crescimento, ou seja o MIC é igual à MLC. Adicionalmente, as estirpes de *C. albicans* parecem ser mais suscetíveis ao efeito do óleo do que as estirpes não-*albicans*, dado o menor valor obtido para a MIC (entre 5 e 10 μ L/mL). No caso das restantes estirpes, tanto a MIC como a MLC são obtidas com concentrações de óleo essencial superiores, encontrando-se entre os 10 e 20 μ L/mL. Provavelmente, o efeito inibidor do crescimento mais notório em estirpes *albicans* estará relacionado com a capacidade do óleo essencial de inibir a formação do tubo germinativo, efeito descrito na literatura, para óleos essenciais de composição semelhante [14]. Numa revisão recente sobre a atividade de óleos essenciais em *Candida*, Palmeira-de-Oliveira et al. (2009), refere este efeito para o composto 1,8-cineol, composto maioritário deste óleo essencial.



Figura 2: Determinação da MIC

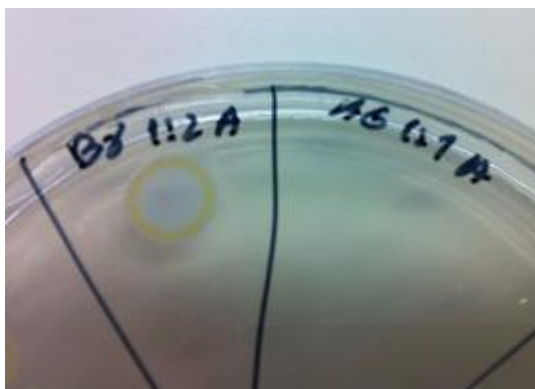


Figura 3: Determinação da MLC

O efeito anti-*Candida* de óleos essenciais com claro predomínio de 1,8-cineol na sua composição química foi também reportado por outros autores. Estes estudos demonstraram uma maior atividade antifúngica de óleos essenciais de *Thymus* spp., de quimiotipos 1,8-cineol/linalool, comparativamente, aos quimiotipos 1,8-cineol [4, 10]. Esta razão foi também demonstrada por Andreia (2008), num estudo realizado para a determinação da composição química e da atividade biológica de extratos de plantas, que demonstrou a atividade de vários quimiotipos de *Thymus mastichina*:

Tabela 4: Resultados obtidos para diferentes quimiotipos de *Thymus mastichina* (adaptado de [67]) [NR- não realizado].

	T1		T2		T3		T5		T6	
	(μ L/mL)	(μ L/mL)	(μ L/mL)	(μ L/mL)	(μ L/mL)	(μ L/mL)	(μ L/mL)	(μ L/mL)	(μ L/mL)	
	MIC	MLC	MIC	MLC	MIC	MLC	MIC	MLC	MIC	MLC
<i>C. albicans</i> ATCC 90028	2,56	2,56	2,56	2,56	2,56	2,56	2,56	2,56	2,56	2,56
<i>C. glabrata</i> MP7	2,56	2,56	2,56	2,56	2,56	2,56	2,56	2,56	2,56	2,56
<i>C. tropicalis</i> MP4	2,56	2,56	NR	NR	2,56	2,56	2,56	2,56	5,12	5,12
<i>C. glabrata</i> MP8	5,12	5,12	NR	NR	2,56	2,56	5,12	5,12	5,12	5,12
<i>C. tropicalis</i> MP5	2,56	2,56	NR	NR	5,12	5,12	5,12	5,12	5,12	5,12
<i>C. parapsilosis</i> MP12	5,12	5,12	NR	NR	5,12	5,12	5,12	5,12	5,12	5,12

Tabela 5: Composição química das amostras de *Thymus mastichina* referentes à tabela 4

	T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)	T5 (%)	T6 (%)
1,8 - cineol	35,78	38,55	55,95	49,34	62,99
Linalool	13,70	1,93	1,18	4,29	--
4-terpineol	--	3,72	3,11	3,69	2,91

Adicionalmente, estudos efetuados com diferentes amostras de óleos essenciais de *Melaleuca alternifolia* demonstraram que o quimiotipo 4-terpineol apresentava maior atividade anti-*Candida* que o quimiotipo 1,8-cineol [68, 69].

Deste modo, dos resultados publicados por outros autores ficou claro que o composto 1,8-cineol não apresenta uma evidente atividade antifúngica, sobretudo quando comparado com compostos fenólicos [4, 14]. Os resultados obtidos no presente estudo estão de acordo com os estudos referidos pois, revelam que este óleo essencial possui uma atividade anti-*Candida* limitada. Este menor efeito poderá ser explicado pela sua composição química predominantemente em 1,8-cineol. Por outro lado, alguns dos estudos citados apresentam resultados com melhor perfil antimicrobiano que o aqui descrito, para óleos essenciais deste quimiotipo. No entanto, a concentração deste composto apresenta-se nessas amostras, numa percentagem relativa superior do que a identificada na amostra utilizada neste estudo. A concentração residual de 4-terpinenol (0.4%) e linalool (3.8%) nesta amostra terá contribuído para a sua reduzida atividade antifúngica.

No que diz respeito à determinação da atividade antibacteriana em cocos genitais, foram testados dois óleos essenciais diferentes com quimiotipos distintos mas de prevalência em 1,8-cineol: *Thymus mastichina* (Pinhel) e *Thymus mastichina* T1 (Vale do Tejo). Os resultados obtidos demonstram um efeito antibacteriano, verificando-se um perfil de inibição semelhante entre os dois óleos incluídos no estudo. Foram obtidas concentrações de inibição de crescimento de 20µL/mL para todas as estirpes testadas, sendo esta coincidente com a concentração bactericida (MIC=MLC).

Não obstante, apesar dos perfis de inibição verificados, os resultados indicam uma atividade bastante inferior à registada em estudos existentes na literatura, para óleos de quimiotipos fenólicos [70]. Como previamente referido para a atividade antifúngica, também o seu limitado efeito antibacteriano deverá estar relacionado com a sua origem não-fenólica, pois estudos publicados relatam a baixa atividade ou até inatividade destes constituintes, contrariamente aos componentes fenólicos [3, 5, 12]. Este facto pode explicar os perfis de inibição idênticos para as duas amostras, não obstante a amostra T1 apresentar-se como uma mistura de 1,8-cineol e linalool.

4 Conclusão

O óleo essencial *Thymus mastichina* mostrou-se ativo em todas as espécies testadas, sendo a *C.albicans* a estirpe mais suscetível. Porém, foi verificado um efeito menor do óleo essencial testado face a outros quimiotipos descritos na literatura. De acordo com o cromatograma adquirido, o óleo incluído no estudo é majoritariamente constituído por 1,8-cineol, sendo pobre em outros constituintes considerados bioativos.

A comparação dos resultados obtidos com os de outros estudos já descritos na literatura permite, mais uma vez, constatar que a composição química é determinante para a atividade do óleo essencial, não sendo, esta, dependente de um modo exclusivo da identidade do constituinte em maior concentração, visto que óleos essenciais com a composição mista de 1,8-cineol e linalool apresentam melhor atividade contra *Candida* spp., comparativamente com óleos com composição majoritariamente em 1,8-cineol.

Por outro lado, atividade contra os cocos Gram-positivos testados foi consideravelmente inferior, não se verificando diferenças evidentes na atividade dos óleos obtidos quer de plantas do quimiotipo 1,8-cineol quer de quimiotipos 1,8-cineol/linalool.

Concluindo, foi demonstrado que a atividade e efeitos de um óleo essencial são determinados pelo tipo e concentração dos seus constituintes. Desta forma, é geralmente, possível prever a atividade de um determinado óleo essencial através da análise da sua composição química [14].

Este estudo demonstra a importância do quimiotipo do óleo essencial para a atividade e efeitos do mesmo. Deste modo, demonstra-se que a produção de plantas sob condições controladas e de seleção de quimiotipos específicos para a produção de óleos essenciais com possível interesse terapêutico é vital para a garantia de qualidade e atividade, bem como, para a homogeneidade dos lotes obtidos.

Capítulo 2 - Estágio em farmácia comunitária

1 Introdução

A farmácia comunitária é a maior área de atuação do farmacêutico. O farmacêutico é responsável por toda a gestão de recursos presentes na farmácia, garantindo a máxima qualidade de todos os serviços prestados. O seu papel no sistema de saúde permite uma ação ativa na identificação de problemas de saúde pública, através do constante contacto com o doente. A facilidade de acesso e a proximidade ao doente colocam as farmácias comunitárias na primeira linha de auxílio ao doente, sendo cada vez mais requisitadas antes da procura de aconselhamento médico. Perante esta conjuntura, o farmacêutico, além das suas funções administrativas e de especialista do medicamento, é obrigado a focar as suas atenções no doente, através da sua participação ativa na assistência ao mesmo.

O aconselhamento sobre o uso racional dos medicamentos e a monitorização dos doentes faz parte das competências do farmacêutico, estando este apto a prestar todos os esclarecimentos e aconselhamento, desde as interações medicamentosas, contraindicações e reações adversas à seleção do fármaco mais adequado. Adicionalmente, o farmacêutico desempenha funções sociais, uma vez, que lhe compete sensibilizar para a importância da adoção de estilos de vida saudáveis, despistar de forma precoce a doença, identificar sinais de alerta, entre outros [71, 72].

As farmácias comunitárias garantem através do desempenho profissional do farmacêutico, a eficácia e a qualidade da distribuição de medicamentos, desempenhando um papel fulcral na adesão à terapêutica e na prevenção de problemas relacionados com os medicamentos. No entanto, as farmácias comunitárias prestam serviços muito diversificados, de acordo com as necessidades do doente e da população [71, 72].

O estágio curricular teve a duração de 400 horas e foi realizado na Farmácia Central (FC), situada no centro da cidade de Vila Nova de Famalicão. Este teve como principal objetivo o contacto com a realidade da profissão farmacêutica e aplicação prática dos conceitos adquiridos na faculdade. Em seguida são descritas as atividades realizadas e os conhecimentos adquiridos neste período, bem como, os aspetos inerentes à prática farmacêutica na farmácia comunitária.

2 Organização da Farmácia

A Farmácia Central está situada na cidade de Vila Nova de Famalicão, mais precisamente, na praça D. Maria II. Esta encontra-se numa zona comercial e verde da cidade, sendo uma farmácia acessível, jovem e moderna.

2.1 Recursos humanos: funções e responsabilidade

2.1.1 Quadro técnico

O quadro técnico de recursos humanos da farmácia é composto por:

- a) Farmacêutico Diretor Técnico: Dr.^a Maria Assunção Carvalho Dias;
- b) Farmacêutico Adjunto: Dr.^a Carla Nunes;
- c) Ajudantes Técnicos de Farmácia: Humberto Macedo; Joana Oliveira; Maria de Fátima Fernandes; Maria Emília Guimarães; Cristina Forte;
- d) Auxiliar de Limpeza: Luzia Silva.

2.1.2 Responsabilidades do diretor técnico, seus substitutos e adjuntos

A direção da farmácia de oficina é assegurada, em permanência e exclusividade, pelo farmacêutico diretor técnico. De acordo com o regime jurídico das farmácias de oficina compete ao diretor técnico de uma farmácia:

- a) Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;*
- b) Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;*
- c) Promover o uso racional do medicamento;*
- d) Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;*
- e) Manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação;*
- f) Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;*
- g) Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;*
- h) Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;*
- i) Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;*
- j) Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica” [73].*

No caso da ausência ou impedimento da presença do diretor técnico deve ser designado pelo proprietário da farmácia, e registado junto do INFARMED, o farmacêutico adjunto que o substitua. As farmácias são, assim obrigadas, segundo o decreto-lei acima referido a dispor de, pelo menos, um diretor técnico e de outro farmacêutico nos seus quadros [73].

2.2 Instalações e equipamentos: descrição e finalidade

2.2.1 Espaço exterior

A farmácia encontra-se perfeitamente identificada pela luz verde e vermelha da cruz luminosa, perpendicular à fachada, e pela designação “Farmácia Central” colocada na parte superior central, estando iluminados quando a farmácia está em funcionamento e à noite quando esta se encontra de serviço. Na fachada da farmácia, encontra-se, também, a cruz das farmácias portuguesas e a placa identificativa do proprietário e diretor técnico.

A farmácia está localizada numa zona verde e pedestre da cidade, sem obstáculos e com facilidade de acesso aos utentes. No entanto, devido à existência de um degrau à entrada a acessibilidade de cidadãos portadores de deficiência é conferida por uma rampa amovível, que se encontra guardada e que, quando necessário, é colocada à entrada da farmácia.

Na porta exterior está exposta de forma visível informação sobre o horário de funcionamento, o mapa mensal de farmácias em regime de serviço da cidade (incluindo a respetiva localização e contacto) e a indicação de existência de livro de reclamações. Ainda na zona exterior encontra-se, também, o postigo de atendimento, situado do lado esquerdo da porta de entrada.

2.2.2 Espaço interior

2.2.2.1 Zona de Atendimento

A partir da porta de entrada é visível a zona de atendimento, ampla e com fácil acesso, estando identificado, ao fundo, o nome do proprietário e diretor técnico da farmácia. Ao redor desta área estão colocados expositores de dermocosmética, puericultura, a balança e o aparelho de medição da tensão arterial. No centro da zona de atendimento estão colocadas duas gôndolas que auxiliam a distribuição dos produtos, chamando atenção do utente para promoções e produtos sazonais, bem como, uma gôndola dedicada ao programa “espaço animal” da Associação Nacional de Farmácias (ANF). Deste modo, toda esta zona permite uma ampla distribuição dos produtos farmacêuticos, tal como, uma livre circulação dos utentes, transmitindo um ambiente calmo e profissional. Esta área é constituída por cinco postos de atendimento ao público, cada um com o respetivo computador equipado com leitor ótico de código de barras e impressora fiscal, permitindo um atendimento individualizado e um menor tempo de espera por parte do utente.

Na zona de atendimento da FC existe, ainda, um espaço dedicado para as crianças, onde os pais podem deixar os filhos enquanto são atendidos e uma zona de espera, com cadeiras, para os doentes e/ou acompanhantes.

2.2.2.2 Gabinete de boas práticas

O gabinete de boas práticas está situado à entrada da farmácia, do lado esquerdo da porta principal. Este local, um espaço fisicamente separado da sala de atendimento, permite uma relação privada e confidencial com o doente e a prestação de cuidados farmacêuticos. Nesta área encontra-se um aparelho manual para medição da tensão arterial, um dispositivo para determinação de parâmetros bioquímicos (Reflotron plus®) e um outro aparelho para medição quantitativa dos níveis de PSA (Easyreader®).

2.2.2.3 Área de receção de encomendas

A área de receção de encomendas encontra-se no mesmo piso da área de atendimento ao público. Esta é composta por uma bancada e uma secretaria de apoio à receção de encomendas, validação de receituário, realização de devoluções, faturação, entre outras atividades da farmácia de oficina. Esta área é comum a toda a parte interior da farmácia, sendo o local onde se encontra o armazém, frigorífico e o arquivo de toda a documentação. Neste local estão disponíveis dois computadores com o respetivo leitor ótico de código de barras, impressora de papel, impressora de etiquetas e *modem* para envio de encomendas aos fornecedores.

O frigorífico está equipado com controlo de temperatura para controlo da conservação de medicamentos e dispositivos médicos de uso humano.

As instalações sanitárias são, também, encontradas nesta zona, sendo utilizadas pelos funcionários da farmácia e, por vezes, pelos utentes.

2.2.2.4 Armazém

O armazém encontra-se na mesma zona da área de receção de encomendas. É o local onde são colocados os produtos que existem em maior quantidade, bem como, os produtos de maiores dimensões e os excedentes das gavetas e expositores.

2.2.2.5 Zona de armazenamento

Esta zona é bastante espaçosa, sendo constituída por gavetas deslizantes, onde estão dispostos os medicamentos separados, primeiramente, em dois grupos: medicamentos de marca e medicamentos genéricos. Dentro destes dois grandes grupos, os medicamentos estão organizados por diferentes apresentações farmacêuticas, dispostos por ordem alfabética (comprimidos e cápsulas; supositórios; injetáveis; ampolas; carteiras; colírios; gotas orais, cremes e pomadas, aerossóis e sistemas transdérmicos). Adicionalmente, os produtos abrangidos pelo protocolo da diabetes e os medicamentos de uso veterinário são arrumados, separadamente, dos restantes medicamentos.

2.2.2.6 Laboratório

É o local destinado à preparação de medicamentos manipulados, sendo constituído por uma bancada, um lavatório e um exaustor. Encontra-se muito bem equipado de modo a garantir o perfeito acondicionamento e conservação das várias matérias-primas, respeitando as normas exigidas, como o material obrigatório e os procedimentos legais para a execução de boas práticas de manipulação. Além do material obrigatório, a farmácia possui um agitador mecânico, aparelho fundamental para a operação rápida e eficaz de mistura e homogeneização de preparações líquidas, semissólidas e mistura de sólidos.

Esta área está, também, equipada com um computador que auxilia a preparação de fichas de manipulados e, neste mesmo local, são guardados os *dossiers* com o registo de preparação de manipulados e registo de entrada e saída de matérias-primas.

2.2.2.7 Gabinete de dermocosmética

Local ideal para um aconselhamento personalizado no âmbito da dermocosmética. Para tal, a farmácia dispõe de um aparelho para o diagnóstico diferencial da pele (grau de hidratação; grau de oleosidade; densidade da ruga; tamanho do poro e densidade da queratina).

O espaço é, também, utilizado para consultas e rastreios de podologia, osteoporose, diabetes e doenças cardiovasculares.

2.2.2.8 Biblioteca

A biblioteca encontra-se inserida no gabinete do diretor técnico contando com uma vasta bibliografia. Alguns exemplos são:

- a) Farmacopeia Portuguesa VIII;
- b) Índice Nacional Terapêutico;
- c) Simposium terapêutico;
- d) Formulário Galénico Português;
- e) Legislação e direito farmacêutico;
- f) Publicações na área da farmácia.

2.2.2.9 Escritório

Está equipado com computador e *fax* para o desenvolvimento das tarefas de gestão e administração da farmácia. Além disso, neste local são realizadas todas as reuniões com delegados de informação médica.

