

**Atividade antimicrobiana de uma
nanoemulsão inovadora contra estirpes com
relevância na *acne vulgaris*
Experiência Profissionalizante na Vertente de
Investigação e Farmácia Comunitária**

Adriana Gonçalves Valente

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(mestrado integrado)

Orientador: Professora Doutora Adriana Oliveira dos Santos
Coorientador: Dra. Ana Sofia Oliveira

outubro de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Adriana Gonçalves Valente, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41151 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 4 /10 /2023

Dedicatória

Aos meus avós.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Adriana Santos, por aceitar orientar esta etapa final do meu percurso académico, por toda a ajuda, disponibilidade e motivação. Fez-me acreditar que era possível.

À Dra. Ana Oliveira, minha coorientadora, pelos dias passados no laboratório, pela paciência, pela disponibilidade e pela simpatia.

Aos meus pais, a quem devo tudo o que sou hoje. Por todo o apoio, orgulho e colo. Por acreditarem sempre em mim mesmo quando nem eu acreditava. São o melhor exemplo que tenho na vida.

Ao resto da minha família por respeitaram as minhas ausências ao longo destes 5 anos e por acreditarem sempre em mim, em especial aos meus avós, que são o motivo de ter escolhido ser farmacêutica.

Ao meu Tiago, o meu companheiro de vida, por nunca ter largado a minha mão. O meu apoio incondicional de todas as horas, a minha maior inspiração e o meu porto seguro.

Às amigas que a praxe me deu, à Ana Madeira, à Joana Raquel, à Mariana Capelão e à Sofia Ramos, por terem tornado a Covilhã casa. Tornaram este percurso mais bonito.

Às minhas melhores amigas, à Beatriz e à Catarina, por todo o apoio e amizade, por estarem presentes em todas as etapas da minha vida. Que todos os cafés que ficaram por marcar sejam agora possíveis.

Aos meus afilhados, à Filomena, à Mariana e ao Renato, por serem das melhores pessoas que cruzaram o meu caminho e por me darem o privilégio de ser vossa madrinha.

A toda a equipa da Farmácia Nacional, por me ensinarem como é ser uma boa profissional, em especial à minha querida Luzita, que sempre fez de tudo para me dar a melhor experiência possível, por ser minha amiga e mentora, e à Dra. Carmo, por todo o carinho e cuidado e por me ter ensinado tanto.

Ao meu anjo da guarda, por tudo o que faz por mim.

E por fim, a todos os que marcaram, de alguma maneira, o meu caminho ao longo 5 anos.

Este trabalho de investigação foi realizado no Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS-UBI), na Universidade da Beira Interior e foi apoiado por fundos nacionais provenientes da base de financiamento (referência UIDB/00709/2020) e financiamento programático através do CICS-UBI (referência UIDP/00709/2020). Adriana Gonçalves Valente também beneficiou de uma bolsa através do Projeto MERCI (“Programa Verão com Ciência”) através da “Fundação para a Ciência e a Tecnologia”.



Resumo

O presente relatório foi redigido no âmbito da Unidade Curricular “Estágio”, que teve lugar no 2º semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Universidade da Beira Interior (UBI). Este relatório encontra-se dividido em dois capítulos.

O primeiro capítulo descreve a experiência de investigação laboratorial realizada no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), intitulada “Atividade antimicrobiana de uma nanoemulsão inovadora contra estirpes com relevância na *acne vulgaris*”. Este estudo foi conduzido para avaliar se uma nanoemulsão inovadora, previamente desenvolvida, tinha atividade contra estirpes envolvidas na patofisiologia da doença, nomeadamente *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. A atividade antimicrobiana de versões neutras e catiónicas da nanoemulsão inovadora contra essas três estirpes bacterianas foi testada pelo método de microdiluição em caldo, tendo sido avaliada uma gama de concentrações de 1 a 0,02% (v/v) das nanoemulsões originais, que eram compostas por 50% de fase aquosa. Três variações adicionais da formulação mais promissora, cada uma sem um dos ingredientes, foram também testadas para identificar qual o ingrediente responsável pela atividade antimicrobiana da nanoemulsão. As nanoemulsões neutras e catiónicas com polietilenoglicol 4000 a 4% (m/m) na fase externa foram mais eficazes que as preparadas em água, apresentando concentrações mínimas inibitórias de 0,25% e 0,12%, respetivamente. Em contrapartida, a formulação sem o Capryol® 90 (monocaprilato de propilenoglicol de tipo II) não apresentou atividade antimicrobiana, tendo sido este identificado como o ingrediente responsável pela atividade antimicrobiana da nanoemulsão inovadora. No entanto, esses testes ainda são preliminares e serão necessários estudos complementares para avaliar a verdadeira ação desta nanoemulsão em pele acneica.

O segundo capítulo contempla o estágio realizado na Farmácia Nacional em Alcains, de 6 de fevereiro a 23 de junho de 2023. Neste capítulo são abordadas as atividades desempenhadas durante estes cinco meses que vão desde a dispensa de medicamentos e produtos de saúde, ao aconselhamento farmacêutico, à receção e armazenamento das encomendas que chegavam diariamente, bem como ao arquivo de documentos importantes e preparação de medicamentos manipulados. Com este estágio, consegui consolidar e aprofundar na prática, os conhecimentos que adquiri na teórica. Desenvolvi

capacidades de comunicação e trabalho em equipa, além de me familiarizar com os procedimentos de *back office* realizados numa farmácia, sem eles a dispensa de medicamentos não seria possível. Foram meses enriquecedores para o meu percurso académico e pessoal.

Palavras-chave

Acne vulgaris; Atividade antimicrobiana; Bactéria; Farmácia Comunitária; Nanoemulsão;

Abstract

This report was prepared for the curricular unit “Internship” which took place in the 2nd semester of the 5th year of the Integrated Master's degree in Pharmaceutical Sciences (MICF) at the University of Beira Interior (UBI). The report is divided into two chapters, each addressing an experienced area.

The first chapter describes the laboratory research carried out at the Health Sciences Research Center of the University of Beira Interior (CICS-UBI), entitled “Antimicrobial activity of an innovative nanoemulsion against strains with relevance in *acne vulgaris*”. This study was conducted to evaluate whether a previously developed innovative nanoemulsion, had activity against strains involved in the disease pathophysiology, namely *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. The intrinsic antimicrobial activity of neutral and cationic versions of the innovative nanoemulsion against these three strains was tested by the broth microdilution method in a concentration that ranged from 1 to 0.02% (v/v) of the original nanoemulsions, which were composed of 50% aqueous phase. Three additional variations of the most promising formulation, each lacking one of the ingredients, were also tested to identify which ingredient was responsible for the antimicrobial activity on the nanoemulsion. The neutral and cationic nanoemulsions with polyethylene glycol 4000 at 4% (w/w) in the external phase were more effective than those prepared in water, showing visual minimal inhibitory concentrations of 0.25% and 0.12%, respectively. In contrast, the formulation lacking Capryol® 90 (type II propylene glycol monocaprylate) did not present antimicrobial activity against the tested strains and was, therefore, identified as the ingredient responsible for the antimicrobial activity of the innovative nanoemulsion. However, these are still preliminary results and complementary studies will be necessary to evaluate the true action of this nanoemulsion on acneic skin.

The second chapter covers the internship carried out at Farmácia Nacional in Alcains, from February 6 to June 23, 2023. The activities carried out during these five months ranged from dispensing medicines and health products to pharmaceutical counseling, reception and storage of orders that arrived daily, as well as filing of important documents and preparation of manipulated medicines. I was able to consolidate and deepen in practice the knowledge I acquired in theory. I developed communication and teamwork skills, in addition to becoming familiar with the back-office procedures carried

out in a pharmacy, without them the dispensing of medicines would not be possible. These were enriching months for my academic and personal journey.

Keywords

Acne vulgaris; Antimicrobial activity; Bacteria; Community pharmacy; Nanoemulsion.

Índice

Lista de Figuras.....	xvii
Lista de Tabelas	xix
Lista de Acrónimos	xxi
Capítulo 1	1
Atividade antimicrobiana de uma nanoemulsão inovadora contra estirpes com relevância na <i>acne vulgaris</i>	1
1. Introdução	1
1.1. Fisiopatologia da <i>acne vulgaris</i>	2
1.1.1. Manifestações clínicas e classificação.....	3
1.2. Tratamentos convencionais.....	4
1.2.1. Tratamentos sistêmicos	4
1.2.2. Tratamentos tópicos.....	5
1.2.3. Alternativas aos tratamentos convencionais	5
1.3. Nanoemulsões	6
1.3.1. Métodos de preparação de nanoemulsões.....	7
1.3.1.1. Métodos de elevada energia	7
1.3.1.2. Métodos de baixa energia	9
1.3.2. Administração tópica de nanoemulsões	10
2. Objetivos.....	11
3. Materiais e Métodos	11
3.1. Matérias-primas	11
3.2. Preparação das nanoemulsões.....	11
3.3. Preparação dos meios de cultura	12
3.4. Avaliação do crescimento microbiano	13
3.4.1. Diluição e filtração das nanoemulsões a 2%.....	13
3.4.2. Preparação do inóculo	13
3.4.3. Preparação da microplaca	14
3.4.4. Avaliação da CMI visual e da CML	16
4. Resultados	17
5. Discussão	21
6. Conclusão e perspectivas futuras	24
Capítulo 2.....	26
Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	26

1.	Introdução	26
2.	Caracterização da Farmácia Nacional	26
2.1.	Localização e horário de funcionamento.....	26
2.2.	Farmácias Holon.....	27
2.3.	Instalações	28
2.3.1.	Espaço Exterior.....	28
2.3.2.	Espaço Interior	29
2.3.2.1.	Área de atendimento	29
2.3.2.2.	Gabinete de atendimento.....	30
2.3.2.3.	Área de receção de encomendas	30
2.3.2.4.	Áreas de Armazenamento	30
2.3.2.5.	Laboratório.....	31
2.3.2.6.	Instalações Sanitárias	31
2.3.2.7.	Outros.....	31
2.4.	Quadro pessoal e respetivas funções.....	32
2.5.	Sistema Informático	33
2.6.	População.....	33
3.	Informação e documentação científica	34
4.	Aprovisionamento e armazenamento de encomendas	35
4.1.	Seleção dos fornecedores e realização de encomendas.....	35
4.2.	Receção de encomendas e armazenamento	36
4.3.	Devoluções	37
4.4.	Controlos de prazos de validade	38
4.5.	Controlo da temperatura e humidade	38
5.	Dispensa de medicamentos	38
5.1.	Medicamentos sujeitos a receita médica.....	39
5.1.1.	Validação de receitas médicas	40
5.1.2.	Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes.....	41
5.1.2.1.	Gestão de psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas	42
5.1.3.	Regimes de comparticipação	42
5.2.	Dispensa de proximidade de medicamentos hospitalares	43
5.3.	Medicamentos não sujeitos a receita médica e automedicação	43
5.4.	Medicamentos esgotados.....	44
5.5.	Isenção do IVA.....	45
5.7.	Venda suspensa	45
6.	Preparação de medicamentos	45

6.1.	Preparação de medicamentos manipulados.....	45
6.1.1.	Preço de venda ao público e participação	46
6.1.2.	Manipulados preparados	47
6.2.	Preparações extemporâneas	47
7.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	48
7.1.	Medicamentos de uso veterinário	48
7.2.	Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene	49
7.3.	Dispositivos médicos	49
7.4.	Produtos dietéticos de alimentação especial e infantil.....	50
7.5.	Fitoterapia	51
7.6.	Suplementos alimentares	51
8.	Farmacovigilância.....	51
9.	Outros serviços de saúde prestados na Farmácia Nacional	52
9.1.	Medição do colesterol e glicémia.....	52
9.2.	Determinação de parâmetros antropométricos e de pressão arterial	52
9.3.	Administração de vacinas e injetáveis	53
9.4.	VALORMED – Medicamentos fora de uso.....	53
9.5.	Outros serviços	54
10.	Cartão Saúde.....	54
11.	Conferência do receituário e Faturação.....	54
12.	Formação contínua	54
13.	Análise SWOT	56
13.1.	Pontos Fortes	56
13.2.	Pontos Fracos.....	56
13.3.	Oportunidades	57
13.4.	Ameaças	57
14.	Conclusão.....	57
	Bibliografia	59
	Anexos.....	66
	Anexo I: Póster e Certificado de Participação no XVIII International CICS-UBI Symposium.....	66
	Anexo II: Resultados dos testes da CML	68
	Anexo III: Artigo sobre a Farmácia Nacional na Revista H.....	69
	Anexo IV: Folha de Identificação, Dispensa de Proximidade.....	70
	Anexo V: Lista de CNP com isenção de IVA da Alter/Nutribén	71