2.3 Informática na farmácia

A FC tem disponíveis nove computadores, cinco destinados ao atendimento, dois destinados, principalmente, à gestão de encomendas, um à realização de tarefas relacionadas com os

medicamentos manipulados e um destinado a serviços administrativos. O *software* informático utilizado na farmácia central é o SIFARMA 2000 da ANF. Este programa informático é um importante auxílio no dia-a-dia da farmácia, na medida em que, apresenta muitas vantagens tanto a nível de gestão de produtos como a nível dos atendimentos. A informatização da farmácia é fundamental para o seu bom funcionamento, devido às facilidades que o programa põe à disposição do utilizador.

A nível de gestão de produtos permite controlar, a qualquer momento, a existência de medicamentos e outros produtos farmacêuticos na farmácia, uma vez que, permite a rápida atualização dos *stocks* aquando da entrada e da saída dos referidos produtos. Adicionalmente, permite a análise da rotatividade dos produtos, a gestão de vendas, controlo de documentos de faturação, visualização da faturação em curso, entre outros.

Deste modo, contribui para uma menor margem de erro na elaboração de encomendas, para uma maior rapidez na receção, bem como, uma atualização imediata de *stocks*, preços e prazos de validade. Além disso, proporciona uma maior facilidade na realização de inventários e no controlo dos prazos de validade.

O SIFARMA 2000 auxilia, ainda, o farmacêutico a nível científico, fornecendo informações sobre os medicamentos no que diz respeito a: grupos terapêuticos, medicamentos genéricos, grupos homogêneos, efeitos secundários, contraindicações, reações adversas, posologia, indicações terapêuticas, interações medicamentosas, árvore ATC, entre outros.

O *software* é periodicamente e automaticamente atualizado via *modem*. Esta atualização é muito importante, pois todos os dias são introduzidas novas informações, garantindo uma maior utilidade, certeza e atualidade nos serviços e esclarecimentos prestados aos utentes.

2.4 Princípios básicos da legislação farmacêutica em vigor

A legislação é a base para a implementação de medidas consideradas fulcrais na organização das farmácias. Esta tem como objetivo a uniformização e a prestação de serviços com o máximo de qualidade.

O regime jurídico das farmácias de oficina estabelece um quadro global e de enquadramento do setor [73]. Por outro lado, o estatuto do medicamento “*estabelece o regime jurídico a que obedece a autorização de introdução no mercado e suas alterações, o fabrico, a importação, a exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância e a utilização dos medicamentos para uso humano e respetiva inspeção, incluindo, designadamente, os medicamentos homeopáticos, os medicamentos radiofarmacêuticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas.*” [74].

As Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, conhecidas como BPF, publicadas pela Ordem dos Farmacêuticos (OF) são o *“ponto de partida para a elaboração de Procedimentos Operativos Normalizados e de Normas de Orientação clínica”*. Estas normas contribuem para a melhoria da qualidade de vida da população, através da regulamentação de um quadro farmacêutico com aptidões próprias, de sistemas informáticos para gestão de informação relativa aos doentes, entre outros. Assim, a sua publicação tem o objetivo principal da acreditação do exercício profissional farmacêutico, de forma garantir a qualidade dos serviços prestados pelos farmacêuticos [75].

A OF *“é a associação pública que abrange e representa os licenciados em Farmácia ou em Ciências Farmacêuticas que exercem a profissão farmacêutica ou praticam atos próprios desta profissão em território nacional”*. Este organismo foi criado em 1972, sendo atualmente regulamentado pelo regime jurídico da Ordem dos Farmacêuticos, tendo como objetivo a defesa da profissão, bem como, a prestação de serviços farmacêuticos de qualidade [76].

A ANF é uma associação fundada em 1975, que representa 97% das farmácias portuguesas e tem por missão a defesa dos interesses morais, profissionais e económicos dos proprietários da farmácia. *“O reforço da intervenção político-associativa e a aposta da ANF na melhoria contínua do exercício profissional na farmácia têm contribuído para a consolidação dos padrões de qualidade dos serviços prestados, promovendo a credibilidade e a confiança dos cidadãos no sector”* [77].

Por fim, o INFARMED é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., sendo um instituto público integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio. O INFARMED faz parte do Ministério da Saúde, sob tutela do respetivo ministro. *“O INFARMED tem por missão regular e supervisionar os setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, de qualidade, eficazes e seguros”* [78].

3 Informação e Documentação Científica

3.1 Biblioteca básica da farmácia

Uma vez que a profissão farmacêutica requer constante atualização, estudo e conhecimento, é de marcada importância a existência de uma biblioteca básica na farmácia, que permita a consulta rápida de informação útil no quotidiano do exercício farmacêutico.

3.2 Publicações de existência obrigatória

As publicações de existência obrigatória numa farmácia de oficina são regulamentadas pelo decreto-lei n.º 307/2007 e pelas deliberações n.º 414/CD/2007 e n.º 78/CD/2009 do INFARMED. Estes documentos referem que as publicações de existência obrigatória na biblioteca de uma farmácia de oficina são:

- a) *“A Farmacopeia Portuguesa, em edição de papel, em formato eletrónico ou online, a partir de sítio da Internet reconhecido pelo INFARMED;*
- b) *O Prontuário Terapêutico.”*

No entanto, são também aconselhadas outras publicações como o Formulário Galénico Português, o Estatuto do Medicamentos, as Boas Práticas da Farmácia de Oficina, entre outros.

3.3 Centros de informação e documentação

Os centros de informação e documentação são um importante auxílio ao dispor da farmácia, tendo sido criados por várias instituições ligadas à mesma. Alguns exemplos de centros de informação disponíveis são:

- a) CEDIME - Centro de Informação sobre Medicamentos;
- b) CIM - Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos;
- c) CIMI - Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde;
- d) CEFAR - Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia;
- e) CETMED - Centro Tecnológico do Medicamento.

4 Medicamentos e outros produtos de saúde

A FC dispõe de uma gama de produtos muito variada que contempla não só medicamentos. A garantia de satisfação de todas as exigências decorrentes do dia-a-dia é sempre colmatada com uma organização eficiente dos produtos e manutenção do *stock*, que se pretende ser suficiente e em quantidades justificáveis. Portanto, o conhecimento de toda a gama de produtos existentes na farmácia é indispensável para a prestação de um bom atendimento e para a satisfação máxima do utente.

Devido às suas características próprias, os medicamentos estão sujeitos a um enquadramento legal específico, que os distingue de todos os outros produtos de saúde.

4.1 Medicamentos em geral

Segundo o estatuto do medicamento, um medicamento define-se como sendo: *“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” [74].

Os medicamentos existentes na farmácia comunitária, em geral e a nível legislativo, quanto à dispensa são divididos em sujeitos e não sujeitos a receita médica.

São considerados medicamentos sujeitos a receita médica todos os que preencham uma das seguintes condições:

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

Por outro lado, os medicamentos não sujeitos a receita médica são todos aqueles que não façam parte das condições acima descritas, não sendo comparticipáveis, salvo exceções previstas na legislação [74].

4.2 Medicamentos genéricos

O estatuto do medicamento define medicamento genérico como *“medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” [74].*

Este mesmo documento ainda refere que os medicamentos genéricos devem ser identificados pelo seu nome, seguido da dosagem, da forma farmacêutica e da sigla "MG", aspetos que devem constar do seu acondicionamento secundário. Adicionalmente, é referido que este tipo de medicamentos só pode ser comercializado em duas situações: *“Dez anos após a autorização inicial do medicamento de referência, concedida a nível nacional ou comunitário; Onze anos após a autorização inicial do medicamento de referência, caso, nos primeiros oito dos dez anos, o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento de referência tenha obtido uma autorização para uma ou mais indicações terapêuticas novas que, na avaliação científica prévia à sua autorização, se considere trazerem um benefício clínico significativo face às terapêuticas até aí existentes” [74].*

Os medicamentos genéricos são uma das maiores áreas de atuação da farmácia, uma vez que, devido ao seu baixo preço são cada vez mais prescritos e requisitados pelos utentes.

4.3 Psicotrópicos e estupefacientes

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes são sujeitos a legislação especial devido aos seus efeitos e potenciais perigos para a saúde.

O decreto-lei n.º 15/93, de 22 de janeiro define o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. Neste documento, é referido que *“as plantas, substâncias e preparações sujeitas ao regime previsto neste decreto-lei constam de seis tabelas anexas ao presente diploma”* [79].

4.4 Preparações officinais e magistrais

As preparações officinais diferem das preparações magistrais. Um *“preparado officinal”* define-se como *“qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”* [74].

Por outro lado, *“fórmula magistral”* é *“qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”* [74].

4.5 Medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos

Os medicamentos homeopáticos não apresentam muita expressão na FC, sendo pedidos na encomenda diária quando solicitados pelo doente.

A definição, segundo o estatuto do medicamento de medicamento homeopático é a seguinte: *“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 conter vários princípios”* [74].

4.6 Produtos fitoterapêuticos

Os produtos de fitoterapia baseiam-se nas propriedades preventivas e curativas das plantas, apresentando-se sob a forma de cápsulas, comprimidos ou chás constituídos por extratos de plantas como princípios ativos.

Na farmácia comunitária, o aconselhamento da utilização dos produtos de fitoterapia é particularmente importante, dado que, a maioria do consumo decorre em automedicação. Desta forma, compete ao farmacêutico, como especialista, alertar para o uso racional e desmitificar a ideia que estes produtos de saúde não apresentam efeitos secundários, interações ou contra-indicações.

4.7 Produtos para alimentação especiais e dietéticos

O decreto-lei n.º 227/99, de 22 de junho abrange os seguintes produtos dietéticos destinados a alimentação especial: *“Preparados para lactentes; leites de transição e outros alimentos de complemento; alimento para bebés; géneros alimentícios com valor energético baixo ou reduzido, destinados a controlo de peso; alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos; alimentos pobres em sódio, incluindo os sais dietéticos hipossódicos ou assódicos; alimentos destinados a pessoas que sofrem de perturbações no metabolismo dos glúcidos (diabéticos)”* [80].

Entende-se por produtos destinados a uma alimentação especial como *“uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares”* [80].

4.8 Produtos cosméticos e dermofarmacêuticos

O decreto-lei n.º 189/2008, de 24 de setembro regulamenta o mercado dos produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene. Segundo este, um produto cosmético define-se 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”* [81].

Tratando-se de produtos de venda livre e de requisição maioritariamente espontânea, na FC estão organizados em expositores e gôndolas na zona de atendimento. Os critérios de aquisição para *stock* baseiam-se na sua qualidade, variedade de produtos com fins terapêuticos e/ou cosméticos e na requisição pelos utentes.

4.9 Dispositivos médicos

De acordo com o decreto-lei n.º 145/2009 de 17 de junho um dispositivo médico é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos.” Adicionalmente, estes são “destinados pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) Controlo da conceção” [82].

4.10 Medicamentos e produtos de uso veterinário

De acordo com o decreto-lei n.º 314/2009 de 28 de outubro um medicamento veterinário é definido como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [83]

Um produto de uso veterinário (PUV) é definido como uma “substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas, destinada:

- a) Aos animais, para promoção do bem-estar e estado higio-sanitário, coadjuvando ações de tratamento, de profilaxia ou de manejo zootécnico, designadamente o da reprodução;
- b) Ao diagnóstico médico -veterinário;
- c) Ao ambiente que rodeia os animais, designadamente às suas instalações;” [84].

5 Aprovisionamento e Armazenamento

O aprovisionamento é definido como um conjunto de procedimentos técnicos e comerciais com objetivo de manter a diversidade, quantidade e qualidade dos produtos da farmácia. Tratando-se a farmácia de oficina de um serviço privado, isto é, de uma empresa, apresenta uma necessidade intrínseca de uma gestão cuidada de todos os produtos, de forma a aumentar a probabilidade de resposta às requisições dos utentes e, por outro lado, evitar a acumulação de produtos sem escoamento.

Estes procedimentos são bastante facilitados pelo sistema informático. Este permite a criação de uma ficha para cada medicamento/produto que compila informação pertinente para gestão do stock: stock atual da farmácia, stock mínimo e máximo, fornecedor preferencial, estado da encomenda, preço de venda, prazo de validade mais antigo e histórico de vendas,

entre outros. Estes parâmetros são definidos pela farmácia com base na rotatividade dos produtos através da consulta do histórico de vendas mensais. Assim, estas funcionalidades auxiliam a gestão de todos os produtos existentes na farmácia.

5.1 Critérios de seleção de um fornecedor e aquisição de produto

Os fornecedores, também designados de armazenistas, são os intermediários entre os laboratórios de produção de medicamentos e as farmácias, na medida em que, garantem uma resposta rápida às necessidades da farmácia através da realização de entregas diárias. Esta rapidez de entrega permite que o *stock* seja repostado diariamente, evitando ruturas e encomendas de volumes excessivos de prevenção, bem como, a encomenda rápida de produtos novos ou pontualmente solicitados.

A FC trabalha diretamente com três fornecedores: Cofanor, OCP Portugal e Botelho & Rodrigues. A seleção destes deve ser criteriosa, uma vez que, são fundamentais para o correto funcionamento da farmácia. A sua escolha deve ter em conta a qualidade de serviço prestado, que compreende: baixa frequência de erros de envio e de erros de faturação; rapidez informativa sobre produtos esgotados; rapidez e pontualidade de entrega; rigor na entrega dos documentos que acompanham a encomenda; rigor nas condições de transporte dos produtos; proximidade do armazém, entre outros.

Outros fatores que podem condicionar a escolha de um fornecedor são, por exemplo, as condições de pagamento e bonificações oferecidas, bem como, os horários disponíveis para entrega.

A FC tem um plano estabelecido para a receção de encomendas, de modo a que todos os dias sejam recebidas duas encomendas de manhã (9h00) e duas ao início da tarde (14h30). Nos dias de serviço e reforço são recebidas mais duas encomendas durante o dia.

O fornecimento por parte destes fornecedores habituais e regulares não invalida que se realizem encomendas aos próprios laboratórios, quando esta situação é favorável, ou seja, quando a rotatividade do produto e/ou a promoção/oferta justifica a compra de quantidades consideráveis, proporcionando benefícios económicos para a farmácia. A aquisição direta de produtos aos laboratórios é realizada através de encomendas aos próprios dos delegados de informação médica. Este procedimento é muito frequente no caso produtos farmacêuticos como acessórios de farmácia ou produtos de dermofarmácia, cosmética e puericultura. No entanto, a desvantagem deste procedimento reside sobretudo nos tempos de entrega, uma vez que, estes são normalmente longos.

5.2 Armazenamento

O armazenamento dos medicamentos e dos produtos farmacêuticos deve obedecer a critérios que permitam uma eficaz conservação dos mesmos. Assim, é necessário tomar em consideração as especificações individuais de cada produto quanto à temperatura, luminosidade e humidade, de forma a garantir a sua estabilidade e qualidade máxima.

Outro critério muito importante está relacionado com os prazos de validade dos produtos. A arrumação dos produtos é realizada de acordo com a aplicação prática do princípio *first expired first out* (produtos com prazo de validade mais curto são dispensados primeiro), promovendo-se assim a rotatividade, de forma a diminuir o tempo de permanência de cada produto na farmácia.

No que diz respeito à arrumação propriamente dita, como já foi referido, os medicamentos (sejam eles sujeitos ou não sujeitos a receita médica) encontram-se arrumados em gavetas deslizantes e por forma farmacêutica. Além disso, os medicamentos genéricos encontram-se separados dos medicamentos de marca e os medicamentos de uso veterinário estão arrumados à parte dos medicamentos de uso humano. Mais especificamente, os medicamentos sujeitos a legislação especial, como é o caso dos psicotrópicos/estupefacientes estão arrumados fora do alcance físico e visual dos utentes, de modo a garantir a sua segurança, num local fechado e fisicamente separado de todos os outros produtos existentes na farmácia.

Adicionalmente, os medicamentos que requerem armazenamento a baixas temperaturas estão colocados no frigorífico, o armazenamento das matérias-primas para produção de medicamentos manipulados é realizado no laboratório e os produtos abrangidos pelo protocolo da diabetes estão colocados em armário próprio.

Quanto aos lineares de produtos de dermocosmética e puericultura estão expostos de forma harmoniosa na zona de atendimento da farmácia, dando-se particular destaque aos produtos sazonais e com maior número de vendas.

Por fim, os excessos de produtos existentes são colocados na zona do armazém, dispostos por ordem alfabética.

5.3 Utilização informática na gestão de medicamentos e produtos farmacêuticos

5.3.1 Elaboração de uma encomenda

Como referido anteriormente, o pedido das encomendas diárias é realizado aos três fornecedores habituais da farmácia. A elaboração das encomendas pode ser manual, em que o operador introduz os produtos que pretende adquirir, ou diária, em que o computador fornece uma lista de tudo o que foi vendido desde a última encomenda realizada até aquela hora.

Após a elaboração e avaliação da proposta de encomenda pelo operador responsável, o último passo é a aprovação da mesma, sendo enviada, automaticamente por via *modem*. A comunicação com os fornecedores regulares é realizada via *modem*, excetuando os casos de algum pedido excecional após o envio do pedido de encomenda. Nestes casos, e em situações que é necessário obter alguma informação rápida ou esclarecer alguma dúvida sobre a encomenda a comunicação pode ser feita via telefone.

Por outro lado, como referido anteriormente, a aquisição direta de produtos aos laboratórios é realizada através de encomendas aos próprios dos delegados de informação e médica, mediante o preenchimento de uma nota de encomenda. Um duplicado da nota de encomenda fica na farmácia para futura verificação dos produtos durante a receção de encomendas.

5.3.2 Receção de encomendas

A receção de encomendas é um parâmetro principal do menu do SINFARMA 2000. Neste parâmetro, o sistema informático permite agilizar o processo, cruzando automaticamente o registo informático da encomenda efetuada com a encomenda que se está a rececionar. Esta exige que sejam confirmados vários parâmetros: a entrega dos produtos certos; preços; prazos de validade; margens de comercialização de produtos, entre outros.

O primeiro passo na receção de uma encomenda é verificar se esta é acompanhada pela respetiva guia de remessa em duplicado e se destina realmente à farmácia em questão, conferindo aspetos como o nome da farmácia, a morada e o nome do diretor técnico.