Anexo VI: Cálculo do PVP da Solução Oral de Trimetoprim a 1% (m/V).....	72
Anexo VII: Certificados de Participação em Formações presenciais e online durante o período de estágio	73

Lista de Figuras

Figura 1 – Manifestações clínicas de <i>acne vulgaris</i>.	3
Figura 2 - Esquema dos diferentes tipos de emulsões consoante a natureza das fases. I – emulsão água-em-óleo (A/O); II – emulsão óleo-em-água (O/A); III – emulsão óleo-em-água-em-óleo (O/A/O); IV - emulsão de água-em-óleo-em-água (A/O/A).....	7
Figura 3 - Representação esquemática da preparação de nanoemulsões através de métodos de elevada energia. (Adaptado de Rai et al. 2018 e Singh et al. 2017)[15, 19]. a) – Homogeneização de Alta Pressão; b) – Microfluidificação; c) - Técnica de ultrassonografia;	8
Figura 4 - Representação esquemática da preparação de nanoemulsões através de métodos de baixa energia. a) – Inversão de fases pela composição; b) – Temperatura de inversão de fases. (A – água; A/O – água-em-óleo; O/A – óleo-em-água).	9
Figura 5 - Preparação das microplacas. SA, SE, CA – estirpes bacterianas; T – controlo de turvação; M – controlo negativo; C – controlo positivo.....	15
Figura 6 - Avaliação visual da CIM. Exemplo de uma CMI onde é possível observar turvação na linha 0,12 correspondente a crescimento bacteriano, pois quando comparada com a controlo de turvação, na mesma linha, esta está ausente. Contrariamente, na linha 1 a turvação corresponde à turvação causada pela formulação, pois também é visível nas linhas T correspondentes.....	16
Figura 7 - Observação da concentração mínima letal (CML). Exemplo de uma placa de avaliação da CML. Apesar da concentração mínima inibitória neste caso ter sido 0,25%, a nanoemulsão foi letal apenas nas concentrações de 1% e 0,5%, sendo, neste caso 0,5% a CML.....	17
Figura 8 - Crescimento bacteriano em função da concentração de formulação. Os dados correspondem à média \pm desvio padrão de pelo menos dois ensaios independentes.....	18
Figura 9 - Microplaca relativa ao ensaio com <i>C. acnes</i> após incubação para a formulação 1Ca. É possível verificar a presença de turvação na primeira concentração testada (Linha A).	19
Figura 10 - Produtos Holon.	27
Figura 11 - Posologia Clonazepam 2mg. Uso Off Label.	40
Figura 12 - Inalador VAPORMED e Tilray Flor Seca THC18.	42
Figura 13 - Classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) do Toceliv 2mg/ml Xarope.	44

Figura 14 - Embalagem da suspensão oral de rivaroxabano (Xarelto®).....	48
Figura 15 - Mais Saúde A Partir dos 60 Anos. Atividade promovida pela Farmácia Nacional.....	55

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Composição das formulações.....	12
Tabela 2 - Resultados de CMI e CML, representados em % (v/v). CMI - Concentração Mínima Inibitória; CML - Concentração Mínima Letal.	18
Tabela 3- Vantagens e Desvantagens do Novo Módulo de Atendimento Sifarma fase ao Sifarma2000.	37
Tabela 4 - Valores de Referência do Colesterol Total, LDL, HLD e Triglicerídeos [78]. LDL - lipoproteína de baixa densidade; HDL - lipoproteína de alta densidade.	52
Tabela 5 - Valores de Referência do IMC [79].	52
Tabela 6 - Valores de Referência da Pressão Arterial [80].	52

Lista de Acrónimos

ANF	Associação Nacional das Farmácias
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BHI	Brain Heart Infusion
DT	Diretora Técnica
C90	Capryol 90
CA	<i>Cutibacterium acnes</i>
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CEDIME	Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde
CHUC	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
CHUCL	Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central
CICS-UBI	Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
CMI	Concentração Mínima Inibitória
CML	Concentração Mínima Letal
CNP	Código Nacional do Produto
DGS	Direção-Geral da Saúde
FGP	Formulário Galénico Português
FN	Farmácia Nacional
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
I948	Imwitor ® 948
IBP	Inibidores da Bomba de Protões
IMC	Índice de Massa Corporal
INE	Instituto Nacional de Estatística
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P
K40	Kolliphor ® RH 40
LC	Lípido Catiónico
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LMDT	Linha de Prescrição de Produtos Dietéticos
MDT	Prescrição de Produtos Dietéticos
MHB	Meio <i>Mueller-Hinton</i>
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
OE	Óleo Essencial
PEG	Polietilenoglicol 4000
PRRSV	Vírus da Síndrome Reprodutiva e Respiratória dos Suínos
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
SE	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
SIGREM	Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos
SNS	Serviço Nacional de Saúde

TSA	Tryptic Soy Agar
UBI	Universidade da Beira Interior
UFC	Unidades Formadoras de Colónias
UV	Ultravioleta
VT	Volume Total

Capítulo 1

Atividade antimicrobiana de uma nanoemulsão inovadora contra estirpes com relevância na *acne vulgaris*

1. Introdução

A pele, o maior órgão do corpo humano, é um ecossistema complexo e dinâmico. Esta encontra-se dividida em três camadas principais, nomeadamente a epiderme, camada mais superficial, a derme e a hipoderme, camada mais interna.

A epiderme encontra-se também ela dividida por camadas, aqui chamadas de estratos. O estrato córneo, o mais superficial, é a primeira barreira física que impede a entrada de substâncias químicas ou de microrganismos patogénicos, a evaporação de fluidos e a perda de calor corporal. Outra barreira importante, contra patógenos externos, é a microbiota da pele. Para que haja esta proteção, a pele e os microrganismos devem estar em equilíbrio [1]. Quando esta relação entra em desequilíbrio dá-se a ocorrência de doenças inflamatórias como a psoríase, a dermatite atópica e a *acne vulgaris* [2].

A *acne vulgaris* é uma doença crónica com origem nos folículos pilosebáceos, que afeta cerca de 85% da população em qualquer momento da sua vida, sendo mais prevalente na adolescência [3–5]. Dada a idade dos jovens afetados, a doença apresenta um importante impacto psicológico que, de um modo geral, é transitório, mas deve ser acompanhado, pois existe o risco de se tornar grave. Esta doença faz-se acompanhar de diminuição da autoestima, o que pode conduzir ao afastamento social ou à depressão [4, 5]. Existem várias opções terapêuticas e/ou complementares, disponíveis no mercado, para tratamento da *acne vulgaris*. Contudo, a presença de efeitos secundários associados a alguns destes tratamentos, impulsiona a procura ativa de novas opções terapêuticas que sejam seguras e eficazes.

Previamente, o grupo de investigação criou uma nanoemulsão com diversas vantagens, desde o simples método de preparação ao facto de não conter solvestes orgânicos e ser bastante homogênea [6]. Além disto, tem a particularidade de, apesar de não ter ação antibacteriana conhecida, não apresentar contaminação quando armazenada há algum tempo. O objetivo deste trabalho foi descobrir se esta particularidade se devia ao facto

de a própria formulação ser dotada de atividade antibacteriana, e se esta poderia ter utilidade em particular contra estirpes bacterianas envolvidas diretamente na *acne vulgaris*.

Na restante introdução, é descrita a patofisiologia da *acne vulgaris*, assim como as manifestações clínicas, a classificação e os tratamentos convencionais da mesma. São ainda descritas as nanoemulsões, os seus métodos de preparação e a sua importância na administração por via tópica.

1.1. Fisiopatologia da *acne vulgaris*

A *acne vulgaris* é uma doença inflamatória do folículo pilossebáceo que se caracteriza pela sua natureza multifatorial. Nela estão envolvidos quatro processos inter-relacionados, nomeadamente: aumento da produção de sebo, descamação anormal do epitélio folicular, colonização folicular pela bactéria *Cutibacterium acnes* e inflamação [3].

A bactéria *C. acnes*, Gram-positiva, aerotolerante e não formadora de esporos, compõe a microbiota comensal da pele [7], protegendo a pele de agentes patogénicos externos, prevenindo assim desequilíbrios na microbiota. Contudo, esta bactéria está também envolvida na fisiopatologia da doença, sobretudo quando estão presentes as condições ideais ao seu desenvolvimento, levando assim a um crescimento desta bactéria e a um desequilíbrio na microbiota comensal.

O aumento de sebo é uma das principais causas da formação de acne, uma vez que os componentes presentes no sebo e o bloqueio do folículo fornecem um ambiente anaeróbico rico em lipídios que é ideal ao crescimento de *C. acnes* [6–8]. Esta alta disponibilidade de sebo aumenta o número de bactérias metabolicamente ativas, o que contribui para a inflamação, e que pode explicar a maior prevalência de acne na adolescência, período em que há um aumento da produção de sebo, conseqüente de alterações hormonais [7]. O aumento dos níveis de androgénios, uma alteração típica da adolescência, é considerado o principal desencadeador da doença. A redução dos androgénios em di-hidrotestosterona, pela enzima 5 α -redutase tipo I, nas glândulas sebáceas, estimula a lipogénese e a proliferação e diferenciação dos sebócitos [10].

A bactéria *C. acnes* produz ácido acético e ácido propanoico, que resultam do metabolismo dos triglicéridos do sebo em ácidos gordos, que provocam irritação da parede folicular e da derme circundante [8]. O *C. acnes* produz também inflamação

através da libertação de produtos do metabolismo enzimático extracelular de proteases, lipases e hialuronidasas [8].

Para além de *C. acnes*, existem também outras bactérias, relevantes para o desenvolvimento da doença. O *Staphylococcus epidermidis*, bactéria Gram-positiva comensal da pele, juntamente com o *C. acnes* tem um papel fundamental na manutenção da microbiota cutânea. No entanto, tal como *C. acnes*, tem a capacidade de se adaptar às mudanças na microbiota da pele e tornando-se oportunista [1]. O *S. epidermidis* é capaz de formar um biofilme, secretando exopolissacarídeos de adesão intercelular, que favorecem o ambiente anaeróbico para que a *C. acnes* se desenvolva [11].

Outra bactéria que está também envolvida é o *Staphylococcus aureus*, bactéria Gram-positiva. Esta bactéria tem a capacidade de invadir a pele e produzir enzimas extracelulares (lipases, proteases, hialuronidasas e collagenases), que causam lesões nos tecidos e levam o agente patogénico a camadas mais profundas [8].

1.1.1. Manifestações clínicas e classificação

As manifestações clínicas da *acne vulgaris* dividem-se em não inflamatórias, na forma de comedões; e inflamatórias, as pápulas, pústulas, nódulos e quistos.

Os comedões (Figura 1) podem ser subdividido em abertos, que são folículos entupidos com aberturas, expondo o seu conteúdo ao ar, ou fechados, folículos obstruídos sem abertura [12].

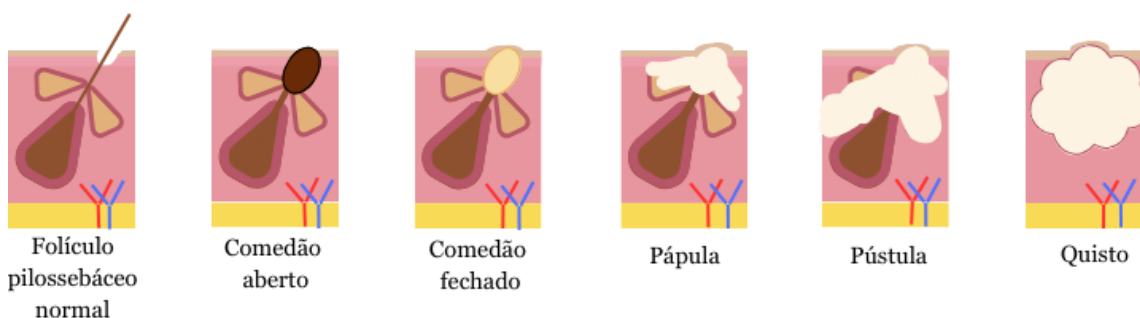


Figura 1 – Manifestações clínicas de *acne vulgaris*.