O início da receção da encomenda requer a introdução do número da fatura no local destinado para o efeito. A receção propriamente dita é realizada através da leitura ótica do código de barra dos produtos/medicamentos, dando-se, sempre, preferência aos produtos que necessitam de refrigeração. Contudo, antes de dar entrada de cada produto no sistema informático é necessário conferir os produtos recebidos com a nota de encomenda, isto é, verificar a correspondência dos produtos pedidos e recebidos, verificar a integridade e o bom

estado da embalagem de cada produto, bem como o prazo de validade e o preço de cada medicamento.

O prazo de validade introduzido deve ser sempre o prazo mais curto. Por outro lado, a alteração do preço é realizada no ato da conferência e após o produto se encontrar no sistema informático, uma vez que, o valor final da fatura deve ser igual ao valor que se encontra no computador.

A receção de medicamentos psicotrópicos/estupefacientes e de benzodiazepinas tem que cumprir alguns procedimentos específicos. Numa situação normal, este tipo de medicamentos são acompanhados de um documento específico. Este documento, normalmente em duplicado, deve ser datado, rubricado e carimbado pelo farmacêutico diretor técnico ou farmacêutico responsável. O original é arquivado na farmácia, enquanto que, o duplicado é reenviado para o armazenista como comprovativo de receção.

No final da receção da encomenda é selecionada a função que possibilita a impressão automática das etiquetas para marcação de preços para os produtos que se deram entrada na mesma.

Depois de todo este processo, quando um medicamento/produto é dispensado, os dados relativos a preços e prazos de validade devem encontrar-se corretos, possibilitando assim a cedência segura do medicamento/produto por parte do farmacêutico.

No caso de se receberem produtos novos para a farmácia, isto é, que nunca tenham sido encomendados anteriormente, há necessidade de criar uma ficha de produto.

5.3.3 Ficha de produto

A ficha de produto é uma ficha individual, existente no sistema informático da farmácia, que identifica e apresenta todas as características correspondentes a um determinado produto. Esta, como foi referido anteriormente, deve ser criada sempre que um novo medicamento ou produto dá entrada na farmácia.

Na ficha de produto constam parâmetros como o nome, quantidade em *stock*, o *stock* máximo e mínimo (este é estabelecido com base no número de unidades dispensadas por mês), bem como prazo de validade e categoria em que se insere (por exemplo, medicamento de uso humano ou de uso veterinário). Além desta informação, é necessário a introdução de parâmetros como o tipo de acondicionamento na farmácia.

Nesta ficha está, também, presente a classificação farmacoterapêutica do medicamento, bem como, informações importantes para o farmacêutico e para o doente, como indicações terapêuticas, interações farmacológicas, reações adversas, contraindicações, entre outras. Além do referido, também é necessária a introdução do preço de custo à farmácia e do respetivo preço de venda ao público (PVP).

5.3.4 Reclamações e Devoluções

As reclamações acontecem devido a um variado número de situações que surgem no dia-a-dia da gestão de encomendas de uma farmácia. Alguns exemplos são os seguintes: o produto é faturado e na realidade não vem na encomenda; o produto não é faturado e vem na encomenda; o produto que vem na encomenda apresenta um prazo validade baixo ou preço que não corresponde ao que vem na fatura; o produto recebido não corresponde ao pedido.

A reclamação é arquivada numa capa de arquivo especial para o efeito, até que esta seja resolvida. A reclamação pode ser resolvida pela emissão de uma nota de crédito, envio do mesmo produto ou de outro produto numa próxima encomenda.

As reclamações acima referidas, muitas vezes, levam a um processo de devolução de produtos perfeitamente justificada. Produtos não pedidos, pedidos por engano, com embalagem danificada no transporte, com prazo de validade curto, entre outros, são submetidos a um processo informatizado de devolução, sendo devidamente acondicionados e enviados para o armazenista correspondente.

A devolução, propriamente dita, é sempre realizada ao respetivo armazenista, isto é, ao distribuidor que faturou o produto. A devolução é então realizada sendo o motivo de devolução sempre obrigatório. São emitidas três notas de devolução das quais, duas seguem com os produtos para o armazenista e uma é arquivada na farmácia até que esta seja resolvida pelo mesmo.

Depois de recebidas pelo armazenista e devidamente processadas e analisadas as devoluções podem ser consideradas aceites ou não aceites. Quando uma devolução é considerada não aceite pelo fornecedor é referido o motivo da rejeição, podendo acontecer duas situações distintas. Ou a devolução é encaminhada para o fabricante do produto, isto é, para o respetivo laboratório (caso não tenha sido o caso) ou são realizadas quebras e o produto é encaminhado para o VALORMED. No caso de a devolução ser considerada aceite, o armazenista tem duas soluções. Ou emite uma nota de crédito, sendo, então, regularizada a nota de devolução, ou envia um produto igual ou diferente (depende do motivo de devolução) para substituir o devolvido, a nota de devolução é então regularizado por troca de produto.

5.4 Gestão de prazos de validade

A gestão dos prazos de validade de todos os produtos existentes na farmácia é realizada, mensalmente, pela emissão de uma lista de prazos de validade através do sistema informático. Assim, é impressa uma lista dos produtos que vão expirar o prazo de validade devendo estes ser retirados consoante o grupo em que se inserem:

- a) Medicamentos de uso humano: 3 meses antes do término;
- b) Medicamentos de uso veterinário: 6 meses antes do término;
- c) Produtos de diagnóstico (inclui produtos de protocolo da diabetes mellitus): 5 meses antes do término.

Os produtos identificados são recolhidos do *stock* da farmácia, no entanto, aqueles para os quais havia indicação que o prazo de validade ia terminar mas na realidade apresentam um prazo mais longo, é efetuada correção do respetivo prazo de validade no sistema informático. Os produtos retirados são então devolvidos ao respetivo armazenista que faturou o produto, segundo o processo de devolução normal.

Um caso especial é referente às matérias-primas existentes na farmácia. As matérias-primas e reagentes não são aceites pelos fornecedores quando o seu prazo de validade expira. Na FC, recolhem-se as matérias-primas expiradas até um volume razoável, sendo, posteriormente, enviadas para uma empresa responsável pela destruição ou reciclagem destes produtos.

5.5 Margens legais de comercialização

Segundo a legislação em vigor os medicamentos sujeitos a receita médica apresentam o preço assinalado na própria embalagem. No entanto, alguns medicamentos, produtos de dietética, fitoterapia, puericultura, produtos de dermocosmética e higiene corporal, entre outros, não apresentam os seus PVP marcados na respetiva embalagem. Torna-se, assim, necessário proceder à marcação do preço respetivo.

Este processo é realizado pela introdução do preço de custo, que consta na guia de remessa da encomenda realizada ao fornecedor, acrescido pelo IVA e margem de lucro da farmácia, aquando da receção da encomenda. Posteriormente são impressas as etiquetas de código de barras, sendo colocadas nos produtos correspondentes, sempre com o cuidado de não ocultar nenhuma informação importante (como o lote, prazo de validade, condições de armazenamento, entre outros).

O decreto-lei n.º 112/2011 de 29 de novembro estabelece o regime de preços dos medicamentos de uso humano sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados [85].

6 Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

6.1 Princípios éticos na interação com o doente

Na sua relação com o doente, o farmacêutico deve sempre seguir os seus princípios éticos e deontológicos. Segundo o código deontológico da OF *“a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.”* Este documento refere ainda que o farmacêutico no exercício da sua profissão deve ter sempre presente o dever ético de realizar todas as tarefas com elevado grau de responsabilidade, com a maior diligência, competência e zelo, para a realização dos objetivos da política de saúde [86].

Adicionalmente, os farmacêuticos são obrigados ao sigilo profissional relativo a todos os factos de que tenham conhecimento no exercício da sua profissão, sendo que, este subsiste após a cessação da atividade profissional. Como garantia do sigilo profissional os farmacêuticos, devem comportar-se, de forma a evitar que terceiros se apercebam das informações respeitantes à situação clínica do doente, abstendo-se de mencionar ou comentar factos que possam violar a privacidade do doente. No entanto, o sigilo profissional não impede que este participe nas medidas indispensáveis para salvaguarda da vida e saúde das pessoas que coabitem ou privem com o doente [86].

6.2 Comunicação com o doente

O objetivo do farmacêutico na sua atividade deve passar por promover a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos, assegurando-se de que o doente recebe a informação correta sobre a sua utilização, cumprindo as prescrições médicas ou aconselhando um medicamento que melhor satisfaça as relações benefício/risco e custo/benefício.

Ao comunicar com o doente, mais que transmitir os seus conhecimentos científicos, o farmacêutico deve ser capaz de o esclarecer em todos os aspetos necessários e inerentes ao medicamento. Assim, este deve demonstrar uma postura segura, confiante e aberta, demonstrando interesse em todos os factos referidos pelo doente. Por outro lado, de modo a facilitar a comunicação, deve ser adotada uma linguagem simples e direta, de acordo com o nível sociocultural do doente. Além disso, o farmacêutico deve mostrar-se disponível para esclarecer todas as dúvidas e questões colocadas pelo doente.

Numa situação normal, o farmacêutico deve indicar ao doente, a posologia, esclarecer a via de administração e a indicação terapêutica, possíveis interações medicamentosas com medicação previamente prescrita, reações adversas frequentes e algumas contraindicações. Caso necessário, estas informações devem ser fornecidas por escrito, sendo regra na FC a

indicação da posologia na embalagem do medicamento. Estas medidas têm como objetivo esclarecer todas as dúvidas do doente e, principalmente, contribuir para a adesão à terapêutica.

6.3 Farmacovigilância

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), farmacovigilância, é a ciência que tem como atividades detetar, avaliar, compreender e prevenir efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados com fármacos.

A farmacovigilância teve por base o desastre relacionado com a talidomida (ocorrência de casos de focomelia), em 1961. Toda a evolução, teve origem nessa mesma década (em 1968), através de um projeto, desenvolvido pela OMS (*WHO Pilot Research Project for International Drug Monitoring*) com objetivo de desenvolver um sistema, que, aplicado internacionalmente, destetasse efeitos adversos farmacológicos, que não previamente conhecidos ou entendidos. Em Portugal, o sistema foi instituído, apenas, em Julho de 1992, sendo introduzidas em 2000 as unidades regionais de farmacovigilância (URF) (norte, centro e sul) [87, 88].

Os objetivos específicos de farmacovigilância são: melhorar o atendimento ao doente, a segurança em relação ao uso de medicamentos e intervenções dos profissionais de saúde; melhorar a saúde pública e segurança em relação ao uso de medicamentos; contribuir para a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, incentivando o seu uso seguro, racional e uma utilização mais eficaz (incluindo análises custo-benefício) e promover a formação, educação, compreensão e prática clínica em farmacovigilância e sua comunicação efetiva ao público [87].

Este é um sistema de notificação voluntária e a apresenta um papel fundamental na proteção da saúde pública, principalmente, porque a notificação de vários casos resulta na geração de novas hipóteses (reações adversas a medicamentos desconhecidas), sendo possível identificar reações adversas a medicamentos graves e inesperadas provocadas por fármacos, principalmente, de comercialização recente [87, 89].

O farmacêutico, pela sua posição única e conhecimentos reconhecidos, contacta diretamente com o doente na primeira linha do sistema de saúde, tornando-se um profissional privilegiado na identificação de reações adversas a fármacos [87].

A notificação deve ser feita tão rápido quanto possível e obedecer ao preenchimento de uma ficha de notificação de reações adversas. As fichas de notificação são de diferentes cores para os diferentes profissionais de saúde.

6.4 Medicamentos fora de uso

A legislação obriga todas as empresas ao cumprimento de normas de gestão de resíduos de embalagens [90]. Assim, os medicamentos fora de uso devem ser entregues na farmácia para serem encaminhados para a VALORMED. A VALORMED foi criada em 1999 como Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos Lda. Em Fevereiro de 2000 foi licenciada pelos Ministérios do Ambiente e Ministério da Economia, como Sociedade Gestora do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM) fora de uso após consumo [91].

O seu objetivo principal é gerir um sistema que leve a uma, cada vez maior, recolha e valorização energética de embalagens de medicamentos fora de uso. Procura-se assim, minimizar o impacto ambiental negativo destes resíduos, processando a sua recolha e respetivo tratamento [92].

As farmácias servem de intermediárias entre o público e a VALORMED, possuindo contentores específicos onde são colocados os resíduos. O farmacêutico de oficina deve informar, alertar e sensibilizar o utente sobre questões ambientais relativas aos resíduos medicamentosos, de forma a obter a sua contribuição.

7 Dispensa de medicamentos

O farmacêutico é o responsável pela cedência dos medicamentos aos utentes, deste modo, é sua obrigação garantir que o doente recebe a medicação correta e todas as informações importantes acerca da posologia, forma de administração, interações medicamentosas, reações adversas e contraindicações referentes aos medicamentos dispensados. Todos estes pontos devem ser esclarecidos durante o ato de dispensa, bem como, as possíveis dúvidas e questões colocadas pelo doente. O farmacêutico deve adotar uma postura profissional e segura com uma linguagem simples, clara e apropriada, assegurando-se que a informação transmitida foi completamente compreendida e assimilada.

7.1 Prescrição médica

A atividade mais característica e frequente do ato farmacêutico de oficina é a dispensa de medicamentos com receita médica, uma vez que, a grande maioria do arsenal terapêutico existente no mercado trata-se de medicação sujeita a receita médica.

Em 1 de outubro de 2010 foi emitida a legislação (decreto-lei n.º 106 -A/2010, de 1 de outubro) que estabeleceu um conjunto de novas medidas para acesso a medicamentos, principalmente, pela consagração do princípio da obrigatoriedade da prescrição eletrónica de medicamentos, para efeitos de comparticipação. Mais tarde, a portaria n.º 198/2011, de 18 de maio concretizou este princípio definindo o regime jurídico a que devem obedecer as

regras da prescrição eletrônica. No entanto, na legislação publicada salvaguardam-se situações que, pela sua natureza dificultam ou até impedem o uso da prescrição eletrônica, sendo assim, possível, nestas condições restritas e a nível excepcional permitida adoção da receita manual, devendo o prescritor identificar a situação de exceção [93, 94].

A prescrição eletrônica é definida, segundo a portaria n.º 198/2011 como “a prescrição de medicamentos efetuada com recurso às tecnologias de informação e de comunicação, através de aplicações certificadas pela Administração Central do Sistema de Saúde”. Este mesmo documento define as regras da prescrição eletrônica:

- a) A receita deve ser emitida informaticamente na hora da prescrição sendo rapidamente materializada;
- b) Podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos na mesma receita com limite máximo de duas embalagens por medicamento. Por outro lado, podem ser prescritas numa só receita até quatro embalagens, apenas no caso de os medicamentos prescritos se encontrarem sob a forma de embalagem unitária;
- c) A prescrição de medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos não pode estar presente na mesma receita de outros medicamentos;
- d) A decisão do médico de autorizar ou não a troca de um medicamento de marca por um genérico deve ser assinalada no campo da receita para o efeito. O preenchimento simultâneo ou o não preenchimento destes mesmos campos equivalem à concordância do médico com a dispensa do medicamento genérico;
- e) A receita eletrônica é válida pelo prazo de 30 dias a contar da data da sua emissão. Não obstante, podem ser emitidas receitas eletrônicas renováveis, que podem conter até três vias, passando o prazo de validade de cada via a ser de seis meses contando desde a data de prescrição [94].

Hoje em dia, a receita média manual é uma minoria face às receitas eletrônicas, no entanto a sua prescrição continua a ser exercida na prática clínica. Esta define-se como “*receita médica destinada a preenchimento manuscrito*” [94].

7.2 Validação da prescrição

A validação da receita médica é o primeiro passo que o farmacêutico executa quando se depara com uma prescrição. Este processo permite verificar se a prescrição se encontra de acordo com a legislação em vigor, de modo a assegurar uma correta dispensa da terapêutica medicamentosa.

A receita manual para ser considerada válida tem que, necessariamente, incluir os seguintes elementos:

- a) Número da receita;
- b) Vinheta do local de prescrição (se aplicável) e identificativa do médico prescritor;
- c) Nome e número de utente e de beneficiário de subsistema (sempre que aplicável);
- d) Entidade financeira responsável;
- e) Regime especial de comparticipação de medicamentos, representado pelas respetivas siglas (se aplicável);
- f) Designação do medicamento, efetuada através da denominação comum da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e número de embalagens;
- g) Identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos (se aplicável);
- h) Data de prescrição e assinatura do prescritor [93].

Por outro lado, no que diz respeito à prescrição eletrónica, a receita só é válida se incluir os seguintes elementos:

- a) Número da receita e local de prescrição;
- b) Identificação do médico prescritor, com a indicação do nome profissional especialidade médica (se aplicável);
- c) Nome e número de utente e de beneficiário de subsistema (se aplicável);
- d) Entidade financeira responsável;
- e) Regime especial de comparticipação de medicamentos (se aplicável);
- f) Designação do medicamento, através da denominação comum da substância ativa, da marca e código do medicamento representado em dígitos;
- g) Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens e posologia;
- h) Identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos (se aplicável);
- i) Data de prescrição;
- j) Assinatura, manuscrita ou digital, do prescritor [94].

A receita eletrónica deve ainda apresentar códigos de barras relativos:

- a) Ao número da receita e local de prescrição;
- b) Ao número da cédula profissional do prescritor;
- c) Ao número de utente e de beneficiário de subsistema (se aplicável);
- d) Ao código do medicamento [94].

Após a avaliação de todos os parâmetros acima descritos, o farmacêutico está pronto para interpretar e avaliar a medicação prescrita. Em primeiro lugar devem ser avaliados os objetivos da terapêutica, questionando o doente sobre a sintomatologia que apresenta, bem como, sobre o diagnóstico atribuído. Em seguida, devem ser dadas todas as instruções sobre

posologia, intervalo posológico, duração do tratamento, via de administração e reações adversas mais frequentes associadas à medicação, nunca esquecendo todas as informações disponibilizadas pelo prescritor. Nesta fase é pertinente ter conhecimento se o doente está medicado para alguma doença crónica estabelecida ou para alguma condição anterior, de forma a despistar possíveis interações medicamentosas.

Adicionalmente, é necessário alertar o doente para precauções (como por exemplo no caso de medicamentos que interferem com os efeitos das pilulas anticoncepcionais) e contra-indicações da medicação. Por fim, caso necessário, é importante referir todas as particularidades associadas ao armazenamento da medicação (necessidade de ser conservado a baixas temperaturas como no caso das preparações extemporâneas, prazo de validade depois de aberto, entre outros).

Todas as questões e dúvidas do doente devem ser esclarecidas, de modo a promover o correto uso da medicação, contribuindo para o bem-estar do doente. Em caso de dúvida deve consultar-se sempre o médico prescritor através do contacto disponibilizado na receita médica.

7.3 Utilização do sistema informático na dispensa de medicamentos

O SIFARMA 2000 é um sistema muito completo, estando ao dispor do farmacêutico variadíssimas opções na área “atendimento”. Após a leitura dos produtos através do leitor ótico, a primeira decisão a ser tomada pelo operador é se vai dispensar um medicamento sujeito ou não a receita médica.

Se o medicamento ou produto dispensado ao utente for considerado não sujeito a receita médica a opção selecionada no programa deve ser a referente a “sem participação”. Em seguida, deve ser questionado ao utente se este possui cartão de associado às farmácias portuguesas, de forma a poderem ser atribuídos os pontos referentes à compra (se aplicável). Por fim, no ecrã de pagamento, o programa permite duas opções: pagamento ou crédito. Ou seja, se o doente tiver uma ficha de cliente ou conta no sistema informático pode optar por levar o produto e efetuar o pagamento apenas no final do mês. Nesta situação, é emitido um talão de crédito que serve como comprovante. Na FC todos os meses é enviado aos utentes o extrato das respetivas contas. Se o doente pagar o produto na hora da dispensa é impresso o respetivo recibo/fatura onde deve constar o nome e se possível o número de contribuinte do utente, devendo este talão ser carimbado e assinado pelo farmacêutico.

No caso de a dispensa de medicamentos ser efetuada mediante a apresentação de prescrição médica o campo a ser selecionado do programa é “com participação”. O passo

seguinte consiste na validação farmacêutica da receita (de acordo com as regras apresentadas no ponto anterior), seguido da recolha dos medicamentos da zona de armazenamento e da introdução dos mesmos no sistema informático através da leitura do código de barras existente na embalagem. Nesta fase é necessário introduzir o plano de comparticipação correspondente à prescrição, tal como, as portarias e decretos-lei que possam estar associados. Em seguida todos os procedimentos efetuados são semelhantes a uma dispensa de um medicamento não sujeito a receita medica acrescentando o facto de o documento de faturação ter que, necessariamente, impresso no verso da receita. O doente deve, ainda, assinar no local da receita destinado ao efeito, confirmando a cedência da medicação, bem como, deve estar presente a rubrica do farmacêutico, data e carimbo da farmácia.

No campo “atendimento”, o SIFARMA 2000 disponibiliza ainda outras opções permitindo a realização de vendas suspensas (a credito ou não), devoluções e a cobrança da prestação de serviços na farmácia. Uma venda suspensa pode ser realizada quando o utente necessita de levar a medicação mas não possui uma prescrição válida. Assim, o utente paga a medicação na totalidade, recebendo a respetiva comparticipação apenas no ato da entrega da receita médica. A venda suspensa a crédito ocorre quando o utente opta por associar à sua ficha de cliente uma venda suspensa, não havendo necessidade de efetuar o pagamento no ato da dispensa.

7.4 Dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes são sujeitos a legislação especial, uma vez que, apresentam propriedades farmacológicas particulares, exigindo um controlo muito rigoroso por parte de toda a equipa de saúde. São medicamentos com funções sedativas e narcóticas, suscetíveis de causar dependência.

O INFARMED é a entidade competente que fiscaliza as atividades autorizadas relacionadas com este grupo terapêutico. Porém, cabe ao farmacêutico o controlo e gestão deste tipo de medicamentos, de forma a serem cumpridas todas as normas vigentes.

Segundo o decreto-lei n.º 15/93, de 22 de janeiro que estabelece o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos *“as substâncias e preparações compreendidas nas tabelas I a II só são fornecidas ao público, para tratamento, mediante apresentação de receita médica especial com as especificidades constantes do diploma regulamentar”*, enquanto que *“as substâncias e preparações compreendidas nas tabelas III a IV estão sujeitas a receita médica, nos termos da lei geral”* e *“mediante portaria do Ministro da Saúde, as substâncias e preparações compreendidas na tabela IV, podem ser sujeitas a receita especial, bem como a outras medidas de controlo previstas no diploma regulamentar para as substâncias e preparações compreendidas nas tabelas I a II, sempre que tal se revele apropriado para proteger a saúde pública”*.

Por fim, é ainda referido que o “*modelo de receita médica relativa a substâncias e preparações compreendidas nas tabelas I a II deve ser adaptado à forma eletrónica*” [79].

As receitas médicas manuais de psicotrópicos/estupefacientes diferem de todas as outras, distinguindo-se através da cor. As receitas de uso humano são amarelas, em papel autocopiado constituído por um original e duas cópias. Por cada receita só pode ser prescrito um medicamento, com um limite máximo de quatro embalagens [95].

A receita médica especial manual deve mencionar o seguinte:

- a) Nome e morada do médico e n.º de inscrição na Ordem dos Médicos;
- b) Data e assinatura do médico;
- c) Nome, sexo, idade e morada do doente;
- d) Número do Bilhete de Identidade do doente;
- e) Nome comercial ou genérico do medicamento, bem como a dosagem, forma farmacêutica, número e tamanho da embalagem [95].

No que diz respeito à dispensa, o farmacêutico deve ter em consideração o carácter especial da prescrição. Assim, este deve anotar, no local específico da receita, o nome, número e data de emissão do bilhete de identidade do adquirente, podendo servir-se de outros elementos seguros de identificação, tais como a carta de condução ou, no caso de estrangeiros, o passaporte. Deve ainda assinar e carimbar a receita e assinalar a data da dispensa das substâncias [79].

No processamento da venda, o SIFARMA 2000 após a introdução da medicação indica de imediato que se trata de um psicotrópico/estupefaciente, não sendo possível processar a venda sem que se preencham determinados dados:

- a) Nome e morada do doente;
- b) Nome do médico;
- c) Nome, idade, morada e número do Bilhete de Identidade do adquirente.

O documento de faturação deve ser impresso no verso da receita original e, paralelamente, são automaticamente impressos dois talões com o objetivo de ser anexados às duas cópias da receita especial. Por fim, de forma a confirmar a dispensa da medicação o adquirente deve rubricar a receita no local destinado para este efeito.

O farmacêutico deve recusar a cedência destes medicamentos nos seguintes casos:

- a) Se o modelo da receita não é o apropriado;
- b) Se a receita médica se encontrar incorretamente preenchida;
- c) Se houver dúvidas quanto à sua autenticidade;

- d) O farmacêutico encontra-se ainda proibido de ceder estes medicamentos a menores e a indivíduos que padeçam de doença mental [79].

7.4.1 Controlo e armazenamento

Como referido anteriormente, os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes devem ser arrumados fora do alcance físico e visual dos utentes, de modo a garantir a sua segurança.

O furto, extravio ou desaparecimento de algum destes medicamentos ou registos devem ser participados, por escrito, à autoridade policial local e ao INFARMED, imediatamente ou nas 24 horas subsequentes ao conhecimento do facto [79].

Sendo estes medicamentos sujeitos a legislação especial, é necessário existir na farmácia um registo de entradas e saídas. Deste modo, nos registos da aquisição devem estar presentes: o nome do fornecedor, número da guia de remessa ou fatura, data, número registado pelo sistema informático, nome do medicamento, quantidade e dosagem. Por outro lado, no registo de cedência devem constar: o número de registo da receita, nome do médico, nome do doente, nome do medicamento, quantidade dispensada e dosagem. As farmácias são obrigadas a manter existências regulares das substâncias ou preparações e a conservar as receitas em arquivo por prazo não superior a cinco anos [95].

Para efeitos de comparticipação, o original da receita é enviado à entidade correspondente, sendo um dos duplicados guardados na farmácia por um período de 3 anos e o outro enviado ao INFARMED, visto ser esta instituição que tem a seu cargo o controlo e fiscalização do movimento destas substâncias. Para efeitos de controlo de receituário, o duplicado das receitas especiais aviadas no mês anterior é enviado para o INFARMED até ao dia 8 de cada mês [79].

7.5 Subsistemas de saúde e entidades participadoras

O receituário do Serviço Nacional de Saúde (SNS) engloba 2 regimes:

- a) Regime geral;
- b) Regime especial.

Através dos cartões emitidos dos beneficiários do SNS é possível saber o regime de comparticipação a que o doente tem direito:

- a) R - beneficiário do regime especial de comparticipação;
- b) T - isenção de taxas moderadoras;
- c) O - situações especiais de isenção;
- d) S - beneficiários de um sistema ou subsistema de saúde.

A ausência de qualquer símbolo indica que o utente pertence ao regime geral de comparticipação.

A comparticipação de medicamentos é dependente de dois fatores distintos: da demonstração técnico-científica do seu valor terapêutico ou da demonstração da sua vantagem económica. A comparticipação está igualmente condicionada pela verificação de uma das seguintes situações:

- a) Medicamentos com novos princípios ativos com um mecanismo de ação inovador, preenchendo uma lacuna terapêutica com maior eficácia e/ou menor tolerância;
- b) Novos medicamentos com composição idêntica à de outros já existentes e com idêntica forma farmacêutica mas que apresentam um preço 5% inferior ao mais baixo dos comparticipados;
- c) Novas dosagens, forma farmacêutica ou nova embalagem de medicamentos já comparticipados com igual composição, desde que sejam demonstradas vantagens terapêuticas ou económicas;
- d) Novos medicamentos utilizados com as mesmas finalidades terapêuticas e com mecanismos de ação idênticos e que não constituam inovação significativa nem possuam composição idêntica à de outros já comparticipados mas que apresentam vantagens económicas;
- e) Associações medicamentosas de substâncias ativas que não existam no mercado isoladamente e que demonstrem vantagens sobre medicamentos do mesmo grupo terapêutico;
- f) Associações medicamentosas em cuja composição entrem substâncias ativas já comparticipadas, se for demonstrada a sua vantagem terapêutica e o preço não for superior ao somatório dos preços dos mesmos medicamentos quando administrados isoladamente [96].

A comparticipação de medicamentos do regime normal por parte do Estado é dividida por escalões:

- a) O escalão A é de 95 % do preço de venda ao público dos medicamentos;*
- b) O escalão B é de 69 % do preço de venda ao público dos medicamentos;*
- c) O escalão C é de 37 % do preço de venda ao público dos medicamentos;*
- d) O escalão D é de 15 % do preço de venda ao público dos medicamentos.”*

Os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos que integram os diferentes escalões de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos encontram-se descritos no decreto-lei n.º 48-A/2010 de 13 de maio [96].

As percentagens acima descritas são o fundamento de todos os regimes de comparticipação do SNS. Deste modo, as comparticipações do regime especial são definidas pelo acréscimo de 5% no escalão A e 15% nos escalões B, C e D para os pensionistas cujo rendimento total anual

não exceda 14 vezes a retribuição mínima mensal garantida em vigor no ano civil transato ou 14 vezes o valor do dos apoios sociais em vigor. Assim, a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos para os pensionistas cujo rendimento não exceda este valor é de 100 % para o conjunto dos escalões e para os medicamentos cujos preços de venda ao público correspondam a um dos cinco preços mais baixos do grupo homogéneo (conjunto de medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, forma farmacêutica, dosagem e via de administração) em que se inserem [96].

Além dos organismos do SNS, existem ainda outros organismos comparticipadores com acordos com a ANF, como por exemplo: Assistência na Doença aos Servidores do Estado (ADSE), Caixa Geral de Depósitos (CGD), Assistência na Doença da Guarda Nacional Republicano (SAD/GNR), entre outros.

As comparticipações podem também ser definidas por celebração de um acordo entre o INFARMED e o titular da respetiva autorização de introdução no mercado com fundamento na defesa dos interesses da saúde pública e dos doentes [96].

Em determinados casos específicos, quando se tratam de doentes profissionais ou crónicos pertencentes a regimes especiais, as receitas devem ser diferenciadas com o número do Decreto-lei/Despacho que abrange essas situações. No caso de a receita não mencionar tal portaria, não é possível realizar a comparticipação correspondente à condição especial [96].

Por fim, podem também ocorrer situações em que é definida uma comparticipação adicional por um organismo externo ao organismo primário (SAMS quadros, PSP, GNR, entre outros). Nestas situações é obrigatória a apresentação do cartão de identificação do organismo. Este deve ser fotocopiado juntamente com a receita, onde se deve também imprimir o documento de faturação. No final do mês, cada uma das receitas segue para a respetiva entidade comparticipadora.

8 Automedicação

No âmbito da automedicação, o papel do farmacêutico adquire uma dimensão de maior relevância. Este, através da sua experiência e conhecimentos científicos, é responsável pela avaliação da situação e aconselhamento do medicamento correto. Assim sendo, é fundamental o acompanhamento do quadro clínico do doente, promovendo uma utilização segura e racional dos medicamentos não sujeitos a receita médica, tendo em conta a sua qualidade, eficácia e segurança.

8.1 Benefício/risco na automedicação

A dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica pode ser desencadeada através da solicitação direta de um medicamento por parte do utente ou por um pedido de ajuda para um determinado problema de saúde.

Deste modo, cabe ao farmacêutico obter informação para avaliar a situação do utente e prestar o aconselhamento adequado (medidas não farmacológicas, indicação terapêutica ou orientação para consulta médica). Assim, este deve analisar cuidadosamente todas as situações antes de aconselhar um medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM), tendo em conta os sintomas e a sua duração, as possíveis patologias crónicas associadas e a medicação regularmente tomada pelo doente. Esta avaliação deve ser sempre realizada, na medida em que, permite evitar possíveis interações medicamentosas e contribui para o melhor conhecimento do quadro clínico do doente (o que determina a escolha do medicamento), diminuindo os riscos associados à automedicação.

É de extrema importância sensibilizar o doente para o facto de os MNSRM apresentarem ação farmacológica, não sendo inóculos para a saúde como muitas vezes é publicitado nos meios de comunicação social.

Adicionalmente, o farmacêutico deve estar apto para distinguir entre uma situação passível de automedicação e quadros clínicos mais graves com necessidade de acompanhamento médico, tomando consciência de que os MNSRM podem mascarar os sintomas de doenças graves, levando à sua negligência.

8.2 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

As informações importantes a ser transmitidas ao doente devem incluir:

- a) Posologia;
- b) Via de administração;
- c) Precauções de utilização;
- d) Contraindicações;
- e) Interações medicamentosas;
- f) Reações adversas;
- g) Duração do tratamento.

De forma a normalizar a prática farmacêutica nos procedimentos de automedicação, o farmacêutico dispõe de legislação publicada (despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho), que estabelece um conjunto de situações passíveis de automedicação, e da Norma Geral de Intervenção Farmacêutica emitida pela OF, que estabelece a intervenção segundo processos sequenciais [97].

8.3 Situações passíveis de automedicação

O despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho estabelece uma lista de situações passíveis de automedicação (Anexo 3). Neste documento são descritas as situações que o farmacêutico deve intervir, prestando o devido aconselhamento ao doente [97].

8.4 Protocolo interno de automedicação

Os protocolos internos de automedicação são um importante auxílio para o farmacêutico. Estes são constituídos por informações importantes, demonstrando o que deve ser realizado para cada situação em particular, uniformizando a ação dos profissionais de saúde.

Na FC, todos os protocolos de automedicação encontram-se arquivados permitindo um rápido acesso, facilitando a sua consulta. Durante o estágio tive oportunidade de realizar um protocolo de interno de automedicação (Anexo 4).

9 Aconselhamento e Dispensa de outros Produtos de Saúde

Numa farmácia comunitária, além de medicamentos existe uma grande variedade de produtos. Deste modo, o farmacêutico é o profissional responsável pelo aconselhamento dos mesmos, devendo estar apto a prestar todas as informações solicitadas.

9.1 Produtos de dermofarmacia, cosmética e higiene

Como já referido um produto cosmético é *“qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contato 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”* [81].

Os produtos cosméticos são regulamentados pelo decreto-lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, sendo colocados no mercado em conformidade com o mesmo [81].

Os produtos cosméticos destinam-se ao tratamento de problemas dermatológicos e estéticos. Hoje em dia, verifica-se um crescimento exponencial do mercado cosmético. Perante este cenário, o farmacêutico é responsável por aconselhar o produto adequado para as necessidades do utente. Por outro lado, é fundamental o farmacêutico distinguir entre situações simples e situações clínicas que necessitem de acompanhamento médico.

A FC tem disponível uma grande variedade de produtos, de diversas áreas da saúde humana. A farmácia tem disponíveis produtos dermatológicos, fotoprotetores, de higiene íntima, tratamento capilar, podológico, entre outros. Estes produtos apresentam diferentes funções, sendo usados para tratar situações clínicas específicas como o tratamento de dermatites, acne, eritemas, caspa, queda de cabelo, diferentes tipos de pele (atópica, sensível, seca, oleosa e mista), entre outros, apresentando, desta forma, uma vertente cosmética combinada com uma vertente terapêutica, tornando-se assim muito apelativos para o utente.

Na FC aconselham-se, normalmente, produtos de marcas que investem no objetivo terapêutico, deixando para segundo plano a apresentação cosmética, na medida em que, estes são menos agressivos, e apresentam maiores preocupações terapêuticas. No entanto, a farmácia tem de possuir ambas opções para satisfazer a necessidade do utente. Alguns exemplos de marcas presentes na FC são: SkinCeuticals[®], Roc[®], Galenic[®], Vichy[®], La Roche-Posay[®], Avene[®], Eucerin[®], entre outras. Algumas destas apresentam linhas específicas de homem e mulher, sendo importante a sua distinção. Além disso, a farmácia dispõe ainda de linhas específicas para bebé e recém-nascido, como a Mustela[®] e a Aveeno[®].

9.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

Os produtos para alimentação especial devem corresponder às necessidades nutricionais especiais de indivíduos com condições fisiológicas especiais, de lactentes ou crianças de tenra idade em bom estado de saúde ou de categorias de indivíduos cujo processo de assimilação ou metabolismo se encontram danificados [98, 99].

O decreto-lei n.º 74/2010 de 21 de junho e o decreto-lei n.º 216/2008 de 11 de novembro estabelecem as regras de regulamentação deste tipo de alimentos quanto à comercialização, composição, rotulagem e indicações de utilização. Este grupo de produtos, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, distinguem-se, claramente, dos alimentos de consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas [98, 99].