Quando as lesões apresentam elevação na pele e menos de 1 centímetro de diâmetro são chamadas pápulas. As pústulas são semelhantes às pápulas, mas encontram-se preenchidas por pus. Em casos mais graves os pacientes podem apresentar nódulos e quistos. É comum encontrar outros sintomas como cicatrizes, vermelhidão e hiperpigmentação [12].

A *acne vulgaris* pode ser classificada não só de acordo com as lesões, mas também pela gravidade e extensão das mesmas. Normalmente é dividida em ligeira, moderada ou grave [11, 12].

1.2. Tratamentos convencionais

O sucesso das terapêuticas farmacológicas depende principalmente da via de administração do medicamento, da fisiologia do órgão e do metabolismo. A via parental apresenta flutuações no nível plasmático do medicamento, tanto a baixo como acima, requer dosagem frequente e é acompanhada de dor no local da injeção, tornando-se, por vezes, a administração do fármaco por esta via desconfortável. A via oral é a via de administração mais comum, porém pode estar associada a possíveis interações medicamentosas e alimentares, os fármacos estão suscetíveis à degradação em ambiente gástrico e a metabolismo de primeira passagem. Paralelamente, a natureza versátil da pele torna-a um local útil para a administração de medicamentos. A via tópica tem sido utilizada preferencialmente para o tratamento de diversas doenças de pele, e tem a vantagem de proporcionar uma administração indolor [15].

Sendo a *acne vulgaris* uma doença inflamatória multifatorial, existem várias opções terapêuticas disponíveis no mercado. Alguns agentes tópicos incluem peróxido de benzoílo, ácido salicílico e azeláico e retinóides. Existem ainda tratamentos com laser [5, 16] e as alternativas sistêmicas são, maioritariamente, antibióticos.

1.2.1. Tratamentos sistêmicos

Os antibióticos orais são indicados para a acne moderada a grave e para pacientes nos quais as combinações tópicas falharam ou não foram toleradas. Os antibióticos mais utilizados são as tetraciclina (doxiciclina e minociclina) e os macrólidos. Estes são tomados durante um longo período, normalmente de 3 a 6 meses. No entanto, com o aumento da resistência a antibióticos, o seu uso torna-se contraproducente, sendo preciso também considerar o impacto deste uso prolongado na microbiota intestinal [5].

A isotretinoína, ácido 13-cis retinóico, é um retinóide e um derivado da vitamina A [17], e é o único medicamento que atua sobre os quatro fatores patológicos da acne, tornando-se o tratamento mais eficaz disponível. Este medicamento é utilizado há mais de 35 anos, como a última opção terapêutica para acne muito grave, devido aos seus muitos efeitos adversos que incluem fotossensibilidade da pele, prurido, irritação ocular, descamação da pele e dores musculares e articulares, além de ser teratogénica, o que impossibilita a

sua utilização de uma forma segura por mulheres em idade fértil com intenção de engravidar ou por grávidas [5, 9, 17].

1.2.2. Tratamentos tópicos

As principais opções tópicas, que têm por base um efeito direto contra as bactérias envolvidas na doença, são os antibióticos tópicos, que atuam como agentes antimicrobianos contra o *C. acnes*, apresentando também ação anti-inflamatória. A clindamicina e a eritromicina são exemplos de antibioterapia tópica, e vários estudos têm demonstrado que estas são mais eficazes quando combinadas com o peróxido de benzoílo, um agente comedolítico e antibacteriano que tem como alvo o *C. acnes* através da liberação de radicais livres de oxigênio; ou quando combinado com retinóides tópicos [5, 15, 17]. Em monoterapia, estes antibióticos apresentam maior risco de desenvolver resistências [15, 17].

Os retinóides tópicos (adaptaleno e tretinoína) são recomendados em monoterapia para acne não inflamatório, e em combinação com antibióticos no acne inflamatório [9, 17].

O ácido azelaico, assim como o peróxido de benzoílo, possui propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e comedolíticas [10].

1.2.3. Alternativas aos tratamentos convencionais

Tem havido um interesse crescente no uso de plantas medicinais como terapia alternativa ou adjuvante no tratamento da *acne vulgaris*, com o objetivo de reduzir o aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos disponíveis e atenuar os potenciais efeitos adversos dos tratamentos convencionais. O *Tea Tree Oil* é um óleo essencial (OE) extraído da planta nativa da Austrália, *Melaleuca alternifolia*, e mostrou ser tão eficaz quanto o peróxido de benzoílo na redução de lesões inflamatórias. No entanto, o peróxido de benzoílo tem um início de ação mais rápido. O *Tea Tree Oil* apresenta-se como alternativa no tratamento de acne leve a moderada, atuando simultaneamente como anti-inflamatório e antibacteriano, assim como na acne resistente à terapia convencional, tendo como vantagens não ser teratogênico e ter reduzidos efeitos adversos [10]. Outros óleos essenciais, como o óleo essencial de tomilho-limão (e respetivo hidrolato) apresentaram também propriedades anti-acne *in vitro*, como a capacidade de destruir biofilmes de *C. acnes*, estruturas que conferem proteção às bactérias contra agentes externos e aumentam a sua virulência [19].

Outras plantas têm sido também largamente testadas como, *Camellia sinensis*, *Berberis vulgaris*, *Garcinia mangostana* e *Aloe vera*. O chá verde com origem nas folhas da *Camellia sinensis*, além de demonstrar atividade antibacteriana e anti-inflamatória, reduz a produção de sebo através da inibição da enzima 5 α -redutase. O chá verde atua assim em três dos quatro mecanismos patológicos envolvidos na *acne vulgaris* e está indicado como terapêutica alternativa na acne leve a moderada. O extrato aquoso da fruta da *Berberis vulgaris* assim como o fruto da árvore *Garcinia mangostana* têm se mostrado promissores devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas. O *Aloe vera* é já bastante conhecido pelos seus benefícios na saúde, o seu gel (conteúdo das folhas) possui propriedades adstringentes, antibacterianas, anti-inflamatórias, antioxidantes e cicatrizantes, tendo mostrado resultados promissores no âmbito da *acne vulgaris* [10].

Terapêuticas menos populares como tratamento com luz azul e fototerapia ultravioleta (UV) convencional são também eficazes, principalmente na acne moderada a grave. Estes alteram a microbiota da pele e reduzem a densidade de *C. acnes* nas lesões. No entanto, ainda não há evidências científicas suficientes que suportem o uso rotineiro destes métodos [5, 17].

1.3. Nanoemulsões

As emulsões são sistemas líquidos heterogêneos, compostas por dois líquidos imiscíveis. Estes líquidos são, normalmente, um líquido aquoso e um óleo, que estão dispersos um no outro, na presença de um tensioativo. As emulsões são classificadas tendo em conta o tamanho médio das gotículas, quando estas se encontram em escala nanométrica (entre os 20 e os 400 nanómetros), estamos na presença de uma nanoemulsão. Podem ser obtidos vários tipos de nanoemulsões, óleo-em-água (O/A), quando o óleo está disperso na fase aquosa, água-em-óleo (A/O), quando a fase aquosa está dispersa no óleo, ou múltiplas onde gotas de óleo são incluídas numa gota de água, que se encontra dispersa em óleo, designando-se de água-em-óleo-em-água (O/A/O), ou o contrário estando gotas de água incluídas numa gota de óleo, que se encontra dispersa em água (A/O/A) [14, 18, 19].

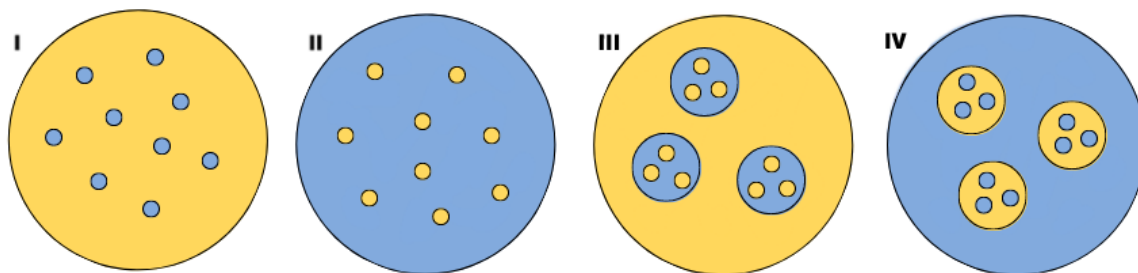


Figura 2 - Esquema dos diferentes tipos de emulsões consoante a natureza das fases. I – emulsão água-em-óleo (A/O); II – emulsão óleo-em-água (O/A); III – emulsão óleo-em-água-em-óleo (O/A/O); IV - emulsão de água-em-óleo-em-água (A/O/A).

As nanoemulsões apresentam diversas vantagens quando comparadas com emulsões convencionais como, aumento da área de superfície, capacidade de melhorar a solubilidade dos fármacos, tanto hidrofílicos como hidrofóbicos, e aumento da biodisponibilidade dos mesmos. Devido a estas vantagens as nanoemulsões tem sido cada vez mais usadas não só na indústria farmacêutica, como, na perfumaria, em cosméticos e na indústria alimentar [15].

1.3.1. Métodos de preparação de nanoemulsões

Os métodos de preparação de nanoemulsões são geralmente divididos em métodos de baixa ou elevada energia. Enquanto os métodos de alta energia envolvem o uso de dispositivos para “partir” as partículas em tamanhos menores, os métodos de baixa energia redirecionam as propriedades físico-químicas intrínsecas de tensoativos e excipientes na formulação, levando à formação de gotículas de emulsão na faixa nanométrica [15, 19, 21].

1.3.1.1. Métodos de elevada energia

A Homogeneização de Alta Pressão consiste em forçar uma macroemulsão a passar por um orifício estreito a alta pressão, onde são criadas várias forças capazes de formar nanoemulsões com tamanhos de gotículas muito pequenos. O tamanho das gotículas depende da composição da amostra, do tipo de homogeneizador e das condições de operação do homogeneizador como intensidade de energia, tempo e temperatura. Aumentando a intensidade da homogeneização vamos obter gotículas cada vez mais pequenas. Este método é amplamente utilizado para formar nanoemulsões de ingredientes alimentícios, farmacêuticos e biotecnológicos. Na figura 3, a). está esquematizado um homogeneizador que é composto por uma parte fixa e uma rotativa que se encontra em rápido movimento [19, 22].

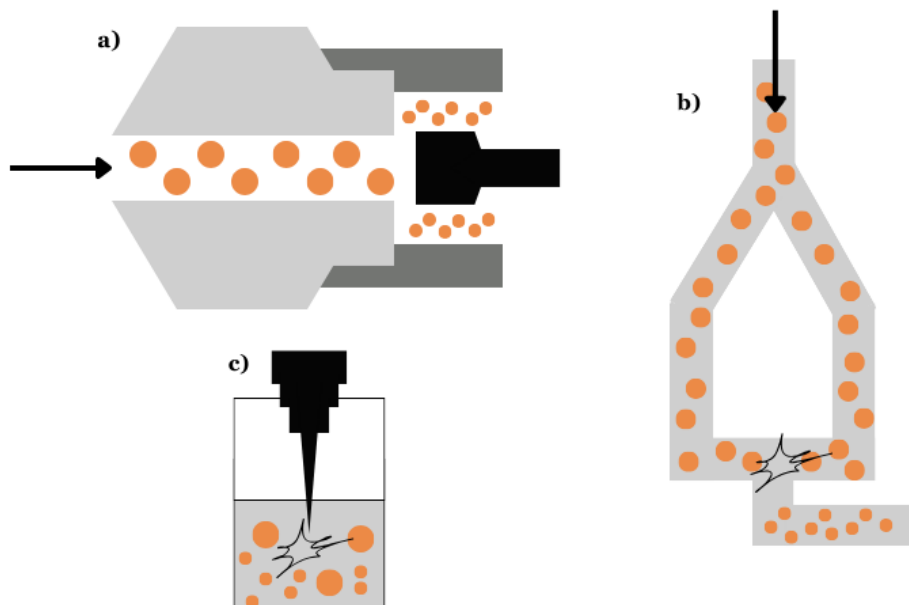


Figura 3 - Representação esquemática da preparação de nanoemulsões através de métodos de elevada energia. (Adaptado de Rai *et al.* 2018 e Singh *et al.* 2017)[15, 19]. a) – Homogeneização de Alta Pressão; b) – Microfluidificação; c) - Técnica de ultrassonografia;

Na Microfluidificação os fluidos são forçados a passar através de microcanais a alta pressão. O primeiro passo consiste em misturar a fase oleosa e a fase aquosa formando um macroemulsão, esta é depois guiada através dos microcanais em direção à câmara de interação. Na câmara de interação duas correntes de macroemulsões chocam a alta velocidade, o que resulta em nanoemulsões com tamanhos de gotícula muito pequenos, como é possível ver no esquema da figura 3, b). As macroemulsões circulam repetidamente pelo microfluidificador até que o tamanho desejado seja obtido. Este método produz tamanhos de partículas de nanoemulsão mais estreitas e menores que o método de homogeneização de alta pressão. A microfluidificação tem sido largamente usada para produzir nanoemulsões de ingredientes alimentícios [19, 22].