Estes produtos são divididos em três categorias:

- a) Produtos alimentares nutricionalmente completos, com fórmula dietética padrão que podem constituir a única fonte alimentar para as pessoas a que se destinam;
- b) Produtos alimentares nutricionalmente completos, com fórmula dietética adaptada a uma doença, anomalia ou situação sanitária específica, os quais, podem ser a única fonte alimentar para os indivíduos a que se destinam;
- c) Produtos alimentares nutricionalmente incompletos, com fórmula dietética padrão ou fórmula dietética adaptada a uma doença, anomalia ou situação sanitária específica, mas não são adequados a uma utilização como fonte alimentar única.

É ainda de referir que os produtos referentes às alíneas a) e b) podem também ser consumidos como substituto parcial ou suplemento da dieta do doente [99].

A FC não dispõe, normalmente, de uma quantidade significativa destes produtos, sendo apenas encomendados em situações pontuais, a pedido do doente.

A comparticipação destes produtos é definida de acordo com o despacho nº 25 822/2005 (2ª série) de 15 de dezembro de 2005 [100].

9.3 Produtos dietéticos infantis

O leite materno é a melhor fonte de nutrientes para o lactente, sendo a referência para uma nutrição adequada. Desta forma, o leite materno fornece, por si só e em exclusivo, todos os nutrientes, nas quantidades e proporções adequadas, necessários ao crescimento e desenvolvimento durante os primeiros 6 meses de vida. Fornece proteínas, lípidos, glícidos, vitaminas, minerais e água em quantidades equilibradas para a promoção do crescimento e desenvolvimento. Adicionalmente, o leite materno é a fonte láctea por excelência, mesmo após da introdução de alimentos não lácteos na alimentação, devendo ser prolongado tanto quanto possível.

O aleitamento materno é a forma mais eficiente e segura de alimentar um lactente:

- a) Todos os nutrientes estão na forma mais adequada, sem risco de diluição incorreta;
- b) Temperatura encontra-se adequada;
- c) Baixa probabilidade de contaminação por bactérias indesejáveis;
- d) Rico em fatores protetores (Imunoglobulinas, lactoferrina, células imunológicas, entre outros);
- e) Bebés amamentados apresentam menor risco de infeções e gastroenterite.

O farmacêutico deve promover e incentivar ao máximo o aleitamento materno, aconselhando sobre as suas funções e benefícios. No entanto, quando o aleitamento materno não é possível devem ser indicadas fórmulas infantis. Estas são cuidadosamente produzidas, de forma a se aproximarem o mais possível do leite materno, de forma, a assegurar a satisfação de todas as necessidades nutricionais do lactente.

A alimentação para lactentes é regulada pela mesma legislação associada aos produtos dietéticos para alimentação especial. Segundo esta *“as fórmulas para lactentes são os únicos géneros alimentícios transformados que satisfazem integralmente as necessidades nutritivas dos lactentes durante os primeiros meses de vida, até à introdução de uma alimentação complementar adequada, e, por forma a proteger a saúde dos lactentes, importa assegurar*

que apenas sejam comercializados como produtos adequados para a referida utilização” [101].

No que diz respeito aos produtos dietéticos infantis, a FC dispõe de três diferentes categorias:

- a) Leites: destinados à alimentação ou usados como suplementos desde os 0 aos 12 meses, podendo, eventualmente, chegar aos 3 anos. São preparados com água, e a sua preparação requer cuidados especiais de esterilização da água utilizada para reconstituição do leite e lavagem dos utensílios;
- b) Farinhas: destinadas à transição da alimentação láctea para alimentação variada, são preparadas com leite de vaca;
- c) Boiões: destinados à transição da alimentação láctea para alimentação variada e como complemento da alimentação;

As farinhas e os boiões são adquiridos à Nutribén®, que fornece uma grande variedade de sabores. No caso dos leites a FC trabalha com diferentes marcas especializadas: Novalac®, Nestlé® (linha Nidina), Nutrilon®, Milupa® (linha Aptamil), Enfalac® e Nutribén®.

9.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

“Um regime alimentar adequado e variado, em circunstâncias normais, fornece a um ser humano todas as substâncias nutrientes necessárias nas quantidades estabelecidas e recomendadas por dados científicos ao seu bom desenvolvimento e à sua manutenção num bom estado de saúde” [102].

Não obstante, devido ao estilo de vida da sociedade em geral, esta situação ideal pode não ser alcançada em todos os grupos populacionais. Neste sentido, uso de suplementos alimentares nutricionais apresenta um papel, cada vez, mais importante na alimentação. Deste modo, o farmacêutico comunitário tem um papel fulcral no aconselhamento destes produtos, visto que o médico é, principalmente, consultado em estados de doença estabelecida.

De modo a garantir um elevado nível de proteção dos consumidores, os suplementos alimentares colocados no mercado devem ser seguros e comportar uma rotulagem adequada. *“A ingestão excessiva de vitaminas e minerais pode provocar efeitos adversos, devendo, por isso, ser fixados, quando necessário, limites máximos de segurança para essas substâncias presentes nos suplementos alimentares, garantindo que a utilização normal dos produtos, de acordo com as instruções de utilização fornecidas pelo fabricante” [102].*

Adicionalmente, de forma a garantir que os suplementos alimentares são um complemento do regime alimentar, as vitaminas e minerais declarados no rótulo dos mesmos devem estar

presentes no produto em quantidades significativas. As normas relativas ao fabrico e comercialização dos suplementos alimentares encontram-se fixadas na legislação [102, 103].

Por outro lado, atualmente, verifica-se um grande consumo de produtos à base de plantas medicinais. Este facto proporciona, igualmente, pedidos de orientação clínica e farmacêutica para os quais os profissionais têm de estar capacitados e preparados. Os utentes dirigem-se, frequentemente, à farmácia e ao médico para pedir esclarecimentos, uma vez que pretendem fazer uso de plantas medicinais como suplemento alimentar ou como opção terapêutica.

Os suplementos podem ser comercializados sob a forma de comprimidos, cápsulas, pós, chás, plantas frescas ou extratos. Por esta razão, alguns podem ser confundidos com medicamentos, sendo necessário acompanhar a sua regulamentação, visto que podem provocar problemas de saúde, sendo ineficazes para usos divulgados ou por poderem ser fonte de interações medicamentosas. Assim, o farmacêutico deve efetuar um conjunto de recomendações que devem incluir o alerta para o doente nunca ultrapassar a quantidade recomendada, tomar precauções especiais se estiver grávida ou a amamentar, e consultar sempre o médico em caso de dúvida ou em casos clínicos mais graves.

A FC apresenta uma grande variedade de produtos fitoterapêuticos e nutracêuticos. No que diz respeito aos fitoterapêuticos a farmácia dispõe de diferentes marcas como Arkocápsulas[®] (Ginkgo, Carvão vegetal, Alho, entre outros), Chás Moreno[®], Bekunis[®] e Herbis[®] para diversas patologias (obstipação, problemas renais e vesiculares, má digestão, entre outros), entre outras. A nível de suplementos alimentares a farmácia trabalha com diversos produtos como o Pharmaton[®], Animativ[®], Fortimel[®] e Centrum[®].

9.5 Medicamentos e produtos de uso veterinário

De acordo com o decreto-lei n.º 314/2009 de 28 de outubro um medicamento de uso veterinário é *“toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”* [83].

Os medicamentos veterinários são considerados recursos cruciais para a defesa da saúde e do bem-estar dos animais, bem como, para a proteção da saúde pública. Assim, são considerados instrumentos importantes de salvaguarda das produções animais, com impacto considerável na economia das explorações agropecuárias e alimentares.

A FC é uma farmácia aderente ao programa “Espaço Animal” da ANF, deste modo, todos os seus colaboradores foram especialmente preparados nas áreas da formação, da organização do espaço e na informação aos utentes.

Com esta iniciativa as farmácias assumem-se como os estabelecimentos melhor preparados, dos pontos de vista profissional e técnico, para a distribuição, informação e dispensa de medicamentos e produtos veterinários, em condições de qualidade e segurança. Além disso, o programa disponibiliza à farmácia informação atualizada e detalhada sobre os medicamentos de uso veterinário e situações clínicas frequentes em animais. Estas informações são fornecidas através de folhetos informativos, *CD-ROM* e através de uma linha de apoio direto.

Na FC, o maior volume de vendas remete-se a desparasitantes internos e externos (como o Advantix[®], Flevox[®], Frontline[®] e Plevion[®]). No entanto, a FC tem, também, disponível pilulas animais (Piludog[®] e Megecat[®]), suplementos alimentares, produtos de higiene animal, entre outros. Não obstante, em casos mais graves, o farmacêutico tem o dever de indicar o acompanhamento veterinário.

Nesta farmácia são, também, dispensados produtos de uso veterinário (coleiras, shampoos, entre outros). Assim, um PUV é uma *“substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas, destinada:*

- d) *Aos animais, para promoção do bem -estar e estado higio-sanitário, coadjuvando ações de tratamento, de profilaxia ou de manejo zootécnico, designadamente o da reprodução;*
- e) *Ao diagnóstico médico -veterinário;*
- f) *Ao ambiente que rodeia os animais, designadamente às suas instalações” [84].*

9.6 Dispositivos médicos

O decreto-lei n.º 145/2009 de 17 de junho 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 respetivos acessórios. Um dispositivo médico é definido como *“qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) Controlo da concepção” [82].*

Os dispositivos médicos são divididos em três classes: I, IIa, IIb e III, tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e fabrico. Assim, esta classificação é de responsabilidade do fabricante:

- a) Dispositivos médicos de classe I: baixo risco;
- b) Dispositivos médicos de classe IIa: médio risco;
- c) Dispositivos médicos classe IIb: médio risco;
- d) Dispositivos médicos classe III: alto risco [82].

Na FC os dispositivos mais procurados são os de classe I que englobam:

- a) Fraldas e pensos para incontinência;
- b) Sacos coletores de urina;
- c) Sacos para ostomia.

No entanto, além dos acima descritos, a FC possui inúmeros dispositivos médicos, pertencentes a todas as classes, como preservativos, seringas, termómetros, testes de gravidez, entre outros, sendo necessário um aconselhamento adequando aquando da sua dispensa.

10 Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia

A farmácia comunitária não é apenas o local de dispensa de medicamentos e outros produtos. É o local onde os doentes devem ter à sua disposição um conjunto de serviços que permitem a promoção da saúde e a prevenção da doença. Neste conjunto de serviços enquadram-se o controlo do peso, pressão arterial, medição da glicemia e colesterol, testes de gravidez, entre outros.

O farmacêutico tem um importante papel no campo da saúde pública, uma vez que, se encontra na primeira linha de contacto com o doente, tendo a possibilidade de promover a saúde através dos seus conhecimentos. Como tal deve, por exemplo, promover medidas contra o alcoolismo, o tabagismo, a obesidade, a hipertensão, entre outros.

10.1 Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

Na FC a medição dos parâmetros bioquímicos é efetuada num aparelho específico, Refloton plus®. O teste de determinação dos níveis de PSA é realizado num aparelho diferente, o Easyreader®. Estes testes são efetuados a partir de uma amostra de sangue capilar total, obtido facilmente por uma pequena picada no dedo. Este procedimento deve ser sempre realizado de luvas, sendo necessário proceder à desinfeção do dedo escolhido, normalmente

com etanol a 70%, antes da picada, e de forma a evitar possíveis interferências. O sangue é recolhido com um capilar característico, sendo este, posteriormente, transferido para uma tira específica para o teste que o doente pretende realizar. A medição é efetuada pela leitura dessa mesma tira reativa.

Os testes bioquímicos realizados na FC são: determinação da glicémia, colesterol total, ácido úrico, triglicerídeos, hemoglobina, creatinina e ALT.

Todas as medições são realizadas no gabinete de boas práticas, de forma a ficarem asseguradas as condições de privacidade, iluminação e temperatura necessárias.

O momento da determinação dos parâmetros bioquímicos deve ser aproveitado para reforçar a importância da modificação do estilo de vida do doente, no que diz respeito a:

- a) Alimentação e ingestão de bebidas alcoólicas;
- b) Tabagismo;
- c) Prática de exercício físico.

10.1.1 Determinação níveis colesterol total

Os níveis altos de colesterol constituem um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O farmacêutico deve alertar os doentes para os limites conhecidos para os níveis de colesterol e dar a conhecer os fatores de risco associados à hipercolesterolemia.

Os fatores de risco para altos níveis de colesterol incluem tabagismo, alcoolismo, hipertensão arterial, história familiar de doença coronária prematura, idade (homens > 45 anos e mulheres > 55 anos), diabetes, hipercolesterolemia familiar, cirrose biliar, hipotireoidismo, hiperpituitarismo, síndrome nefrótica, certos fármacos, entre outros [104, 105].

Tabela 6: Valores de referência para os níveis de colesterol total [CT-colesterol total] [105].

	CT (mg/dL)
Desejável	<200
Ligeiramente elevado	200-239
Elevado	≥240

10.1.2 Determinação dos níveis de triglicerídeos

Tal como os níveis elevados de colesterol, os triglicerídeos elevados são um fator de risco da doença cardiovascular, pelo que a sua determinação é fundamental como medida de controlo, bem como, para a identificação precoce de indivíduos com risco de doença cardiovascular.

Os níveis de triglicerídeos no plasma variam ao longo do dia, sendo fortemente afetados pela ingestão de alimentos, assim, recomenda-se que a determinação deste parâmetro seja efetuada após um jejum de 12 horas.

Os fatores de risco que contribuem para os níveis triglicerídeos elevados na população em geral incluem:

- a) Obesidade e sobrepeso;
- b) Sedentarismo;
- c) Tabagismo;
- d) Consumo excessivo de álcool;
- e) Dietas ricas em carboidratos;
- f) Várias doenças (diabetes tipo 2, insuficiência renal crônica, entre outras);
- g) Certos fármacos (corticosteroides, estrogénios, doses elevadas de beta-adrenérgicos, entre outros);
- h) Desordens genéticas [104].

Tabela 6: Valores de referência para os níveis de triglicerídeos [TG- Triglicerídeos] [105].

	TG (mg/dL)
Normal	<150
Normal-alto	150-199
Elevado	200-499
Muito elevado	>500

10.1.3 Determinação dos níveis de glicémia

A determinação da glicémia é fundamental para o controlo da diabetes mellitus, orientando o doente em termos de alimentação. A medição da glicémia, para despiste de diabetes, deve ser realizada em jejum, preferencialmente de oito horas. No entanto também podem ser realizadas medições pontuais, a qualquer hora do dia (glicemia ocasional), ou uma hora após a refeição (glicémia pós-prandial).

Os níveis elevados de glicémia no sangue podem levar a complicações graves em doentes diabéticos:

- a) Retinopatia;
- b) Neuropatia;
- c) Doença coronária;
- d) Nefropatia;
- e) Doença vascular periférica e úlceras dos pés [104].

Tabela 8: Valores de referência para os níveis de glicémia [GL- glicémia] [104].

	GL (mg/dL)
Glicémia em jejum	60-110
Glicémia pós-prandial	<140

10.1.4 Determinação dos níveis de ácido úrico

Níveis elevados de ácido úrico podem levar à formação de cristais nas articulações o que provoca dor, inflamação e edema, originando gota. Desta forma, é muito importante monitorizar os níveis de ácido úrico no sangue.

Este teste permite identificar a presença de níveis elevados de ácido úrico no sangue, bem como, vigiar as alterações que alguns medicamentos podem provocar a nível do metabolismo do ácido úrico.

Tabela 9: Os valores de referência para os níveis de ácido úrico [AU- ácido úrico] [104].

	AU (mg/dL)
Sexo Masculino	<7
Sexo Feminino	<6

10.1.5 Determinação dos níveis de creatinina

A creatinina é uma molécula biologicamente inativa, sendo um dos marcadores mais importantes da função renal. A insuficiência renal provoca acumulação desta molécula no sangue, na medida em que, em condições normais não se verifica a sua eliminação.

Tabela 10: Valores de referência para os níveis de creatinina [CR-creatinina] [104].

	CR (mg/dL)
Sexo Masculino	<0,9
Sexo Feminino	<1,1

10.1.6 Determinação dos níveis de ALT

A Alanina aminotransferase ou ALT é uma enzima, normalmente, presente em baixas concentrações no sangue. O seu valor surge aumentado em patologias hepáticas, biliares e após a um enfarte agudo do miocárdio.

Tabela 11: Valores de referência para os níveis de ALT [104].

	ALT (U/L)
Sexo Masculino	<41
Sexo Feminino	<32

10.1.7 Determinação dos níveis de hemoglobina

A hemoglobina (Hb) é um pigmento proteico presente nos eritrócitos que tem como principal função o transporte de oxigénio desde os pulmões até aos tecidos e o transporte de dióxido de carbono em sentido inverso. Valores excessivos ou deficitários de hemoglobina refletem defeitos no equilíbrio de eritrócitos na circulação sanguínea e podem ser sinal de doença. Este parâmetro é determinado normalmente para detetar e monitorizar vários tipos de anemias e diminuição de eritrócitos [104].

Tabela 12: Valores de referência para os níveis de hemoglobina (adulto) [Hb - Hemoglobina] [104].

	Hb (g/dL)
Sexo Masculino	14-18
Sexo Feminino	12-16

10.2 Medição da tensão arterial

No dia-a-dia da FC existe uma grande solicitação por parte dos utentes para a medição da pressão arterial. Além disso, geralmente, os doentes medicados com anti-hipertensores, controlam a sua pressão arterial na farmácia.

A importância da determinação da pressão arterial reside não só no controlo da eficácia do tratamento anti-hipertensor, mas, também, no rastreio de doentes hipertensos.

Quando o doente pretende controlar a sua pressão arterial deve ser sempre acompanhado pelo farmacêutico, seja a sua medição efetuada na máquina automática ou com recurso ao esfigmomanómetro no gabinete de boas práticas. Antes de ser efetuada a medição é importante aconselhar ao doente um pequeno repouso, de forma, a reduzir interferências na medição.

Caso a pressão arterial do doente não se encontre nos níveis considerados normais, o dever do farmacêutico é conversar com o doente questionando-o quanto aos hábitos de alimentação, álcool, tabaco e sedentarismo, de forma a aconselhar novas medidas para um melhor controlo da pressão arterial. Muito importante é também a compliance do doente ao tratamento (se

aplicável). No entanto, sempre que necessário, o farmacêutico deve orientar o doente para o médico.

Após cada medição, os valores da pressão arterial sistólica e diastólica devem ser registados no caderno de registos do utente, com a finalidade de construir um histórico de registos, auxiliando os profissionais de saúde e o próprio doente em futuras medições.

Tabela 13: Valores de referência para os níveis de pressão arterial [PS - pressão sistólica; PD-pressão diastólica] [106].

	PS (mmHg)	PD (mmHg)
Normal	120-129	80-84
Normal alto	130-139	85-89
Hipertensão grau I	140-159	90-99
Hipertensão grau II	160-179	100-129
Hipertensão grau III	≥ 180	≥ 110

10.3 Teste de gravidez

Na FC são dispensados com regularidade testes de gravidez comerciais, optando o doente, muitas vezes, por realizar o teste na hora da dispensa. Os testes de gravidez funcionam pela determinação da concentração da hormona β -HCG (gonadotrofina coriônica humana) na urina. Esta hormona é um excelente marcador da gravidez: verifica-se uma subida repentina da concentração da mesma após a concepção até às primeiras nove semanas de gestação, decrescendo, em seguida, até ao terceiro semestre de gravidez [104].

O farmacêutico deve estar preparado para realizar o teste de gravidez na farmácia, ou para explicar convenientemente a sua execução ao utente que o adquira de forma a garantir uma correta utilização e resultados fidedignos.

A maior parte dos testes permitem o seu uso no dia imediato ao da ausência do período menstrual, sendo a primeira urina da manhã a mais indicada, pelo facto de se encontrar mais concentrada. Se o resultado obtido for positivo, o farmacêutico deve esclarecer a utente de uma forma clara, rigorosa e discreta da sua atual situação, aconselhando-a a consultar o médico.

10.4 Determinação dos níveis de PSA

O PSA é uma proteína produzida pelas células da próstata. Numa situação normal, os níveis de PSA encontrados no sangue são baixos, no entanto, algumas doenças da próstata como o cancro da próstata ou alterações benignas da próstata podem aumentar os níveis de PSA. Os níveis de PSA aumentam com o avançar da idade, juntamente, com a probabilidade de

alterações e doenças da próstata. As alterações mais frequentes são a prostatite e a hipertrofia benigna da próstata.

No entanto, os níveis de PSA isoladamente não fornecem informação suficiente para distinguir entre situações benignas e malignas, são apenas indicativos de uma possível alteração prostática. Além disso, estes podem ser aumentados por qualquer atividade que aumente a estimulação da próstata como relações sexuais com ejaculação, andar de bicicleta, mota ou a cavalo, bem como pela realização de exames prostáticos, mais propriamente, toque retal e ecografia da próstata. Assim, na FC, após a realização do teste de PSA é efetuado um questionário ao doente, de forma a despistar possíveis influências no resultado do teste.

Como já foi referido, o teste é efetuado no Easyreader®, que com uma pequena amostra de sangue efetua a análise. O resultado é dado após 15 minutos.

Tabela 14: Valores de referência para os níveis de PSA [104].

	PSA (ng/ml)
Baixo risco	<10
Risco intermédio	10-20
Risco elevado	>20

10.5 Diagnóstico diferencial da pele

A pele reflete a saúde geral do organismo. Através da utilização de um aparelho especializado para a medição de vários parâmetros da pele, mais propriamente, a hidratação, oleosidade, quantidade de melanina (fototipo) e cabelo (oleosidade), poder-se-á atingir um maior nível de equilíbrio e uma maior saúde a nível da pele.

Assim, com recurso a estas determinações e com um conhecimento dos hábitos e estilo de vida do doente pode ser realizado um aconselhamento perfeitamente adaptado às suas necessidades e expectativas do mesmo.

10.6 Protocolo da Diabetes

Com o objetivo de adaptação de uma política integrada de apoio ao diabético, foi criado em outubro de 1998 um Protocolo de Colaboração entre o Ministério da Saúde, representantes dos diabéticos, prestadores de cuidados de diabetologia, farmacêuticos, farmácias, indústria farmacêutica e distribuição grossista. Este protocolo tem como finalidade promover uma responsabilização do diabético no seu tratamento, promovendo a ligação entre os

profissionais de saúde, de modo, a melhorar os cuidados de saúde prestados, com o objetivo de diminuir a mortalidade e morbilidade associada à doença.

O protocolo promove a educação ao diabético e define a comparticipação de 85% de tiras reagentes para autocontrolo da glicémia capilar, da glicose e de corpos cetónicos na urina e a dispensa gratuita (comparticipação de 100%) de seringas, agulhas e lancetas, sendo para isso exigida a apresentação da prescrição médica, onde apenas devem constar produtos abrangidos por este protocolo [107].

O acordo prevê que as farmácias recebam o material fornecido pelo Estado, ficando depois com a responsabilidade de o ceder aos utentes abrangidos por este protocolo. Por todo o material ser propriedade de Estado, o sistema informático que ajuda o farmacêutico na gestão da farmácia, está adaptado a esta situação, na qual existem organismos específicos para este protocolo.

10.6.1 Aquisição de produtos

A aquisição dos produtos do protocolo da diabetes é, regularmente, efetuada aos fornecedores habituais, juntamente, com os pedidos diários.

A nível de armazenamento, estes produtos encontram-se arrumados numa zona própria de um armário, ordenados por ordem alfabética.

10.6.2 Dispensa

Cabe às farmácias aderentes ao protocolo, assegurar a dispensa aos diabéticos abrangidos pelo programa. O farmacêutico deve ter uma postura ativa na dispensa destes produtos promovendo hábitos e estilos de vida saudáveis, desenvolvendo a educação da doença e informando o doente sobre todas as particularidades do protocolo.

A nível de faturação, todas as receitas prescritas a utentes do SNS serão agrupadas no organismo de código DS, sendo enviadas para o SNS, enquanto que, as receitas referentes a utentes de outros subsistemas de saúde deverão ser agrupados no DJ.

11 Preparação de Medicamentos

Hoje em dia a produção de medicamentos manipulados nas farmácias é quase inexistente, sendo poucos os casos que ainda conseguem resistir ao desenvolvimento da indústria farmacêutica. Assim, a produção destas formulações deixou de ter o significado que tinha noutros tempos.

Os medicamentos manipulados preparados na FC são na maioria fórmulas magistrais, nomeadamente de emprego dermatológico. Estes manipulados oferecem, deste modo, as vantagens de cobrir os vazios terapêuticos da indústria farmacêutica, além de individualizarem o medicamento a cada doente.

11.1 O Medicamento manipulado

Segundo a portaria que regulamenta e aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar um medicamento manipulado é definido como *“qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”* [108].

Como foi referido anteriormente, os medicamentos manipulados podem ser preparados de acordo com uma fórmula magistral ou oficial. Assim sendo, uma fórmula magistral é definida como um *“medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita que especifica o doente a quem o medicamento se destina”*, por sua vez, *“qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”* é designado preparado oficial [74, 108].

Em torno deste tipo de medicamentos exige legislação específica com o objetivo de garantir a máxima qualidade e segurança dos produtos preparados: decreto-lei nº95/2004, 22 de abril, regula a prescrição e preparação de medicamentos manipulados; deliberação n.º 1498/2004, de 7 de dezembro, regula as substâncias cuja utilização na preparação de medicamentos manipulados é permitida e proibida; portaria n.º 769/2004, de 1 de julho estabelece o regime dos preços de venda ao público dos medicamentos manipulados e o despacho n.º 4572/2005 mantém a comparticipação em 50% os preparados oficiais incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis.

A produção de manipulados é realizada no laboratório destinado a esta finalidade, equipado com todo o material e bibliografia necessária à preparação de novas formulações galénicas.

11.2 Preparação de manipulados

“O farmacêutico diretor técnico tem a responsabilidade sobre todas as preparações de medicamentos que se realizem na farmácia”. Este deve: *“selecionar o pessoal, avaliar a sua competência técnica e experiência e atribuir funções adequadas a essa competência e experiência; Promover a formação e a reciclagem periódica das pessoas que intervêm nas*

operações de preparação e controlo e estabelecer as normas básicas de higiene do pessoal” [108].

Entende-se por manipulação como sendo um *“conjunto de operações de carácter técnico, que englobam a elaboração da forma farmacêutica, a sua embalagem e o seu controlo”*. O farmacêutico é o profissional responsável realizar a manipulação, segundo os seus conhecimentos técnicos e científicos, bem como, controlar as características físico-químicas das substâncias que constituem o manipulado e possíveis interações ou incompatibilidades entre elas [108].

Na farmácia comunitária, as formulações mais requisitadas e frequentes são as magistrais, sendo da competência do farmacêutico proceder à verificação da prescrição com uma atitude crítica. Assim, deve certificar-se que a formulação se encontra explícita, que não se verificam incompatibilidades físico-químicas entre os constituintes, e avaliar se a dose, a via e a frequência de administração estão corretas, antes de proceder à manipulação, respeitando, sempre, as normas para o bom fabrico de manipulados.

Hoje em dia os médicos e os farmacêuticos dispõem de centros de informação de medicamentos, como o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF), que rapidamente transmitem informação atualizada sobre as características mais importantes dos medicamentos, permitindo deste modo estabelecer fórmulas específicas.

Após a preparação de um medicamento manipulado é necessário elaborar uma ficha de preparação, à qual é agrafada uma cópia da receita (se aplicável). Nesta ficha é planificado o método usado na manipulação, de modo a que o produto satisfaça as exigências da monografia da referida forma farmacêutica. De modo geral, as fichas de preparação seguem uma numeração crescente, na qual são registadas todos os processos realizados, bem como, todas as matérias-primas utilizadas.

No final devem ser identificadas as quantidades utilizadas, de forma, a dar baixa dos produtos na respetiva ficha das matérias-primas.

Após a preparação, o manipulado é colocado no recipiente adequado consoante a sua forma farmacêutica, sendo rotulado. O rótulo deve conter obrigatoriamente:

- a) *“Nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral);*
- b) *Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;*
- c) *Número do lote atribuído ao medicamento preparado;*
- d) *Prazo de utilização do medicamento preparado;*
- e) *Condições de conservação do medicamento preparado;*

- f) *Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), entre outros;*
- g) *Via de administração;*
- h) *Posologia;*
- i) *Identificação da farmácia” [108].*

Segundo a legislação em vigor as fichas de manipulados são de existência obrigatória, devendo ser guardadas no arquivo da farmácia. Estas devem conter as seguintes informações: *“Denominação do medicamento manipulado; Nome e morada do doente, no caso de se tratar de uma fórmula magistral ou de uma preparação efetuada e dispensada por iniciativa do farmacêutico para um doente determinado; Nome do prescriptor (caso exista); Número de lote atribuído ao medicamento preparado; Composição do medicamento, indicando as matérias-primas e as respetivas quantidades usadas, bem como os números de lote; Descrição do modo de preparação; Registo dos resultados dos controlos efetuados; Descrição do acondicionamento; Rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado para dispensa ao doente” [108].*

O acondicionamento e armazenamento do manipulado dependem das características do produto a acondicionar: estado físico, forma farmacêutica, volume e quantidade. Tendo em conta estes requisitos, este pode ser realizado em caixas/boiões, frascos de vidro ou de plástico ou em papéis farmacêuticos, de acordo com as exigências das farmacopeias.

O prazo de validade de um medicamento manipulado depende da forma farmacêutica utilizada e dos componentes da formulação. Se este não estiver definido em nenhuma bibliografia aprovada nem existam dados experimentais, devem aplicar-se as regras constantes no Formulário Galénico Português:

- a) *Preparações líquidas não aquosas e preparação sólidas: A substância ativa é um produto industrializado: 25% do tempo que resta para expirar. O prazo de validade não deve ser superior a 6 meses;*
- b) *Preparações líquidas com água (preparadas com substâncias ativas no estado sólido): o produto deve ser conservado no frigorífico e o prazo de validade não deverá ser superior a 14 dias;*
- c) *Restantes preparações (preparações semissólidas): o prazo de validade deve corresponder à duração do tratamento mas nunca superior a 30 dias.*

Quando é solicitado um manipulado em que a sua composição não se encontra no formulário galénico, o procedimento habitual na FC é contactar o LEF. Este centro de informação, após análise da formulação, envia o relatório, no qual especifica o método de manipulação mais

adequado, as indicações farmacológicas e estabilidade do manipulado, revelando também as fontes de consulta.

11.3 Material e equipamento de laboratório

Como acima referido a preparação de manipulados deve decorrer no laboratório da farmácia de oficina. Segundo a deliberação n.º 2473/2007, de 28 de novembro o laboratório é uma das áreas de existência obrigatória numa farmácia comunitária e deve ter, pelo menos, 8 m² [109].

No que diz respeito ao material de laboratório, a deliberação n.º 1500/2004 de 7 de dezembro aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados. Assim, a lista de material obrigatório é a seguinte:

- a) *“Alcoómetro;*
- b) *Almofarizes de vidro e de porcelana;*
- c) *Balança de precisão sensível ao miligrama;*
- d) *Banho de água termostaticado;*
- e) *Copos de várias capacidades;*
- f) *Espátulas metálicas e não metálicas;*
- g) *Funis de vidro;*
- h) *Matrases de várias capacidades;*
- i) *Papel de filtro;*
- j) *Papel indicador pH universal;*
- k) *Pedra para a preparação de pomadas;*
- l) *Pipetas graduadas de várias capacidades;*
- m) *Provetas graduadas de várias capacidades;*
- n) *Tamises com fundo e tampa;*
- o) *Termómetro;*
- p) *Vidros de relógio”* [110].

Relativamente à documentação, são importantes as publicações reconhecidas pelo INFARMED:

- a) Farmacopeia Portuguesa;
- b) Formulário Galénico Nacional;
- c) Regime Geral de Preços dos Medicamentos e Manipulações.

Particularmente, a FC encontra-se extremamente bem equipada a nível de equipamentos e de documentação, oferecendo condições ideais para a preparação deste tipo de medicamentos.

11.3 Matérias-primas e reagentes

Segundo as boas práticas de preparação de medicamentos manipulados, *“as matérias-primas a usar na preparação de medicamentos manipulados devem satisfazer as exigências da monografia respetiva de acordo com o regime jurídico dos medicamentos manipulados”* [108].

As matérias-primas servem de base a todos os medicamentos manipulados, sendo um ponto fulcral em todas as preparações, merecendo uma atenção especial. É importante salientar que estas devem satisfazer as exigências da respetiva monografia inscrita na Farmacopeia Portuguesa ou nas farmacopeias de outros Estados membros da Comunidade Europeia. Adicionalmente, as matérias-primas devem ser adquiridas, preferencialmente, a fornecedores autorizados pelo INFARMED, sempre acompanhadas do respetivo boletim analítico.

Após a sua entrada na farmácia, depois de terem sido encomendadas, é preenchida uma ficha de movimento de matérias-primas, onde são colocadas as principais características das mesmas, como o prazo de validade, o preço de custo, o número da fatura, o número do lote, o fornecedor e a quantidade recebida. A esta ficha anexa-se ainda o boletim de análise que acompanha a matéria-prima, servindo de garantia que estas se encontram conforme os ensaios exigidos pela farmacopeia. Nessa mesma ficha são, posteriormente, descritas todas as utilizações das mesmas, referindo-se a quantidade utilizada, o número do manipulado em que esta foi usada e a data de utilização.

11.4 Regime de preços e participações

A portaria n.º 769/2004, de 1 de julho estabelece o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias: *“O cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem”* [111].

O cálculo dos honorários baseia-se num fator (F), que sofre atualizações anuais, e depende da forma farmacêutica do produto acabado e da quantidade preparada. O preço das matérias-primas é definido pelo preço de custo sem IVA *“multiplicado por um dos fatores seguintes, consoante a maior das unidades em que forem utilizadas ou dispensadas:*

- a) Quilograma: 1,3;
- b) Hectograma: 1,6;
- c) Decagrama: 1,9;
- d) Grama: 2,2;
- e) Decigrama: 2,5;

f) *Centigramas: 2,8*”

Por fim, o valor dos materiais de embalagem é determinado pelo valor de aquisição, sem IVA multiplicado pelo fator 1,2 [111].

A fórmula final para o cálculo do manipulado é o seguinte:

(valor dos honorários de manipulação + valor das matérias-primas + valor dos materiais de embalagem) x 1,3 acrescido no final o valor do IVA à taxa em vigor (1)

No que diz respeito às comparticipações dos medicamentos manipulados, o despacho n.º 4572/2005, de 14 de fevereiro regulamenta que “*mantêm-se comparticipados em 50% os preparados officinais incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis*” [112].

12 Contabilidade e gestão

12.1 Processamento de receituário

O maior volume de negócio de uma farmácia é sem dúvida a faturação, daí que se dê especial atenção às receitas e à sua respetiva conferência. Desta forma, o receituário sofre um determinado processamento, para que a farmácia possa beneficiar do reembolso correspondente ao montante da comparticipação de cada organismo participante.

Após cada dispensa da medicação com apresentação de uma receita é impresso no verso da mesma o documento de faturação onde deve constar:

- a) Identificação da farmácia (nome e número de contribuinte) e diretor técnico;
- b) Data de dispensa e código do operador;
- c) Código do organismo participante;
- d) Lote, série e número da receita;
- e) Os códigos de barras correspondentes aos medicamentos dispensados, acompanhados do nome da especialidade, forma farmacêutica, dosagem e dimensão da embalagem;
- f) Preço de cada medicamento e valor total da receita;
- g) Percentagem e valor monetário que o utente e o respetivo organismo participante pagam por cada medicamento e pelo total da receita;

A partir da acumulação diária do receituário, o programa informático agrupa, para cada entidade participante, lotes de 30 receitas.

12.2 Validação das receitas após a dispensa

Na FC a conferência do receituário é realizada por três colaboradores. Durante o dia, as receitas são retiradas dos postos de atendimento, sendo organizadas por organismo e agrupadas por lote. Seguidamente, é realizada a conferência de cada receita. É um processo que requer muita atenção por parte do operador devido à necessidade de análise de vários parâmetros:

- 1) Frente:
 - a) Código de barras ou vinheta do local;
 - b) Código de barras ou vinheta do prescritor e assinatura médica;
 - c) Número de beneficiário e nome do utente;
 - d) Data de prescrição.
- 2) Verso:
 - a) Correspondência dos medicamentos;
 - b) Posologia;
 - c) Dimensão embalagem;
 - d) Número de embalagens;
 - e) Organismo faturado;
 - f) Rubrica, data e carimbo.