Existem ainda métodos de ultrassonicação que dependem de ondas sonoras de alta frequência (20 kHz e superiores). Estas ondas produzem bolhas de cavitação que crescem até colapsar libertando energia suficiente para formar nanoemulsões com tamanhos de gotícula pequenos. Este fenómeno de cavitação é causado pelas flutuações de pressão da onda acústica. A ultrassonicação tem sido amplamente utilizada para a produção de nanoemulsões de medicamentos e ingredientes alimentícios. Em comparação com outros métodos de elevada energia apresenta maior estabilidade e menor tamanho de gotícula. Além disso requer menor gasto de energia que os métodos descritos anteriormente [15, 19, 22].

Na emulsificação de pré-mistura por membrana (*membrane pre-emulsification*), uma macroemulsão é forçada a passar através de uma membrana porosa, originando gotículas menores. Este processo de extrusão pode ser realizado em vários ciclos, até que se obtenha o tamanho de gotícula pretendido. O tamanho das gotículas é influenciado por todas as propriedades da membrana, pela espessura, pela sua composição química, pelo material que a compõe e pelo tamanho dos poros, sendo este último o principal. Este método apresenta várias vantagens como a possibilidade de ajustar o tamanho das gotículas resultante, o facto de requerer baixa pressão e apesar de ser um método de elevada energia necessita de pouca comparada a outros métodos [24].

1.3.1.2. Métodos de baixa energia

No método de Inversão de Fases pela Composição (Figura 4, a.), também chamado de método de inversão de fase de emulsão, a formação de nanoemulsões dá-se a temperatura ambiente, que se mantém sempre constante. Consiste na mistura de um tensioativo com um óleo ou com a fase aquosa, e em seguida, adiciona-se gota a gota a fase aquosa à mistura óleo-tensioativo, ou o óleo à mistura fase aquosa-tensioativo, levando a uma alteração na proporção das fases, ocorrendo uma inversão de fases e a formação de gotículas nanométricas [21, 22].

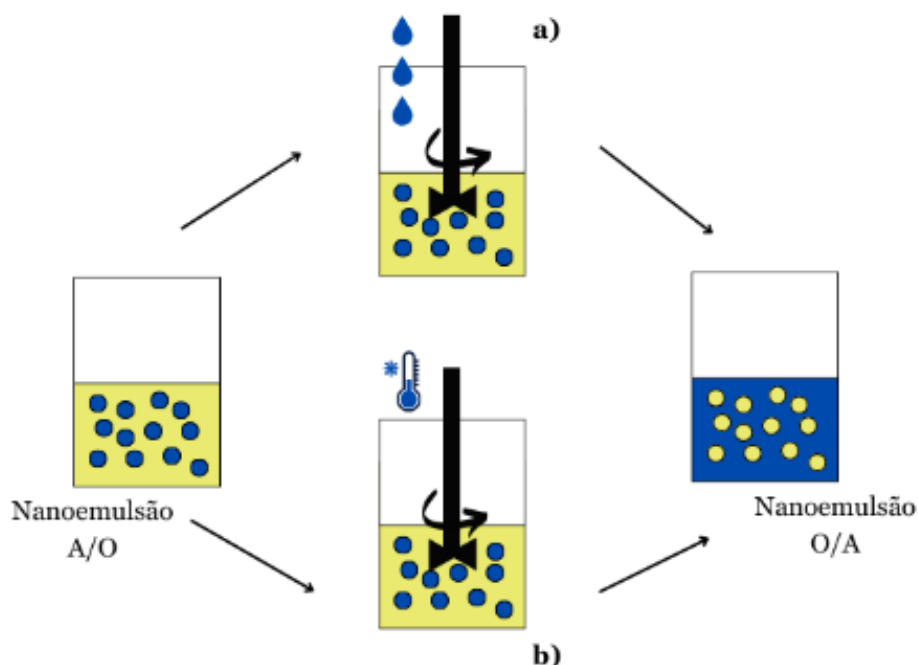


Figura 4 - Representação esquemática da preparação de nanoemulsões através de métodos de baixa energia. a) – Inversão de fases pela composição; b) – Temperatura de inversão de fases. (A – água; A/O – água-em-óleo; O/A – óleo-em-água).

O método de Temperatura de Inversão de Fases (Figura 4, b.) forma nanoemulsões através das mudanças na solubilidade aquoso/óleo de tensioativos em resposta a flutuação de temperatura. Inicialmente, faz-se a mistura da fase aquosa, do óleo e do tensioativo a temperatura ambiente. Esta mistura é aquecida até à temperatura de inversão de fase e em seguida é arrefecida rapidamente para que se forme uma nanoemulsão O/A [19, 21, 22]. Este método, em comparação com o método de inversão de fases pela composição, origina gotículas de diâmetro menor e o índice de polidispersão é também menor, o que significa que a eficiência da emulsificação é superior [22].

1.3.2. Administração tópica de nanoemulsões

A administração de nanoemulsões por via tópica pode ser independente da hidrofiliabilidade ou lipofiliabilidade dos fármacos, mas é dependente do seu tamanho molecular. Em comparação com a administração oral ou parenteral de medicamentos, a via tópica ajuda a reduzir a frequência de administração e a manter o nível plasmático constante por um longo período e evita o metabolismo de primeira passagem [15]. Em comparação com a administração tópica de emulsões, as nanoemulsões tem como vantagem o facto de efetivamente diminuírem os efeitos adversos cutâneos, como por exemplo o eritema, prurido e ardor, causados por grande parte dos ativos estudados [25].

Existe uma variedade de nanoemulsões testadas para aplicação dermatológica com propriedades antioxidantes e antimicrobianas. Tornaram-se, por isso, importantes no tratamento de afeções cutâneas como a psoríase e a *acne vulgaris* [15]. Os OE tem sido formulados em nanoemulsões devido à sua baixa solubilidade, como por exemplo o OE de orégãos. Esta nanoemulsão exibiu efeitos antimicrobianos e cicatrizantes com menos efeitos adversos que os antibióticos de referência contra a *acne vulgaris* [26].

Algumas substâncias ativas já comercializadas para o tratamento da *acne vulgaris*, como a clindamicina, antibiótico tópico, e o adapaleno, retinóide tópico, foram recentemente desenvolvidas na forma de nanoemulsões. Quando comparados com as formas farmacêuticas convencionais, as nanoemulsões foram mais eficazes a reduzir tanto as lesões não inflamatórias como as inflamatórias, além de a incidência de irritação cutânea ser menos frequente e de menor intensidade. Concluiu-se que a preparação destes compostos em nanoemulsões originou uma melhor resposta terapêutica com um melhor perfil de segurança que as formulações convencionais (gel) [27].

2. Objetivos

O objetivo principal deste trabalho experimental foi avaliar se uma nanoemulsão inovadora previamente desenvolvida pela equipa de investigação, composta apenas por excipientes, apresentava atividade antimicrobiana contra estirpes envolvidas na *acne vulgaris*.

Secundariamente, pretendeu-se perceber qual era o ingrediente da formulação que lhe conferia atividade contra estas bactérias.

3. Materiais e Métodos

3.1. Matérias-primas

Para preparação das nanoemulsões foram necessárias diversas matérias-primas. A água ultrapura foi obtida através do sistema de purificação Milli-Q®, da Merck Millipore (Darmstadt, Alemanha). O polietilenoglicol 4000 (PEG) utilizado foi adquirido à Acofarma® (Barcelona, Espanha).

O agente tensioativo hidrofílico Kolliphor® RH 40 (hidroxiestearato de macroglicérol) foi cedido pela BASF (Ludwigshafen, Alemanha). Quanto aos excipientes hidrofóbicos, o Capryol™ 90 (monocaprilato de propilenoglicol tipo II) e o Imwitor® 948 (monoleato de glicerilo) foram gentilmente cedidos pela Gattefossé SAS® (Saint-Priest, França) e pela IOI Oleo GmbH (Witten, Alemanha), respetivamente.

Relativamente ao lípido catiónico, o cloreto cetalcónio, este foi adquirido à Acros Organics B.V.B.A (Geel, Bélgica).

3.2. Preparação das nanoemulsões

A preparação das nanoemulsões iniciou-se sempre pela preparação dos pré-concentrados, constituídos por um agente tensioativo hidrofílico e uma combinação de excipientes hidrofóbicos consoante a formulação, dois neutros e um catiónico (Tabela 1). Os vários constituintes foram pesados por ordem decrescente de viscosidade, e em seguida, agitados no agitador magnético com auxílio de barras magnéticas até a solução ficar homogénea.

Tabela 1 - Composição das formulações.

Nome da formulação	Pré-concentrado				Fase externa	
	K40 (%)	I948 (%)	C90 (%)	LC (%)	Nome	%
1Ca	8,33	16,67	24,75	0,25	Água	50
4C	16,67	33,33	0	0		
2NeP	8,33	16,67	25	0	PEG 4%	50
3CaP	8,33	16,67	24,75	0,25		

K40 – Kolliphor® RH40; I948 – Imwitor® 948; C90 – Capryol™ 90; LC – Lípido Catiônico; PEG – polietilenoglicol 4000.

Como fase externa, para duas das nanoemulsões foi utilizada água ultrapura e para as outras duas uma solução aquosa de PEG a 4%.

As nanoemulsões foram preparadas pesando o pré-concentrado seguido de uma fração (1/4) da fase externa agitando-se manualmente até se formar uma nanoemulsão A/O. Para que ocorresse a inversão da nanoemulsão para O/A adicionou-se a restante fase externa completando a massa final da nanoemulsão.

3.3. Preparação dos meios de cultura

Foram necessários três meios de cultura, dois para *S. aureus* e *S. epidermidis*, o caldo *Mueller-Hinton* (MHB) (VWR Chemicals, EUA) e o meio sólido *Tryptic Soy Agar* (TSA) (Biolife, Itália), e um para *C. acnes*, o meio *Brain Heart Infusion* (BHI) (VWR Chemicals, EUA) suplementado com glucose a 5% (v/v), utilizado na sua forma em caldo e agar, através da adição de 15 g/L de agar bacteriológico (Grisp Research Solutions, Portugal). A preparação do meio MHB e do meio TSA consistiu em misturar água ultrapura com o pó, conforme indicado no rótulo. Em seguida, realizou-se agitação manual até as soluções ficarem homogêneas. Ambos seguiram para esterilização por autoclave a 121 °C. O meio MHB foi conservado na câmara frigorífica a 4 °C. Para o meio TSA, por se tratar de um meio sólido, procedeu-se ao seu espalhamento em placas de *petri*, que após solidificarem completamente foram também conservadas a 4 °C.

Para o meio BHI, dissolveu-se em 160 ml de água ultrapura 7,4 g de BHI e 3 g de agar. Esterilizou-se a solução homogênea obtida por autoclave a 121 °C e, após o arrefecimento parcial desta, adicionou-se asepticamente 40 ml de uma solução de glucose a 5%, previamente filtrada com filtro de 0,2 µm. Distribuiu-se o meio pelas placas de *petri* e

armazenou-se a 4 °C. O meio BHI líquido utilizado foi preparado da mesma forma com exceção da adição de agar [28].

3.4. Avaliação do crescimento microbiano

Para avaliar o crescimento bacteriano na presença das nanoemulsões recorreu-se ao método de microdiluição em caldo, em placas de 96 poços. Todo o procedimento seguiu as Normas M07-A10 *Clinical and Laboratory Standards Institute* para bactérias aeróbias [29], e o e M11-A6 também da *Clinical and Laboratory Standards Institute* para bactérias anaeróbias [28], tendo este sofrido uma ligeira adaptação relativa ao meio de cultura.

3.4.1. Diluição e filtração das nanoemulsões a 2%

A avaliação da atividade antimicrobiana das nanoemulsões, exigiu que estas fossem diluídas em meio de cultura. Para os ensaios com *S. aureus* e *S. epidermidis* a diluição foi feita em meio MHB, já nos ensaios com *C. acnes* fizemos a diluição em meio BHI.

A concentração máxima de formulação selecionada para testar foi de 1% (uma vez que as nanoemulsões são preparadas com 50% de pré-concentrado e 50% de fase aquosa, 1% de formulação corresponde a 0,5% de pré-concentrado). Como neste método existe uma diluição inerente à metodologia experimental, para alcançarmos a concentração pretendida diluímos as formulações em meio numa concentração inicial de 2%. Em seguida filtrou-se a solução obtida com auxílio de filtros de seringa de 0,22 µm para esterilizar a preparação. Este passo foi realizado à chama para garantir condições de assepsia.

3.4.2. Preparação do inóculo

A etapa inicial deste método é a repicagem para meio sólido das bactérias de interesse, para que estas possam crescer em condições ideais e sejam posteriormente postas em contacto com as formulações em estudo. Este passo permite avaliar o correto crescimento das bactérias, bem como a obtenção de colónias isoladas para a preparação do inóculo.

As bactérias *S. aureus* e *S. epidermidis* foram repicadas em meio TSA e posteriormente foram incubadas a 37 °C durante 24 horas, em aerobiose. Estas repicagens foram feitas a partir de culturas *stock* armazenadas a 4 °C. A bactéria *C. acnes* foi repicada em meio BHI, e por se tratar de uma bactéria anaeróbica, foi incubada numa jarra com uma

saqueta de anaerobiose (Anaerocult, Merck) que mantém as condições de anaerobiose, durante 72 horas.

Para preparar o inóculo, selecionaram-se três/quatro colónias, bem isoladas, das placas incubadas. As colónias foram suspensas em cerca de 2 ml de solução salina estéril (Darmstadt, Alemanha), preparada a 0,85% e foram agitadas no vortex durante 15 segundos. De seguida acertou-se a densidade ótica a 0,5 McFarland, que correspondente a aproximadamente $1-2 \times 10^8$ UFC/mL, adicionando mais solução salina estéril ou mais colónias, se necessário.

As soluções bacterianas anteriores requerem diluição em meio para serem adicionadas à microplaca. A diluição da suspensão das bactérias aeróbias, como *S. aureus* e o *S. epidermidis*, foi realizada em MHB numa proporção de 1:100. Já a diluição da suspensão de *C. acnes*, bactéria anaeróbia, foi realizada numa proporção de 1:75 em meio BHI.

3.4.3. Preparação da microplaca

A preparação da microplaca começou com a sua esterilização em luz UV na câmara de fluxo laminar, durante cerca de 30 minutos. Depois, fizeram-se diluições seriadas sucessivas para metade, da linha A à linha G. Começámos por adicionar o meio de cultura (metade do volume total [VT]), em todos os poços com exceção dos poços da linha A de 3 colunas por estirpe (as três colunas de teste, por exemplo 2, 3 e 4, e/ou 6, 7 e 8), e na coluna 10, o nosso controlo de turvação, (Figura 5). O volume total (VT) final dos poços variou para cada bactéria em estudo. Para o *S. aureus* e o *S. epidermidis* cada poço no final tinha 100 µL, já no caso do *C. acnes* o VT foi de 200 µL.

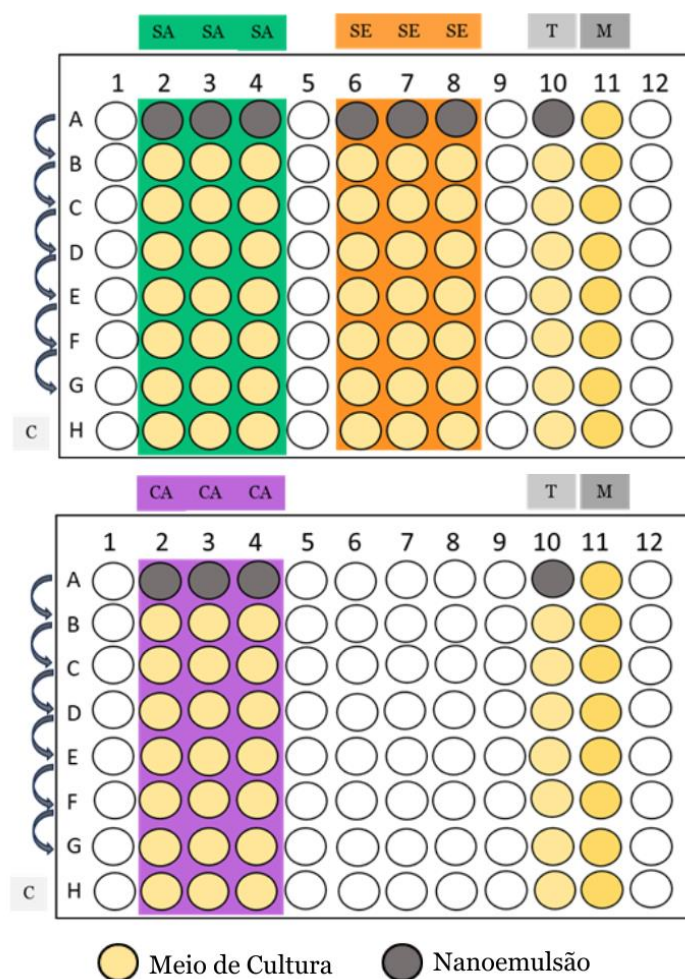


Figura 5 - Preparação das microplacas. SA, SE, CA – estirpes bacterianas; T – controlo de turvação; M – controlo negativo; C – controlo positivo.

Em seguida pipetou-se para a linha A, em cada umas das colunas acima referidas, o VT de formulação. As diluições seriadas foram feitas com recurso à pipeta multicanal em sentido descendente. Adicionamos, em seguida, metade do VT de inóculo, anteriormente diluído em meio de cultura, aos poços A - H, em triplicado.

O controlo de turvação (T) foi finalizado perfazendo o VT com meio de cultura, em vez de inóculo bacteriano. Este controlo servirá para que não se confunda a turvação das nanoemulsões com a turvação característica de crescimento microbiano. É aqui, particularmente importante, pois as formulações não têm aspeto límpido.

Na coluna 11 (M) adicionou-se o VT de meio de cultura, servindo esta coluna como controlo negativo, após a incubação se houver turvação nesta coluna concluímos que o meio estava contaminado, estando os resultados inviáveis.

A linha H é o controlo positivo de crescimento bacteriano, tendo apenas meio de cultura e suspensão bacteriana. Neste controlo as bactérias vão crescer sem interferentes.

3.4.4. Avaliação da CMI visual e da CML

Estando preparada a microplaca, procedemos à sua leitura no espectrofotómetro de placas cias a 600 nm, leitura que corresponde ao tempo zero. Segue-se a sua incubação, que demora 16-18h para o *S. aureus* e o *S. epidermidis* e 72h no caso do *C. acnes*. Após este período, avaliou-se visualmente a concentração mínima inibitória (CMI) que corresponde à concentração mínima de formulação necessária para que o crescimento microbiano seja inibido.

Para definir a CMI comparamos, visualmente, o crescimento nos poços com a formulação em teste, com os poços controlo. Como as nanoemulsões por si só, já apresentam turvação, temos de ter especial atenção para não confundir turvação da formulação com crescimento bacteriano (Figura 6). Para auxiliar esta avaliação, recorreremos também à leitura espectrofotométrica a 600 nm das placas, após os respetivos tempos de incubação.

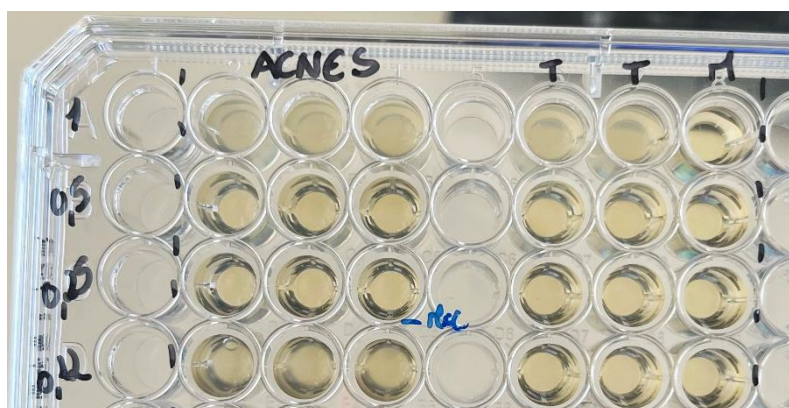


Figura 6 - Avaliação visual da CIM. Exemplo de uma CMI onde é possível observar turvação na linha 0,12 correspondente a crescimento bacteriano, pois quando comparada com a controlo de turvação, na mesma linha, esta está ausente. Contrariamente, na linha 1 a turvação corresponde à turvação causada pela formulação, pois também é visível nas linhas T correspondentes.

Em seguida, transferiu-se 5 µl dos poços onde não se observou crescimento para uma placa de TSA, no caso do *S. aureus* e do *S. epidermidis*, ou de BHI, para o *C. acnes*, que foram incubadas nas condições anteriormente descritas. A CML foi identificada pela

observação, ou não, de crescimento bacteriano na placa de *petri* após incubação (Figura 7).

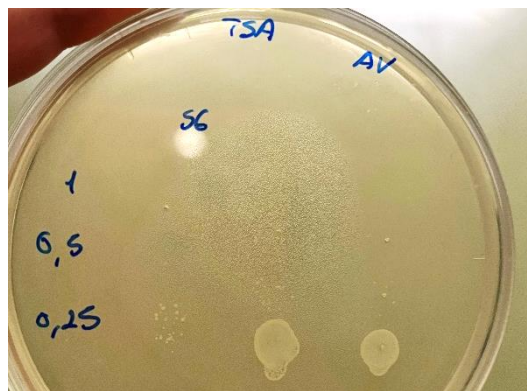


Figura 7 - Observação da concentração mínima letal (CML). Exemplo de uma placa de avaliação da CML. Apesar da concentração mínima inibitória neste caso ter sido 0,25%, a nanoemulsão foi letal apenas nas concentrações de 1% e 0,5%, sendo, neste caso 0,5% a CML.

4. Resultados

Os resultados obtidos foram apresentados, em forma de póster no XVIII International CICS-UBI Symposium, que decorreu de 10 a 12 de julho de 2023, na Covilhã sem relevar a composição das formulações por razões de confidencialidade (Anexo I).

Duas variantes de um veículo na forma de nanoemulsão, uma catiónica (1Ca) e outra neutra (usando uma solução de PEG 4000 como fase aquosa, 2NeP), desenvolvidas previamente pelo grupo de investigação [6], foram testadas contra três estirpes bacterianas nomeadamente *S. epidermidis*, *S. aureus* e *C. acnes*. Adicionalmente foram preparadas e testadas mais duas variantes, um nanoemulsão catiónica preparada usando a solução de PEG 4000 como fase aquosa (3CaP) e uma emulsão neutra controlo, sem Capryol® 90 (4C).

As 3 estirpes bacterianas foram suscetíveis às nanoemulsões, catiónicas ou neutra (1Ca, 2NeP, 3CaP) mas não à formulação controlo (4C). O resumo dos resultados, na forma de CMI, avaliada visualmente, para as diferentes variantes da formulação, bem com da CML, encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Resultados de CMI e CML, representados em % (v/v). CMI - Concentração Mínima Inibitória; CML - Concentração Mínima Letal.

	1Ca		2NeP		3CaP		4C	
	CMI	CML	CMI	CML	CMI	CML	CMI	CML
<i>S. aureus</i>	0,5	>1	0,25	0,25	0,25	0,5	>0,5	>0,5
<i>S. epidermidis</i>	1	>1	0,25	0,25	0,25	0,5	>0,5	>0,5
<i>C. acnes</i>	0,25	0,25	0,25	0,25	0,12	0,12	>0,5	>0,5

A nanoemulsão catiónica (1Ca) causou um declínio de crescimento bacteriano mais acentuado em *C. acnes* do que nas outras bactérias, em particular do que em *S. epidermidis* (Figura 8, 1Ca). A análise espectrofotométrica confirmou ainda a CMI visual de 0,25% (v/v) (Tabela 2), com o crescimento bacteriano a tocar os 0% para esta concentração (Figura 8, 1Ca).