Se a receita se encontrar conforme o estabelecido é colocada no lote, no entanto, se forem verificados erros devem ser imediatamente corrigidos. O SIFARMA 2000 permite a realização de correções na faturação das receitas do mês corrente, bem como, a recolha de receitas de meses com a faturação fechada.

12.3 Faturação mensal

No final do mês, após da organização das receitas por lotes é emitido o verbete de identificação de lote. Este documento deve ser carimbado e anexado ao respetivo lote, sendo um resumo das características de todas as receitas nele inseridas. O verbete deve apresentar:

- a) Nome da farmácia e código da ANF;
- b) Mês e ano da respetiva fatura;
- c) Identificação do organismo;
- d) Código e número sequencial do lote;
- e) Número de receitas do lote;
- f) Número de embalagens referentes a cada receita;
- g) Importância total do lote correspondente ao PVP;
- h) Importância total do lote paga pelo utente e importância total participada pelo organismo [113].

Após o fecho da faturação de cada organismo, no final do mês, é emitido, em quadruplicado, a relação resumo dos lotes de cada organismo participante, contendo a mesma informação que o verbete mas relativa à totalidade dos lotes. Finalmente, também é impressa, em quadruplicado, uma fatura mensal global de medicamentos para cada entidade, isto é, uma fatura com o valor total das receitas por cada organismo a faturar.

Nesta deve constar:

- a) Identificação da farmácia (nome e código da ANF);
- b) Localização da farmácia;
- c) Número da fatura;
- d) Número de contribuinte;
- e) Código e designação da entidade participante;
- f) Número total de receitas e lotes;
- g) Valor total de PVP;
- h) Total a pagar pelos utentes e pela entidade correspondente;
- i) Data de emissão, assinatura do diretor técnico e carimbo da farmácia [113].

Os verbetes de identificação dos lotes são emitidos em via única, tanto para o SNS como para as outras entidades. Já o resumo dos lotes e a fatura global de medicamentos, tal como referido anteriormente, são emitidos em quadruplicado. Um dos exemplares destes dois documentos deve ser guardado no arquivo da farmácia, um enviado à ANF e os dois restantes são enviados para o Centro de Conferência de Faturas do Serviço Nacional de Saúde (CCF).

As receitas referentes a cada mês, acompanhadas dos documentos anteriormente referidos, são enviadas até ao dia 10 do mês seguinte para o CCF e ANF. O CCF recebe todo o receituário correspondente ao SNS, enviando, posteriormente, à farmácia o comprovativo de receção, devidamente carimbado. Por outro lado a ANF é responsável por receber o receituário correspondente a todos os outros organismos, representando o papel de intermediária entre a farmácia e estas mesmas entidades.

A receção da participação do Estado por parte das farmácias é efetuada por intermédio da ANF. Todos os meses é enviado para a ANF, por carta dirigida ao presidente, uma das cópias da fatura mensal e do resumo dos lotes. Desta forma, de acordo com os acordos estabelecidos, a ANF adianta à farmácia do valor das participações dos medicamentos. Posteriormente, o Estado e os organismos participantes reembolsam a ANF.

Sempre que no decurso da conferência das receitas por parte do CCF, sejam detetadas incorreções, as participações não são pagas e as receitas são devolvidas à farmácia. O ofício enviado por esta entidade apresenta indicação dos erros ocorridos.

Após a identificação dos erros ocorridos, a farmácia analisa as devoluções e, se concordar com o seu fundamento, procede à regularização e correção dos erros, incluindo estas receitas

na faturação do mês seguinte, sendo sua responsabilidade o envio de uma nota de crédito para o CCT. Não obstante, a farmácia pode não aceitar o motivo da devolução. Nestas situações as respetivas receitas são enviadas para o serviço de retificação da ANF, de forma a ocorrer uma avaliação do processo.

12.4 Mecanismos fiscais relativos ao IRS, IVA e IRC

O IVA é definido como o Imposto sobre o Valor Acrescentado. Este imposto, depende do volume das compras e vendas, sendo calculado mensalmente. Existem dois tipos de IVA na farmácia comunitária:

- a) IVA a 6%: principalmente medicamentos;
- b) IVA a 23%: todos os outros produtos, nomeadamente os artigos de dermocosmética, de puericultura e suplementos alimentares.

O IRS é um imposto que incide sobre o valor anual dos rendimentos das pessoas singulares. Deste modo, o IRS é um imposto que incide sobre a soma desses rendimentos, depois de efetuadas as correspondentes deduções e abatimentos. No caso de existir agregado familiar, o IRS incide sobre o conjunto dos rendimentos das pessoas que o constituem. As faturas/recibos emitidas na farmácia com IVA de 6% podem ser aplicadas no abatimento do IRS, enquanto que, os recibos emitidos com IVA de 23% apenas podem ser utilizados para este fim através da apresentação da respetiva receita média.

Nesta área, também se encontra o IRC. O IRC é definido como o Imposto sobre o Rendimento das pessoas Coletivas, um imposto aplicado ao rendimento das empresas a trabalhar em Portugal. Deste modo, este é calculado com base no rendimento anual gerado pela farmácia.

12.5 Gestão e formação contínua de recursos humanos

Na FC a gestão de recursos humanos é planeada mensalmente. No início de cada mês é realizado um plano onde são definidos os horários que cada colaborador tem que cumprir. Os horários são rotativos, alterando-se semanalmente e cada colaborador tem um número de folgas estabelecido. Este planeamento dos recursos humanos permite uma maior organização na farmácia, promovendo uma rotação de horários justa e um horário de atendimento mais alargado.

12.5.1 Formação externa

A formação contínua de todos os profissionais é essencial para manter uma prestação de serviços de qualidade. Hoje em dia os profissionais de saúde têm ao seu dispor um número elevado de formações nas mais diversas áreas. A FC possibilita e encoraja todos os colaboradores a investirem na sua formação.

Durante o estágio tive oportunidade de assistir a várias formações externas:

- a) Asma e dispositivos inalatórios;
- b) Mustela®;
- c) Pierre Fabre Oral Care®;
- d) Pierre Fabre Dermo-cosmétique®;
- e) Nestlé Bébé®.

12.5.2 Formação interna

A FC aposta formação dos seus colaboradores, assim sempre que possível são marcadas formações internas promovidas pelas respetivas marcas. Durante o tempo de estágio assisti a uma formação interna.

13 Conclusão

O setor da farmácia comunitária encontra-se em plena mudança. Muitas foram as alterações legislativas implementadas pelo Governo, desde a liberação da propriedade das farmácias até a prescrição por DCI implementada no mês de junho de 2012. Por outro lado, o mercado emergente de genéricos, a descoberta de novos fármacos e produtos farmacêuticos, a constante alteração de preços e margens dos medicamentos, entre outros, realça a importância de uma aprendizagem e formação contínua.

O estágio realizado permitiu um conhecimento detalhado de todos os aspetos relacionados com o funcionamento da farmácia comunitária, bem como, a aprendizagem de novos conhecimentos através de formações internas e externas. Este foi um período muito importante de aplicação prática dos conhecimentos adquiridos, permitindo um relação próxima com o doente.

Anexos

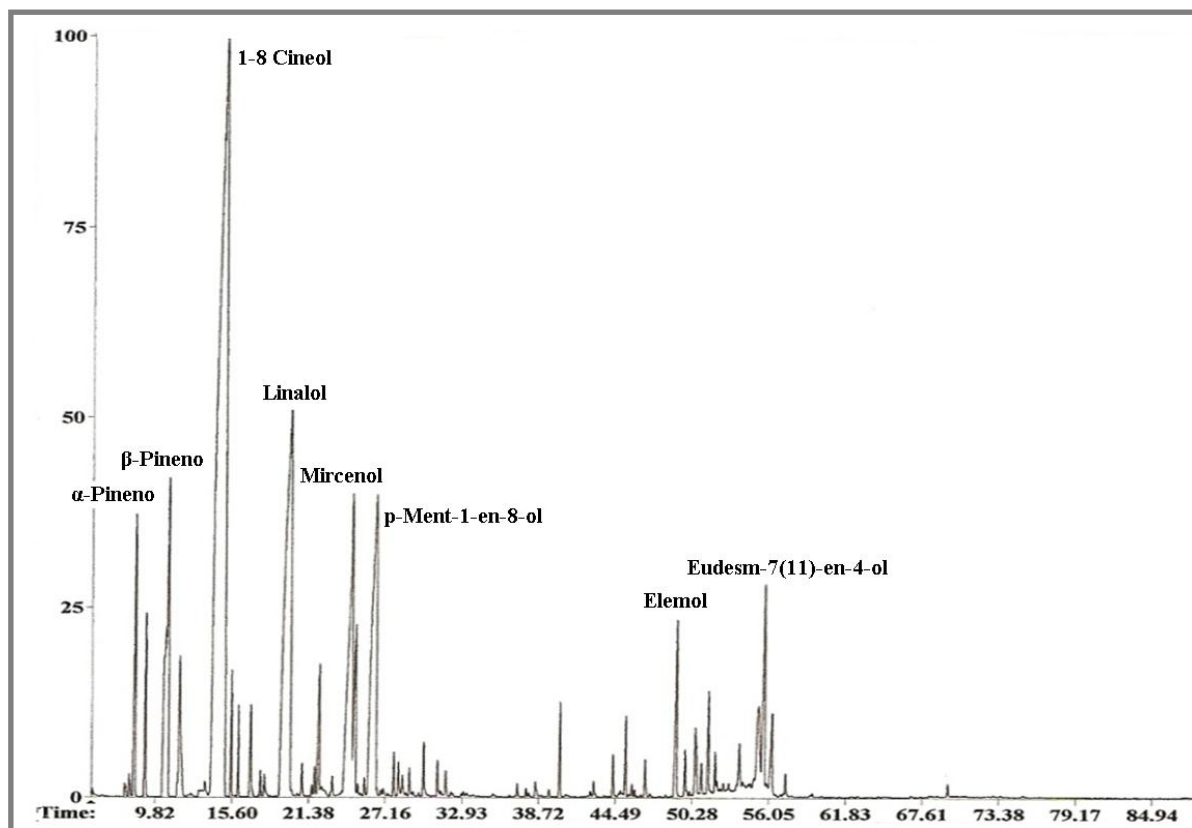
Anexo 1 - Cromatograma e composição química do Óleo essencial *Thymus mastichina* (Pinhel)

Components	<i>Thymus mastichina</i>
α -Thujene	0.2
α -Pinene	4.5
Camphene	0.4
Sabinene	3.6
β -Pinene	5.6
Dehydro-1,8-cineole	t
β -Myrcene	2.0
α -Phellandrenene	t
α -Terpinene	0.2
<i>p</i> -Cymene	0.6
1,8-Cineole	45.8
Limonene	14.1
<i>cis</i> - β -Ocimene	t
<i>trans</i> - β -Ocimene	0.3
γ -Terpinene	0.7
<i>trans</i> -Sabinene hydrate	0.2
Terpinolene	0.1
<i>cis</i> -Sabinene hydrate	t
Linalool	3.8
δ -Terpineol	0.8
Borneol	0.8
Terpinen-4-ol	0.4
<i>cis</i> -Dihydrocarvone	0.1
α -Terpineol	3.1
<i>trans</i> -Dihydrocarvone	t
<i>n</i> -Decanal	t
Nerol	t
Carvacrol methyl ether	0.3
Hexyl angelate	0.1
Carvacrol	0.6
δ -Elemene	0.1
β -Bourbonene	0.3
β -Elemene	0.2
<i>n</i> -Tetradecane	t
<i>trans</i> - β -Caryophyllene	0.4
α - <i>trans</i> -Bergamotene	0.2
Neryl propionate	0.1
<i>allo</i> -Aromadendrene	0.1
<i>ar</i> -Curcumene	0.6
β -Selinene	0.1
Bicyclogermacrene	1.5
β -Bisabolene	1.0
<i>trans</i> -Nerolidol	t
Spathulenol	0.2
<i>trans</i> - β -Caryophyllene oxide	t
Globulol	t
Guaiol	0.2
α -Muurolol	0.2
β -Eudesmol	0.1
Intermedeol	0.4
<i>n</i> -Nonadecane	t
<i>n</i> -Heneicosane	t
% of Identification	94.0
Grouped Components	
Monoterpene hydrocarbons	32.3
Oxygen-containing monoterpenes	56.0
Sesquiterpene hydrocarbons	4.5
Oxygen-containing sesquiterpenes	1.1
Others	0.1

t, traces (<0.05%).



Anexo 2 - Cromatograma do óleo essencial *Thymus mastichina* (Vale do Tejo)



Compostos	%
α -Pineno	2,37
Canfeno	1,18
β - Pineno	5,40
β - Mirceno	1,71
1,8-cineol	35,78
Linalool	13,70
Cânfora	1.67
Mircenol	9,21
p-Ment-1-en-8-ol	8,59
Elemol	1,71
Eudesm-7(11)-en-4-ol	4,30

Anexo 3 - Situações passíveis de automedicação

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	Diarreia; hemorroidas (diagnóstico confirmado);pirose, enfartamento, flatulência; obstipação; vômitos, enjoo do movimento; higiene oral e da orofaringe; endoparasitoses intestinais; estomatites (excluindo as graves) e gengivites; odontalgias.
Respiratório	Sintomatologia associada a estados gripais e constipações; ondinofagia, faringite (excluindo a amigdalite); rinorreia e congestão nasal; tosse e rouquidão.
Cutâneo	Queimaduras de 1º grau, incluindo as solares, verrugas, acne ligeiro a moderado; desinfecção e higiene da pele e mucosas; micoses interdigitais; ectoparasitoses; picadas de insetos; <i>ptiriase capitis</i> (caspa); herpes labial; feridas superficiais; dermatite da fralda, seborreia; alopecia; calos e calosidades; frieiras.
Nervoso/psique	Cefaleias ligeiras a moderadas.
Muscular/ósseo	Dores musculares ligeiras a moderadas; contusões; dores pós-traumáticas.
Geral	Febre (<3 dias); estados de astenia de causa identificada; prevenção de avitaminoses.
Ocular	Hiposecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias.
Ginecológico	Dismenorreia primária; contraceção de emergência; métodos contraceptivos de barreira e químicos; higiene vaginal.
Vascular	Síndrome varicosa: terapêutica tópica adjuvante.

Anexo 4 - Protocolo Interno: Diarreia

Diarreia

Definição

Aumento na frequência e diminuição da consistência das descargas fecais, quando comparadas com o padrão intestinal normal do indivíduo. Existem diversas causas mas, na maioria dos casos, os sintomas são auto-limitados.

Diarreia aguda (diarreia infecciosa, gastroenterite)

Causada por infecção bacteriana ou viral, usualmente por alimentos contaminados.

A lesão das células da mucosa intestinal causa inflamação e impede a absorção de água do intestino para a corrente sanguínea, sendo o fluido evacuado sob a forma de fezes aquosas.

Normalmente é auto-limitada, resolvendo-se ao fim de 72 horas. Podem ocorrer cólicas abdominais, flatulência, náuseas e vômitos, fraqueza, febre e em bebês e crianças pode estar associada a sintomas respiratórios.

Diarreia do Viajante

Diarreia experimentada por viajantes ou turistas. As causas e severidade dos sintomas variam com a localização.

Os episódios são normalmente de curta duração, de 4 - 7 dias, e começam cedo na viagem, embora possam ocorrer em qualquer altura.

Algumas infecções causam diarreia persistente ou recorrente e complicações sistêmicas.

Diarreia crónica

A diarreia é considerada crónica quando ocorre há mais de 14 dias. Pode ser recorrente ou persistente: há causas diversas e requer investigação médica.

Possíveis causas:

- ✓ Síndrome do Colon Irritável
- ✓ Doença inflamatória intestinal

- ✓ Síndromes de má absorção (doença celíaca...)
- ✓ Tumor do intestino
- ✓ Doença metabólica (Diabetes, Hipertiroidismo)
- ✓ Iatrogenia (Laxantes, Antineoplásicos, Antibióticos, AINE's, Antihipertensores....)

Sinais e sintomas para referência médica:

- 48 horas em idosos e crianças com idade inferior a 3 anos
- 72 horas em crianças mais velhas e adultos
- 24 horas em diabéticos e crianças com idade inferior a um ano
- Diarreia associada a vômitos intensos e febre
- História de modificação dos hábitos intestinais
- Diarreia recorrente
- Suspeita de reacção adversa a um medicamento (RAM)
- Sinais de desidratação

Tratamento

- **Terapia de reidratação oral**

Primeira linha de tratamento para a diarreia aguda. Reposição de fluídos e electrólitos por via oral.

Os sais de reidratação oral contêm sódio e potássio para repor esses iões essenciais, e citrato e/ou bicarbonato para evitar acidose. A glucose é essencial porque actua como transportador do sódio e fornece a energia necessária ao processo.

Podem ser recomendados a doentes de todas as idades sem contra-indicações, a não ser vômitos (neste caso pode ser necessário reposição por via endovenosa).

- **Agentes que diminuem a motilidade**

Ex: Imodium (loperamida), imodium plus (loperamida + simeticone)

A loperamida apresenta elevada afinidade para os receptores opióides da mucosa intestinal. Causa obstipação por diminuir o tónus do músculo liso intestinal. Além disso aumenta o tónus dos esfíncteres e diminui a actividade secretora ao longo do tubo digestivo.

- **Adsorventes:**

Ex: Carvão ativado, Carboximetilcelulose, caulino, entre outros.

São capazes de adsorver toxinas e microorganismos à sua superfície. Como não são absorvidos, as toxinas e microorganismos são expulsos nas fezes. Não são absorvidos pelo que não têm grandes efeitos adversos.

Podem causar interferência na absorção de outros fármacos, pelo que deve-se ter cuidado em doentes polimedicados.

- **Lactobacilos e leveduras:**

Ex: UL-250, tiorfan (lactente, infantil e adulto), lacteol, entre outros.

Pretende substituir a microflora do colon e restaura a função intestinal.