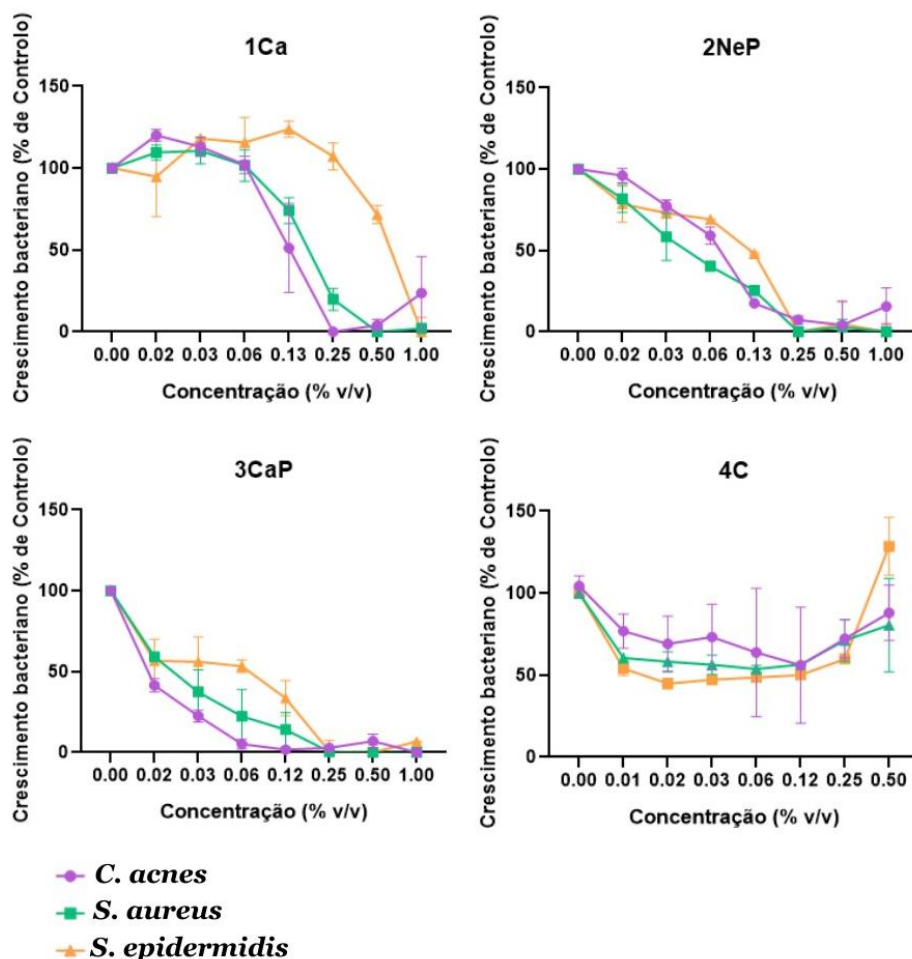


Figura 8 - Crescimento bacteriano em função da concentração de formulação. Os dados correspondem à média ± desvio padrão de pelo menos dois ensaios independentes.

A subida da turbidez na concentração de 1% (v/v) para o *C. acnes* (Figura 8, 1Ca) deveu-se à elevada turvação da nanoemulsão, conforme é visível na primeira linha da microplaca da Figura 9. A repicagem para placa (teste da CML, Anexo II) confirmou que as três concentrações testadas da formulação 1Ca (0,25, 0,5 e 1% [v/v]) foram letais, sendo a CML de 0,25%(v/v) (Tabela 2). Para esta bactéria, o valor da CMI foi igual ao da CML, sendo a formulação 1Ca considerada assim bactericida para a concentração de 0,25% (v/v).

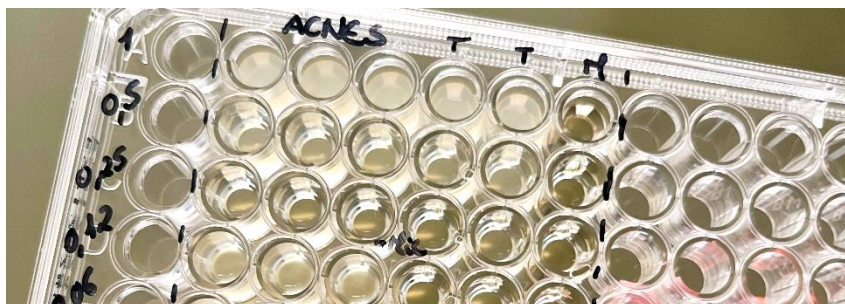


Figura 9 - Microplaca relativa ao ensaio com *C. acnes* após incubação para a formulação 1Ca. É possível verificar a presença de turvação na primeira concentração testada (Linha A).

Relativamente ao *S. aureus*, a sua sensibilidade à formulação 1Ca em termos de crescimento bacteriano foi semelhante à do *C. acnes*, apresentando uma maior sensibilidade do que o *S. epidermidis*. Visualmente, a CMI foi 0,5 % (v/v), resultado também confirmado pelo gráfico (Figura 8, 1Ca). No entanto, não foi possível determinar a CML para o *S. aureus* para nenhuma das concentrações testadas, apresentando crescimento na placa em todas elas (Tabela 2 e Anexo II).

O *S. epidermidis*, das três bactérias, foi a menos suscetível à formulação 1Ca, apresentando crescimento bacteriano na maioria das concentrações testadas (Figura 8, 1Ca). A CMI visual foi 1% (v/v) (Tabela 2), sendo esta leitura confirmada pela leitura espectrofotométrica da turbidez da placa, que se encontrava muito próxima de zero. Contudo, o teste da CML mostrou que, apesar da nanoemulsão na maior concentração testada ter inibido o crescimento bacteriano, esta não foi letal (Tabela 2 e Anexo II).

Em suma, a formulação 1Ca mostrou-se mais eficaz contra *C. acnes* e menos eficaz contra o *S. epidermidis*, apresentando efeito bactericida apenas contra o *C. acnes* no valor da CMI.

A formulação catiónica com PEG (3CaP) permitiu avaliar se a atividade antimicrobiana era afetada pela presença de PEG na fase aquosa. De facto, no geral, esta formulação apresentou maior atividade antimicrobiana que a formulação anterior, sendo que na

concentração mais baixa testada, a 0,02% (v/v), a percentagem de crescimento bacteriano das estirpes testadas era já cerca de metade (50%) em relação ao controlo (Figura 8, 3Ca).

A formulação 3CaP foi bastante eficaz particularmente contra o *C. acnes* (Figura 8, 3CaP), sendo o crescimento bacteriano já quase nulo numa concentração de 0,06% (v/v). Os valores da CMI foram os mais baixos de todas as formulações testadas, tendo o crescimento do *C. acnes* sido inibido numa concentração de 0,12% (v/v). O resultado da CML foi também o mais baixo, apresentando letalidade a 0,12% (v/v) (Tabela 2 Anexo II).

O comportamento do *S. aureus* foi semelhante ao do *C. acnes* graficamente, apresentando estes uma diminuição de crescimento bacteriano mais acentuada que o *S. epidermidis*. Numa concentração de 0,06% (v/v) o *S. aureus* já apresentava um crescimento bacteriano inferior a 50% em relação ao controlo, contrariamente ao *S. epidermidis*. Ambos apresentaram uma CMI de 0,25% (Tabela 2). No entanto a formulação 3CaP mostrou-se letal contra ambas as bactérias numa concentração superior ao valor da CMI, nomeadamente de 0,5% (v/v) (Tabela 2). No valor da CMI não houve letalidade para estas duas bactérias, sendo possível visualizar crescimento bacteriano em placas na concentração de 0,25% (v/v) (Anexo II).

Resumindo, a formulação 3CaP, em que foi alterada a natureza da fase externa, foi mais eficaz que a 1Ca, tendo mostrado efeito bactericida contra as 3 bactérias, para valores da CMI ou de duas vezes a CMI. Assim como a formulação 1Ca, foi mais eficaz contra o *C. acnes* e menos eficaz contra o *S. epidermidis*.

A formulação neutra com PEG (2NeP) causou uma diminuição do crescimento bacteriano menos acentuada nas três bactérias, quando comparada com a formulação 3CaP (Figura 8). Os resultados da CMI foram iguais para as três bactérias sendo este valor de 0,25% (v/v) (Tabela 2). Assim como para a primeira formulação, o aumento da absorvância presente na concentração 1,00% (v/v) de 2NeP com a bactéria *C. acnes*, deveu-se à turvação causada pela nanoemulsão e não a crescimento bacteriano, como é possível comprovar no teste da CML realizado, onde não se verifica a presença de colónias nas concentrações onde se verificou um aumento inexplicado da turvação (Anexo II).

Como os resultados da CMI da 2NeP foram iguais aos resultados da CML para as três bactérias, a formulação foi bactericida contra as três na concentração de 0,25% (v/v) (Tabela 2). Este valor de CML foi o mais baixo de todas as formulações contra o *S. aureus*

e o *S. epidermidis*. A formulação 2NeP foi assim eficaz contra as 3 bactérias, tendo sido mais eficaz que a formulação 1Ca para todas as bactérias e que a 3CaP contra o *S. aureus* e o *S. epidermidis*. No caso do *C. acnes*, em comparação com a formulação 3CaP foi menos eficaz.

A formulação 4C que foi desenvolvida sem Capryol® 90, o lípido suspeito de apresentar atividade antimicrobiana, causou inibição incompleta do crescimento microbiano das estirpes em estudo. As microplacas apresentaram crescimento bacteriano em todas as concentrações testadas, não sendo possível determinar laboratorialmente a CMI (Tabela 2). Apesar de não ter sido testada a concentração a 1% (v/v), por lapso laboratorial, a única finalidade desta formulação era perceber se ela era ou não eficaz sem o lípido suspeito. Ainda assim, e devido à elevada turvação presente nesta formulação, foi difícil precisar se esta turvação se devia a crescimento bacteriano ou apenas à formulação em si. Desta forma, a repicagem de 5 µl dos poços de maior concentração (teste da CML) permitiu garantir que a turvação visível era de crescimento bacteriano (Anexo II) e não apenas provocada pela formulação. Sendo assim, a formulação 4C não mostrou eficácia contra nenhuma bactéria às concentrações em que as outras demonstraram atividade.

5. Discussão

A pele é uma das principais barreiras protetoras contra a agentes externos, sendo colonizada por vários microrganismos como, bactérias, vírus, fungos e alguns ácaros. Estes microrganismos são, muitas vezes, inofensivos e benéficos para a manutenção da barreira cutânea assim como para a eliminação de agentes patogênicos externos. Isto acontece porque há uma simbiose entre os microrganismos e a pele. No entanto, as bactérias comensais da pele podem tornar-se oportunistas quando existe um desequilíbrio na microbiota cutânea (disbiose), e originarem patologias como a *acne vulgaris* [1, 7]. Alguns dos microrganismos, comumente em disbiose nesta patologia, são precisamente *C. acnes*, o *S. aureus* e o *S. epidermidis*.

As nanoemulsões são cada vez mais a abordagem para administração tópica pois permitem às substâncias ativas penetrar com mais facilidade na pele, chegando aos folículos pilosebáceos, o que no caso da *acne vulgaris*, apresenta uma vantagem, pois o *C. acnes* encontra-se maioritariamente a este nível. Neste trabalho, testámos uma nanoemulsão previamente desenvolvida [6], assim como algumas variações da mesma, contra estas três bactérias, com o intuito de descobrir se tinha atividade antimicrobiana que pudesse aumentar o seu interesse como veículo de outros ingredientes ativos no tratamento da *acne vulgaris*.

O estudo da atividade antibacteriana da nanoemulsão baseou-se na utilização do método de microdiluição em caldo, pois este permite a utilização de volumes muito pequenos das formulações, testar várias concentrações em simultâneo e ainda permitir um maior contacto entre as bactérias alvo e as formulações em estudo [30]. Existem outros métodos como, por exemplo, o método de difusão em agar. No entanto, apesar da sua simplicidade, baixo custo, capacidade de testar um grande número de microrganismos e agentes antimicrobianos, e facilidade de interpretação dos resultados fornecidos, não é apropriado para determinar a CMI, sendo uma boa alternativa para *screening* de atividade antimicrobiana de diferentes compostos, utilizando uma concentração conhecida [30].

Verificou-se que as nanoemulsões com PEG na fase externa foram mais eficazes, tanto a neutra (2NeP) como a catiónica (3CaP) contra as três estirpes em estudo. Destas, a nanoemulsão 3CaP foi a mais eficaz contra a bactéria *C. acnes* apresentando a concentração mínima inibitória mais baixa obtida. A CML foi também a mais baixa visualizada em todo o trabalho. Já a nanoemulsão 2NeP foi a mais eficaz contra o *S. aureus* e o *S. epidermidis*, sendo letal contra ambas as bactérias numa concentração de 0,25% (v/v), enquanto que a nanoemulsão 3CaP mostrou letalidade numa concentração superior (CML foi 0,5%).

O PEG 400 está descrito como tendo atividade antimicrobiana significativa contra *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *S. aureus* [31], no entanto o PEG 4000 aqui utilizado não tem atividade antibacteriana descrita. Neste trabalho, para além das formulações com PEG serem as mais eficazes, a simples alteração da fase externa da formulação 1Ca de água para PEG (3CaP) foi responsável por aumentar a atividade antimicrobiana da mesma.

Outro ingrediente que está presente nestas duas variantes da formulação é o cloreto cetalcónio, mencionado como lípido catiónico. Este tem sido associado a atividade anti-inflamatória quando aplicado oftalmicamente [32], pelo que seria interessante no futuro poder-se estudar o seu potencial contra doenças com componente inflamatória como a *acne vulgaris*. Além disto, quando associado ao cobre (Cu^{2+}) mostrou ter atividade contra a biofilmes da *P. aeruginosa*, assim como de *E. coli* e *P. fluorescens* [33]. Apesar de ser desconhecido o mecanismo de ação desta combinação, sabe-se que compostos catiónicos de amónio quaternário, como o cloreto cetalcónio, atuam nos componentes fosfolipídicos da membrana das bactérias, alterando a sua conformação e originando derrame de material intracelular [32, 33].

O cloreto cetalcônio é incorporado na formulação numa mistura com Capryol® 90, sendo que o lípido catiónico está presente numa concentração de apenas 1%, sendo a sua concentração na formulação final de apenas 0,25%, pelo que não se acredita que todo o efeito antibacteriano seja devido ao cloreto cetalcônio. Além disso, não está presente na formulação 2NeP e esta apresenta atividade antibacteriana. O mesmo acontece para o PEG, a formulação 1Ca tem apenas água como fase externa, mas apresenta atividade contra as bactérias em estudo.

Através da formulação 4C, conseguimos comprovar que o ingrediente dotado de atividade antimicrobiana mais significativa nas nanoemulsões era o Capryol® 90 (monocaprilato de propilenoglicol de tipo II), pois na sua ausência a formulação perdeu a atividade antimicrobiana. O monocaprilato de propilenoglicol consiste em ésteres de propilenoglicol e de ácido caprílico, principalmente monoésteres, e uma pequena fração de diésteres.

Apesar de ainda haver pouca informação científica que relacione o Capryol® 90 com atividade antimicrobiana, existe alguma informação sobre a atividade antimicrobiana de algumas substâncias relacionadas: o monocaprilato de glicerol, que mostrou ter ação antiviral *in vitro* e *in vivo* contra o vírus da síndrome reprodutiva e respiratória dos suínos (PRRSV) [35], e o ácido gordo que entra na composição destes ésteres, o ácido caprílico. Um estudo mostrou que uma combinação de ácido caprílico, xilitol e propanediol tem ação contra a *acne vulgaris* apresentando uma CMI de 0,125% contra o *C. acnes* e de 0,25% contra o *S. aureus* [36], resultados semelhantes aos obtidos neste trabalho. Além disto, o ácido caprílico tem ação descrita também contra fungos [37] e outras bactérias como a *Listeria monocytogenes*, quando combinado com o Timol, substância presente em vários OE como de Tomilho e de Orégão [38] e *E. coli*, *S. aureus* e *K. pneumoniae* quando combinado com o carvacrol, composto também presente no OE de tomilho e orégão. Acredita-se que esta combinação desestabilize a integridade e a permeabilidade da membrana, resultando na liberação dos componentes intracelulares [39]. Em 2022, um estudo mostrou que o ácido gordo tem ação contra *Leishmania donovani*, o agente causador da leishmaniose visceral [37]. Existe ainda evidência de que um isómero do Capryol® 90, o octanoato de 3-hidroxipropil ou caprilato de 3-hidroxipropilo, mostrou eficácia contra a levedura *Malassezia pachydermatis* [40].

A nanoemulsão com os 3 constituintes mencionados (PEG, lípido catiónico e Capryol® 90), a 3CaP, foi a mais eficaz na inibição do crescimento bacteriano. Acredita-se então, com base nos ensaios realizados, que quando combinados a eficácia da nanoemulsão é superior do que quando comparado com o seu uso em outras combinações (Capryol®

90 + lípido catiónico [1Ca] ou Capryol® 90 + PEG [2NeP]). No entanto desconhece-se o mecanismo envolvido nesta atividade. Pode especular-se que distribuição dos diferentes constituintes entre as frações solúvel, micelar, ou inseridos nas gotas da nanoemulsão possa ser diferente quando se altera a composição da fase aquosa. Desta forma, pode estar-se a influenciar a sua interação com as bactérias. Por exemplo, é conhecido que diversos conservantes antimicrobianos são incompatíveis (perdem eficácia) com emulsões, pois a sua inserção na fase lipídica diminui a concentração da sua forma livre e, conseqüentemente, a sua atividade [33, 35].

Faria sentido numa abordagem futura testar numa variação da formulação inicial (1Ca) apenas retirando o lípido catiónico, sem alterar a fase externa para PEG, para perceber a ação do Capryol® 90 sem o lípido catiónico e sem PEG. Conseguiríamos perceber se realmente estes 2 constituintes potenciam a atividade antimicrobiana do Capryol® 90 ou caso esta nova variação fosse mais eficaz, se os 2 limitam a ação do Capryol® 90.

6. Conclusão e perspectivas futuras

Foi comprovado que nanoemulsões de Capryol® 90 demonstram atividade antibacteriana contra estirpes envolvidas na patofisiologia da *acne vulgaris*. Através da adição de PEG 4000 à fase aquosa da nanoemulsão catiónica desenvolvida previamente, conseguimos otimizá-la, melhorando a sua ação contra estas estirpes.

No entanto, apesar de promissores, estes resultados são preliminares. Neste trabalho simulamos as condições de crescimento ideal das bactérias com as formulações em teste como único obstáculo. No entanto, na pele, as bactérias enfrentam outros desafios desde alterações de pH e temperatura, fatores ambientais externos com que a pele contacta, entre outros.

Adicionalmente, apesar das vantagens desta nanoemulsão, e de todos os excipientes estarem aprovados para uso cutâneo, desconhece-se a sua toxicidade quando aplicada na pele nesta formulação específica. Será, por isso, necessário fazer estudos de toxicidade cutânea para perceber se a nanoemulsão seria compatível com uma administração tópica.

Numa perspetiva futura, serão necessários estudos complementares para caracterizar melhor a atividade antibacteriana do Capryol® 90 e para estudar a ação da nanoemulsão mais promissora em pele acneica numa perspetiva mais global, contemplando também uma potencial ação anti-inflamatória. Será também interessante usar este veículo para,

simultaneamente, melhorar a entrega de outras substâncias de interesse terapêutico na *acne vulgaris*.

Capítulo 2

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária, muitas vezes desvalorizada, tem um impacto enorme na saúde e na vida dos utentes. O primeiro local onde muitos se dirigem após o aparecimento de um sinal ou sintoma é à farmácia.

O farmacêutico além da dispensa dos medicamentos, aconselha e informa os utentes promovendo a literacia em saúde, deteta erros que podem colocar a saúde em risco e promove estilos de vida saudáveis, ou seja, o farmacêutico salva vidas.

Em 2021, a percentagem de farmacêuticos em Portugal a exercer em farmácia comunitária, segundo o Instituto Nacional de Estatística (INE) era de 63% [42]. É por isto, crucial, que os estudantes de ciências farmacêuticas realizem estágios nesta área.

O estágio é, sem dúvida, o local onde nos é possível ter contacto com a realidade do mercado de trabalho. É durante o estágio que aprendemos como aplicar os vários conhecimentos que fomos adquirindo ao longo da nossa formação universitária, desenvolvendo novas competências bem como uma personalidade profissional. Assim, este relatório pretende transmitir algum semblante de conhecimento e experiência adquiridos durante o meu estágio em farmácia comunitária que decorreu de 6 de fevereiro de 2023 a 23 de junho de 2023, aproximadamente 5 meses, na Farmácia Nacional em Alcains. Este relatório apresenta as atividades que desenvolvi durante estes meses.

2. Caracterização da Farmácia Nacional

2.1. Localização e horário de funcionamento

A Farmácia Nacional (FN) encontra-se localizada na vila de Alcains, na Estrada de Santo António, número 10-A, zona central da localidade e a 160 metros do centro de saúde, o que confere um fácil acesso aos utentes, permitindo que estes se desloquem a pé entre os dois pontos. A FN presta serviço não só à vila onde se insere como a várias aldeias nas proximidades, como é o caso das localidades vizinhas Póvoa de Rio de Moinhos e Cafede.

Nestas localidades, a FN leva os medicamentos aos utentes que não têm transporte para se deslocarem à farmácia.

O horário de funcionamento é das 9 horas às 13 horas, e das 14 horas e 30 minutos às 19 horas e 30 minutos, de segunda a sexta-feira. Nos sábados, domingos e feriados a FN está aberta das 9 horas às 13 horas, e das 15 horas às 19 horas. Este horário ultrapassa as 55 horas semanais mínimas obrigatórias, cumprindo o disposto no Decreto-Lei nº 53/2007, de 8 de março [43]. Por se tratar de uma farmácia com horário em regime de disponibilidade, após a hora de fecho os utentes têm à disposição uma linha telefónica, e sempre que necessário o colaborador da FN responsável dirige-se à farmácia para dispensar os medicamentos necessários, caso o utente disponha de receita válida do próprio dia ou necessite de algum medicamento um pouco mais urgente.

2.2. Farmácias Holon

A Farmácia Nacional pertence ao grupo das farmácias Holon, estas “têm como objetivo otimizar a forma como as farmácias desenvolvem a sua atividade no dia-a-dia, prestando um serviço de elevada qualidade, totalmente focado no utente”[44]. As farmácias Holon apresentam um atendimento pró-ativo e personalizado, uma forte comunicação com os seus utentes e um portefólio de produtos e serviços, assim como uma marca própria (Figura 10). Na FN é possível encontrar uma grande variedade desses produtos, desde suplementos alimentares a dispositivos médicos.



Figura 10 - Produtos Holon.

As farmácias Holon tem ainda a Revista H, publicada bimensalmente, que é encontrada, exclusivamente, nas farmácias aderentes. Esta revista informa e atualiza os utentes sobre temas relacionados com a área da saúde.

A FN foi convidada a participar na Revista H de agosto-setembro de 2023, fazendo um artigo na secção “Ser Mais Holon”. (Anexo III)

2.3. Instalações

As farmácias comunitárias são, muitas vezes, o primeiro contacto com o sistema de saúde. Devem, por isso, e para garantir o acesso a todas as pessoas, inclusive as que apresentam limitações físicas, seguir as Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF) e cumprir o disposto no Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto [45], [46]. A FN cumpre todos os requisitos legais.

2.3.1. Espaço Exterior

A farmácia é facilmente identificável, quer pelo símbolo “cruz verde”, quer pelo letreiro com o nome “Farmácia Nacional” que se encontra na fachada frontal, de maneira bastante visível. Junto da porta é possível ver o nome da Diretora Técnica (DT), o horário de funcionamento e a identificação da FN como uma farmácia com horário em regime de disponibilidade, bem como a forma de contacto. É aqui que se encontra permanentemente afixado o calendário anual das farmácias de serviço da cidade de Castelo Branco e as farmácias em regime de disponibilidade, bem como as suas localizações e informação de contacto, em cumprimento das Boas Práticas em Farmácia Comunitária [45].

Para tornar a farmácia acessível a todos os utentes, a entrada faz-se através de uma rampa. É também junto a esta entrada que se encontra o postigo para atendimento noturno.