Medidas não farmacológicas

- Ingerir muitos líquidos límpidos, como água e sumo de fruta diluído
- Evitar bebidas muito açucaradas, pois podem prolongar a diarreia
- Evitar leite e derivados lácteos (ocorre intolerância temporária à lactose)
- Alimentação ligeira e pré-digerida

Referências bibliográficas

1. Elumalai, K., K. Krishnappa, and T. Neelakandan, *Antibacterial activity of six essential oil against some pathogenic bacteria*. 2010.
2. Albano, S.M. and M.G. Miguel, *Biological activities of extracts of plants grown in Portugal*. *Industrial Crops and Products*, 2011. **33**(2): p. 338-343.
3. Edris, A.E., *Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review*. *Phytother Res*, 2007. **21**(4): p. 308-23.
4. Pina-Vaz, C., et al., *Antifungal activity of Thymus oils and their major compounds*. 2004.
5. Bassole, I.H. and H.R. Juliani, *Essential oils in combination and their antimicrobial properties*. *Molecules*, 2012. **17**(4): p. 3989-4006.
6. Oussalah, M., et al., *Antimicrobial effects of selected plant essential oils on the growth of a Pseudomonas putida strain isolated from meat*. *Meat Sci*, 2006. **73**(2): p. 236-44.
7. Juergens, U.R., et al., *Inhibitory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes*. *Pulm Pharmacol Ther*, 2004. **17**(5): p. 281-7.
8. Maria Regina Gomes-Carneiro, I.F., Francisco J.R. Paumgartten, *Mutagenicity testing of (+)-camphor, 1,8-cineole, citral, citronellal, (-) -menthol and terpineol with the Salmonella /microsome assay* 1998.
9. Telange, R. and C. Bhatia, *Determination of microbial activity of essential oils in different concentrations*. *International journal of pharmaceutical sciences and research*, 2011
10. M.L. Faleiro, et al., *Antimicrobial activity of essential oils isolated from Portuguese endemic species of Thymus*. 2003.
11. A. C. Figueiredo, et al., *Portuguese Thymbra and Thymus Species Volatiles: Chemical Composition and Biological Activities*. 2008.
12. A. Smith-Palmer, J.S.e.L.F., *Antimicrobial properties of plant essential oils and essences against five important food-borne pathogens*. 1998.

13. B. Oliva, E.P., T. Ceddia, E. Pontieri, P. Aureli and A.M. Ferrini, *Antimycotic activity of Melaleuca alternifolia essential oil and its major components* 2003.
14. Palmeira-de-Oliveira, A., et al., *Anti-Candida Activity of Essential Oils*. 2009.
15. L. Galego, V.A., V. Gonçalves, M. Costa, I. Monteiro, F. Matos, G. Miguel, Maria G., *Antioxidant Activity of the Essential Oils of Thymbra capitata, Origanum vulgare, Thymus mastichina and Calamintha baetica*.
16. Santos, F.A. and V. Rao, *Antiinflammatory and Antinociceptive Effects of 1,8-Cineole a Terpenoid Oxide Present in many Plant Essential Oils*. 2000.
17. Ahmad, N., M.K. Alam, A. Shehbaz, A. Khan, A. Mannan, S. Rashid Hakim, D. Bisht, M. Owais *Antimicrobial activity of clove oil and its potential in the treatment of vaginal candidiasis*. J. Drug Target, 2005.
18. De Rossi, T., et al., *Interações entre Candida albicans e hospedeiro*. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, 2011. **32**(1): p. 15-28.
19. Holanda A., et al., *Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante*. 2007.
20. Pietrella, D., et al., *A beta-glucan-conjugate vaccine and anti-beta-glucan antibodies are effective against murine vaginal candidiasis as assessed by a novel in vivo imaging technique*. Vaccine, 2010. **28**(7): p. 1717-25.
21. Chad Steele, M.R., and Paul L. Fidel, Jr, *Differential Susceptibility of Two Species of Macaques to Experimental Vaginal Candidiasis*. 1999.
22. Camila Fontes Marson, et al., *Estudo Transversal de Candidíase Vulvovaginal em uma Unidade Básica de Saúde do Noroeste Paulista*. 2012.
23. White, T.C.M., K.; Bowden, R., *Clinical, Cellular, and Molecular Factors That Contribute to Antifungal Drug Resistance*. 1998.
24. Rex, J.R., M.; Pfaller, M., *Resistance of Candida Species to Fluconazole*. 1995.
25. White, T.C., et al., *Resistance Mechanisms in Clinical Isolates of Candida albicans*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002. **46**(6): p. 1704-1713.
26. G D Albertson, M.N., R D Cannon and H F Jenkinson, *Multiple Efflux Mechanisms Are Involved in Candida albicans Fluconazole Resistance*. 1996.

27. Renate Franz, S.L.K., David C. Lamb, Diane E. Kelly, Markus Ruhnke and Joachim Morschhäuser, *Multiple Molecular Mechanisms Contribute to a Stepwise Development of Fluconazole Resistance in Clinical Candida albicans Strains* 1998.
28. D Sanglard, K.K., F Ischer, J L Pagani, M Monod and J Bille, *Mechanisms of Resistance to Azole Antifungal Agents in Candida albicans Isolates from AIDS Patients Involve Specific Multidrug Transporters*. 1995.
29. J., S., *Limitations of antifungal agents in the treatment of Candida vaginitis: future challenges*. 1999.
30. Perea, S., et al., *Prevalence of molecular mechanisms of resistance to azole antifungal agents in Candida albicans strains displaying high-level fluconazole resistance isolated from human immunodeficiency virus-infected patients*. Antimicrob Agents Chemother, 2001. 45(10): p. 2676-84.
31. Murray, P., *Medical Microbiology* 7th edition ed.
32. Inouye S., T.M., Abe S., *Inhibitory activity of hydrosols, herbal teas and related essential oils against filament formation and the growth of candida albicans*. 2009.
33. Rodrigues, A.G., et al., *Expression of Plasma Coagulase among Pathogenic Candida Species*. Journal of Clinical Microbiology, 2003. 41(12): p. 5792-5793.
34. Chaffin, W.L., Lopez-Ribot J.Casanova M., Gozalbo D.,Martinez J., *Cell Wall and Secreted Proteins of Candida albicans: Identification, Function, and Expression*. 1998.
35. Carlisle, P.L. and D. Kadosh, *Candida albicans Ume6, a filament-specific transcriptional regulator, directs hyphal growth via a pathway involving Hgc1 cyclin-related protein*. Eukaryot Cell, 2010. 9(9): p. 1320-8.
36. Ramage, G., et al., *Candida biofilms: an update*. Eukaryot Cell, 2005. 4(4): p. 633-8.
37. Mukherjee, P.K., et al., *Mechanism of Fluconazole Resistance in Candida albicans Biofilms: Phase-Specific Role of Efflux Pumps and Membrane Sterols*. Infection and Immunity, 2003. 71(8): p. 4333-4340.
38. Ramage, G., *Investigation of multidrug efflux pumps in relation to fluconazole resistance in Candida albicans biofilms*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2002. 49(6): p. 973-980.

39. Chandra, J., et al., *Biofilm Formation by the Fungal Pathogen Candida albicans: Development, Architecture, and Drug Resistance*. Journal of Bacteriology, 2001. **183**(18): p. 5385-5394.
40. Ferreira, W.F.C. and J. Sousa, *Microbiologia*. Vol. 2. 2000: Lidel.
41. Maniatis A., P.J., Kantzanou M., Maniatis, N., Christodoulou, Legakis N. , *Streptococcus agalactiae: a vaginal pathogen?* 1996.
42. Hansen, S.M., et al., *Dynamics of Streptococcus agalactiae Colonization in Women during and after Pregnancy and in Their Infants*. Journal of Clinical Microbiology, 2004. **42**(1): p. 83-89.
43. J. Motlová, et al., *Vaginal & rectal carriage of Streptococcus agalactiae in the Czech Republic: incidence, serotypes distribution & susceptibility to antibiotics*. 2004.
44. Lindahl, G., M. Stalhammar-Carlemalm, and T. Areschoug, *Surface proteins of Streptococcus agalactiae and related proteins in other bacterial pathogens*. Clin Microbiol Rev, 2005. **18**(1): p. 102-27.
45. Hughes, M.J.G., *Identification of Major Outer Surface Proteins of Streptococcus agalactiae*. Infection and Immunity, 2002. **70**(3): p. 1254-1259.
46. Barbara Spellerberg, E.R., Simone Martin, Josephine Weber-Heynemann, Norbert Schnitzler, Rudolf, Lütticken and Andreas Podbielski, *Lmb, a Protein with Similarities to the Lral Adhesin Family, Mediates Attachment of Streptococcus agalactiae to Human Laminin*. 1999.
47. Philippe Glaser, C.R., Carmen Buchrieser, Fabien Chevalier, Lionel Frangeul, Tarek Msadek, Mohamed Zouine, Elisabeth Couvé, Lila Lalioui, Claire Poyart, Patrick Trieu-Cuot, Frank Kunst *Genome sequence of Streptococcus agalactiae, a pathogen causing invasive neonatal disease*. 2002.
48. Patrícia El Beitune, G.D.a.C.M.L.M., *Colonization by Streptococcus agalactiae During Pregnancy: Maternal and Perinatal Prognosis*. 2005.
49. van der Mee-Marquet, N., et al., *Molecular characterization of human-colonizing Streptococcus agalactiae strains isolated from throat, skin, anal margin, and genital body sites*. J Clin Microbiol, 2008. **46**(9): p. 2906-11.
50. *Streptococcal Diseases*. Centers for Disease Control and Prevention, C.D.C. (2006). Disponível em www.cdc.gov (acedido em 10/06/2012)

51. Amanda L. Jones, K.M.K.a.C.E.R., *Identification of Streptococcus agalactiae virulence genes in the neonatal rat sepsis model using signature-tagged mutagenesis*. 2000.
52. Artz, L., V. Kempf, and I. Autenrieth, *Rapid Screening for Streptococcus agalactiae in Vaginal Specimens of Pregnant Women by Fluorescent In Situ Hybridization*. *Journal of Clinical Microbiology*, 2003. **41**(5): p. 2170-2173.
53. Tettelin, H., et al., *Complete genome sequence and comparative genomic analysis of an emerging human pathogen, serotype V Streptococcus agalactiae*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. **99**(19): p. 12391-6.
54. Cuong Vuong, M.O., *Staphylococcus epidermidis infections*. 2002.
55. Vermont C., et al., *Persistence of Clones of coagulase-Negative staphylococci among Premature Neonates in Neonatal Intensive Care Units: Two-Center Study of Bacterial Genotyping and Patient Risk Factors*. 1998.
56. von Eiff, C., G. Peters, and C. Heilmann, *Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci*. *The Lancet Infectious Diseases*, 2002. **2**(11): p. 677-685.
57. David McKenney, J.H., Eugene Muller, Ying Wang, Donald A. Goldmann and Gerald B. Pier, *The ica Locus of Staphylococcus epidermidis Encodes Production of the Capsular Polysaccharide/Adhesin*.
58. Pereira de Oliveira F., et al., *Effectiveness of Lippia sidoides Cham. (Verbenaceae) essential oil in inhibiting the growth of Staphylococcus aureus strains isolated from clinical material*. 2006.
59. Jarraud, S., *Relationships between Staphylococcus aureus Genetic Background, Virulence Factors, agr Groups (Alleles), and Human Disease*. *Infection and Immunity*, 2002. **70**(2): p. 631-641.
60. Dinges, M.M., P.M. Orwin, and P.M. Schlievert, *Exotoxins of Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev*, 2000. **13**(1): p. 16-34.
61. Peterson, M.L., et al., *The innate immune system is activated by stimulation of vaginal epithelial cells with Staphylococcus aureus and toxic shock syndrome toxin 1*. *Infect Immun*, 2005. **73**(4): p. 2164-74.

62. Musser J., S.P., Chow A. , Ewan P., Kreiswirt B., Rosfahl V., Satyanarayan A., Wolfgang N., Selander K., *A single clone of Staphylococcus aureus causes the majority of cases of toxic shock syndrome.* 1989.
63. Barbour, A.G., *Vaginal Isolates of Staphylococcus aureus Associated with Toxic Shock Syndrome.* 1981.
64. *Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para Determinação da Sensibilidade de Leveduras à Terapia Antifúngica: Norma Aprovada.* 2ª edição ed. Vol. 22. 2002: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).
65. *Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria.* Vol. 25. 2006: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).
66. *Metodologia dos Testes de Sensibilidade a Agentes Antimicrobianos por Diluição para Bactéria de Crescimento Aeróbico: Norma Aprovada.* 6ª edição ed. Vol. 23. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).
67. Almeida, A.I.S., *Determinação da composição química e da actividade biológica de extractos de plantas.* , 2008, Universidade da Beira Interior.
68. Mondello, F., et al., *In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of Melaleuca alternifolia Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic Candida species.* BMC Infect Dis, 2006. 6: p. 158.
69. Hammer, K.A., C.F. Carson, and T.V. Riley, *Antifungal activity of the components of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil.* J Appl Microbiol, 2003. 95(4): p. 853-860.
70. Burt, S., *Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods--a review.* Int J Food Microbiol, 2004. 94(3): p. 223-53.
71. Faria, E.M., *Farmácia Comunitária.* Ordem dos Farmacêuticos, OF. Disponível em http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909 (acedido em 3-06-2012).
72. *A farmacia e a comunidade.* Associação Nacional de Farmácias, ANF. Disponível em http://www.anf.pt/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=17&Itemid=98 (acedido em 4/06/2012).
73. *Regime jurídico das farmácias de oficina.* Decreto-lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso.
74. *Estatuto do Medicamento.* decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.

75. *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, BPF.* Ordem dos Farmacêuticos, 2009.
76. Decreto-lei n.º 288/2001 de 10 de novembro, do Ministério da Saúde, publicado pelo Diário da República, 1.ª série, n.º 261, 10 de novembro de 2001.
77. *Universo ANF.* Associação Nacional de Farmácias, ANF. Disponível em http://www.anf.pt/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=102&Itemid=102 (acedido em 8/06/2012).
78. *Missão e Atribuições.* INFARMED. Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/APRESENTACAO (acedido em 7/06/2012).
79. *Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.* Decreto-lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso.
80. Decreto-lei n.º 227/99 de 22 de junho, publicado pelo Diário da República, 1.ª Série A.
81. *Regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal.* Decreto-lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso.
82. Decreto-lei n.º 145/2009 de 17 de junho, do Ministério da Saúde, publicado pelo Diário da República, 1.ª série, n.º 115, 17 de Junho de 2009.
83. Decreto-lei n.º 314/2009 de 28 de outubro, do Ministério da Agricultura do desenvolvimento Rural e das Pescas, publicado pelo Diário da República, 1.ª série, n.º 209, de 28 de outubro de 2009
84. Decreto-lei n.º 237/2009 de 15 de setembro, publicado no Diário da República, 1.ª série, n.º 209, 28 de outubro de 2009.
85. Decreto-lei n.º 112/2011 de 29 de novembro, do Ministério da Economia e do Emprego, publicado pelo Diário da República, 1.ª série, N.º 229, 29 de novembro de 2011.
86. *Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.* Ordem dos Farmacêuticos.
87. *The importance of pharmacovigilance.* W.H.O. publications, 2002.
88. *Boletim de farmacovigilância.* Infarmed, 2º trimestre de 2011.

89. *Safety of Medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions.* W.H.O. publications.
90. *Diretiva 94/62/CE de 20 de dezembro, 1994, Parlamento e Conselho Europeu*
91. Despacho conjunto n.º /2007, do Ministério do Ambiente do Ordenamento do Território e do Desenvolvimento Regional e da Economia e da Inovação.
92. *Enquadramento da empresa.* VALORMED. Disponível em http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=84 (acedido em 10/6/2012). 2012.
93. *Portaria n.º 46/2012 de 13 de fevereiro*, Diário da República, 1.ª série – N.º 31 – 13 de fevereiro de 2012.
94. *Portaria n.º 198/2011 de 18 de maio*, Diário da República, 1.ª série – N.º 96 – 18 de Maio de 2011. Ministério da Saúde.
95. *Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos.*
96. Decreto-lei n.º 48-A/2010 de 13 de maio, do Ministério da Saúde publicado pelo Diário da República, 1.ª série, n.º 93, 13 de maio de 2010.
97. *Lista das situações de automedicação.* Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso.
98. Decreto-lei n.º 74/2010 de 21 de junho, do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, publicado no Diário da República, 1.ª série, n.º 118, de 21 de Junho de 2010.
99. Decreto-lei n.º 216/2008 de 11 de novembro, do Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas, publicado no Diário da República, 1.ª série, N.º 219, 11 de Novembro de 2008
100. Despacho n.º 25 822/2005 (2ª série), do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde, publicado no Diário da República, 2ª série, n.º 239, 15 de dezembro de 2005.
101. Decreto-lei n.º 217/2008 do Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas, publicado no Diário da República, 1.ª série, N.º 219, 11 de Novembro de 2008
102. Decreto-lei n.º 136/2003 de 28 de Junho, publicado no Diário da República, série 2, n.º 147, 28 de junho de 2003. Durante

103. Diretiva do Conselho de 3 de maio de 1989, publicado pelo Jornal das Comunidades Europeias, nº 186/27, de 30 de junho de 1989.
104. Wells, B.G., et al., *Pharmacotherapy Handbook*. 6 ed. 2007: MacGraw-Hill.
105. *Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*. National Cholesterol Education Program, 2001.
106. Cardiology, E.S.o., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary*. European Heart Journal, 2007.
107. Portaria n.º 364/2010 de 23 de junho, do Ministério da Economia, da Inovação e do Desenvolvimento da Saúde, publicado pelo Diário da República, 1.ª série, n.º 120, 23 de junho de 2010
108. *Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar*. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso.
109. *Aprova os regulamentos sobre áreas mínimas das farmácias de oficina e sobre os requisitos de funcionamento dos postos farmacêuticos móveis*. Deliberação n.º 2473/2007, de 28 de novembro, publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso.
110. *Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante*. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso.
111. *Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem*. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico Contencioso.
112. *Mantêm a participação em 50% os preparados officinais incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados participáveis*. Despacho n.º 4572/2005, de 14 de fevereiro, publicado pelo INFARMED, Gabinete Jurídico Contencioso.
113. Portaria n.º 3-B/2007 de 2 de janeiro, do Ministério da Saúde, publicado pelo Diário da República, 1ª série, nº 1, 2 de janeiro de 2007.