A FN possui 2 montras exteriores e 2 montras interiores, que estão permanentemente “decoradas” com produtos sazonais ou de interesse para a farmácia, campanhas promocionais ou temáticas, promovidas pela farmácia ou pelos laboratórios com os quais a FN mantém parcerias. Algumas campanhas promocionais são divulgadas através de um *Mupi* digital, assim como a publicidade a produtos de venda livre [45, 46]. Este *Mupi* encontra-se atrás de uma das montras.

Na lateral da FN encontra-se uma máquina de dispensa automática de preservativos que funciona 24h por dia.

2.3.2. Espaço Interior

No interior da FN, junto à porta encontramos uma máquina que mede vários parâmetros como, a altura, o peso, o índice de massa corporal (IMC), a tensão arterial e a pulsação. A utilização deste aparelho é feita com o auxílio de um colaborador da farmácia.

Os utentes têm à disposição, caso necessitem, um banco na entrada da farmácia que podem usar enquanto aguardam pela sua vez.

O nome da Diretora técnica, bem como os serviços farmacêuticos prestados e o respetivo preço estão afixados no interior da farmácia. Está também visível informação sobre a existência de livro de reclamações [45].

A FN é composta apenas por um piso, e cumpre com a Deliberação nº 1502/2024, de 3 de julho, que regula as áreas mínimas e as divisões das farmácias, apresentando sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, sala de atendimento personalizado e instalações sanitárias [47].

2.3.2.1. Área de atendimento

A área de atendimento caracteriza-se como um espaço amplo, iluminado, tanto por luz natural como artificial e climatizado. A porta é automática, facilitando o acesso a todos os utentes [45].

A farmácia é composta por cinco balcões em pé e cada balcão tem um computador com acesso ao Sifarma, um leitor ótico de códigos de barras e *qr codes*, uma impressora de talões e um terminal multibanco. Estes balcões têm também gavetas usadas para guardar material de escritório, sacos de papel e amostras de produtos cosméticos. Entre os balcões existem vários expositores com revistas, desde a Revista H do Grupo Holon, à Revista das Farmácias de Distribuição e à Revista Farmácia Clínica.

Nesta área há uma caixa automática *cashlogy* que se encontra conectada ao programa Sifarma, esta conta o dinheiro introduzido e gera automaticamente o troco, eliminando possíveis erros. Facilita também a conferência de caixa no final do dia.

Atrás dos balcões de atendimento existem armários com gavetas, onde fica o receituário, e prateleiras, onde estão expostos medicamentos não sujeitos a receita médica (MRSRM), normalmente sazonais. Uma vez que, o estágio decorreu no inverno e na primavera, os MNSRM expostos eram maioritariamente direcionados a constipações e alergias.

Os produtos de dermocosmética, puericultura, ortopédicos, de higiene oral, de higiene íntima, de emagrecimento e suplementos alimentares encontram-se também expostos nesta área. Existe aqui uma secção exclusiva para produtos de rebate de pontos do cartão das farmácias.

Todos os produtos expostos estão etiquetados, sendo que os kits promocionais têm etiquetas próprias que detalham o preço com e sem desconto e o valor de desconto em numerário e percentagem.

2.3.2.2. Gabinete de atendimento

A FN possui um gabinete de atendimento que garante a privacidade do utente, e é aqui que são realizados os serviços farmacêuticos como, administração de vacinas e injetáveis e medicação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como a glicémia, o colesterol total e o perfil lipídico.

O gabinete é composto por uma marquesa, duas cadeiras, um armário de arrumação com o material necessário à realização dos procedimentos e um contentor adequado à recolha de material cortante e contaminado. Além disto, devido ao serviço de administração de vacinas e injetáveis esta área possui equipamentos e materiais específicos para atuação em caso de reação anafilática definidos pela Deliberação nº 139/CD/2010, de 21 de outubro[48], alterada pela Deliberação nº 145/CD/2010, de 4 de novembro [49].

2.3.2.3. Área de receção de encomendas

A zona de receção de encomendas na FN é composta por uma bancada com um computador, uma impressora de códigos de barras, um leitor ótico, uma impressora e um telefone fixo. Esta área fica na zona de armazenamento o que facilita a arrumação dos medicamentos depois de ser dada entrada dos mesmos. Nesta área existem duas gavetas destinadas às reservas dos medicamentos pelos utentes.

2.3.2.4. Áreas de Armazenamento

A zona de armazenamento primária situa-se entre a área de atendimento e a área de receção de encomendas, e é composta por gavetas deslizantes. A divisão é feita por forma farmacêutica como, xaropes, comprimidos, ampolas, saquetas, gotas, supositórios e cremes. Dentro da forma farmacêutica são divididos, alfabeticamente, entre marca e genérico. Produtos veterinários, sistemas transdérmicos e produtos como lancetas e tiras de para medição da glicémia são armazenados em armários que ficam em frente às gavetas. É também nesta zona que fica o frigorífico.

A zona secundária situa-se ao pé da área de receção de encomendas, e é composta por onze estantes. Duas com dispositivos médicos como suportes de braço e meias de compressão e outras duas com medicamentos de uso externo. Os comprimidos/cápsulas genéricos estão armazenados por ordem alfabética em cinco estantes contínuas. Os comprimidos/cápsulas de marca ficam por ordem alfabética em outras duas estantes. Existe ainda um armário com o excedente dos xaropes.

No corredor que dá acesso ao laboratório são armazenados os excedentes dos medicamentos genéricos divididos por laboratório (Mylan, Inc., Alter Genéricos Portugal, Generis Farmacêutica S.A., Ciclum Farma, entre outros) para uma melhor arrumação.

No fundo da farmácia existe um armazém onde fica guardado o excedente das zonas de armazenamento principais.

2.3.2.5. Laboratório

O laboratório da FN está equipado com todo o material necessário e obrigatório, segundo a Deliberação nº 1500/2004, de 7 de dezembro [50], para a preparação de medicamentos manipulados e reconstituição de preparações extemporâneas. As matérias-primas estão armazenadas num armário neste local.

Podemos encontrar no laboratório arquivadas as fichas de preparação dos medicamentos manipulados e também os boletins de análise de matérias-primas. Uma parte do arquivo da FN fica num armário no laboratório, como o registo semanal de temperatura e humidade e de dispensa de medicamentos hospitalares.

2.3.2.6. Instalações Sanitárias

A FN possui apenas uma casa de banho e o seu uso é destinado aos funcionários, podendo quando solicitado ser usada pelos utentes.

2.3.2.7. Outros

Existe na FN um depósito exterior utilizado como arquivo e para colocar quebras que aguardam recolha.

2.4. Quadro pessoal e respetivas funções

A FN conta com uma excecional equipa de profissionais, aliando o bom humor constante ao profissionalismo e disponibilidade. Esta equipa conta com três farmacêuticas, sendo uma delas a Diretora Técnica, quatro Técnicas de Farmácia e um Técnico Auxiliar de Farmácia.

A equipa técnica da farmácia é composta por 8 elementos, cada um com diferentes tarefas e diversas responsabilidades, atribuídas pela DT, sendo que toda a equipa recebe formação e está habilitada para desempenhar as várias funções existentes na farmácia

O proprietário da FN, o Sr. António Alves, é também uma peça fundamental ao bom funcionamento da mesma, sendo da sua responsabilidade tanto a parte financeira, como as encomendas diretas aos delegados de informação médica.

Dentro do quadro farmacêutico, é de destacar o trabalho da Dra. Maria da Luz Alves, como Diretora Técnica da FN. Além de se encarregar de todas as funções descritas no artigo 21º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto [46], alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto [51] é também responsável pela elaboração dos horários e planos de férias. É de realçar a sua paixão pelo aconselhamento aos utentes, sendo que sempre que necessário faz também atendimentos.

Toda a restante equipa tem além das funções comuns e inerentes ao cargo, responsabilidades únicas que garantem o bom funcionamento da farmácia.

A Dra. Carmo Esteves, farmacêutica substitua e minha orientadora de estágio, além de coadjuvar a DT ou assumir as suas funções na ausência da mesma, é também responsável pela conferência do receituário, pela dispensa de medicamentos hospitalares e pela monitorização dos termohigrómetros.

A Dr. Joana Marques, farmacêutica, é responsável conjuntamente com a DT, pela preparação de medicamentos manipulados e, tem a responsabilidade máxima na calibração dos aparelhos utilizados para medições bioquímicas. Tem também à sua responsabilidade encomendas pontuais de algumas marcas de dermocosmética.

A técnica Tânia Gregório é responsável pelo controlo dos prazos de validade e pelas campanhas promocionais a decorrer na farmácia.

As reservas são geridas pela técnica Isabel Silva, que também tem à sua responsabilidade encomendas pontuais de algumas marcas de dermocosmética.

As restantes encomendas pontuais ficam a cargo da técnica Marisa Gil. Além disso é também a responsável por tudo o que envolve os produtos Holon.

A técnica Catarina Gaspar tem a seu cargo a gestão das redes sociais da farmácia e o *mupi*.

As tarefas de *backoffice* como, receção de encomendas, devoluções e quebras ficam a cargo do técnico auxiliar de farmácia Nuno Eugénio. Na sua ausência qualquer colaborador pode assumir as suas funções.

2.5. Sistema Informático

O software utilizado por todos os computadores da FN é o Sifarma, tanto o Sifarma2000 como o novo módulo de atendimento Sifarma. Esta ferramenta de atendimento e gestão é fornecida pela Glintt®.

O novo módulo do Sifarma é usado para fazer atendimentos, gerir reservas, consultar as fichas de utente e recentemente para dar entrada de encomendas, sendo que ainda nem todos os colaboradores da FN o utilizam para esta função.

O sifarma2000 é ainda muito usado, sendo o principal motivo o facto de muitas das suas funcionalidades ainda não se encontrarem no novo módulo. Temos como exemplo, a impressão de etiquetas, até ao fim do meu estágio esta funcionalidade estava apenas disponível no sifarma2000.

Tive a oportunidade de trabalhar com os dois programas, permitindo-me assim compará-los. Pessoalmente, achei o novo módulo de atendimento mais intuitivo e visualmente mais “limpo” o que me permitia encontrar a informação mais rápido. Em termos de informação científica o sifarma2000 era mais completo, sendo esta a sua principal vantagem face ao novo módulo no atendimento.

2.6. População

Tratando-se a FN da única farmácia da localidade, a população que a frequenta é muito variada, desde a faixa etária, às patologias. A maior parte dos utentes da farmácia são habituais e predominam os idosos.

Durante os cinco meses de estágio consegui identificar as patologias mais comuns, principalmente nos idosos, sendo muitos destes doentes polimedicados para a diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, depressão e problemas com sono, hipercolesterolemia e gota.

A FN atua também a nível do Lar Major Rato, em Alcains, e do Centro Social dos Beneméritos, na Póvoa de Rio de Moinhos, aldeia a 6 km da vila de Alcains, onde a farmácia se encontra. O Lar Major Rato entrega as prescrições médicas à farmácia duas vezes por semana e o Centro Social dos Beneméritos uma vez por semana. A FN dispensa-as e procede à entrega dos medicamentos prescritos, tanto medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), como medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e produtos de venda livre, nas instalações das instituições.

3. Informação e documentação científica

É dever do farmacêutico, atualizar permanentemente o seu conhecimento [52], pois só assim conseguirá aconselhar corretamente o utente.

Assim, na FN é possível consultar várias fontes de informação fidedignas, como a Farmacopeia Portuguesa em papel, obrigatória em todas as farmácias segundo o artigo 37º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto [46], bem como outros documentos indicados pelo INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P, o formulário galénico português (FGP) e o prontuário terapêutico, como indicado nas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária [45]. Estas referem também que o farmacêutico deve ter acesso ao Resumo das Características do Medicamento (RCM). Não sendo fácil manter em papel os RCM de todos os medicamentos, a sua consulta pode ser feita através do *site* do INFARMED.

A farmácia arquiva também todos os folhetos informativos disponibilizados pelos laboratórios com diagramas e informação científica para que possam ser consultados sempre que necessário. Assim como os documentos do Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde (CEDIME Informa), que contem informação variada desde como fazer a Gestão dos Resíduos na Farmácia a resumos sobre diversas doenças como a Doença Celíaca.

O programa Sifarma2000 também disponibiliza uma componente científica detalhada, a que o farmacêutico consegue ter acesso de forma rápida no decorrer do atendimento.

4. Aprovisionamento e armazenamento de encomendas

O meu estágio começou nesta área, o que considero uma vantagem, pois consegui conhecer os produtos e as marcas existentes na farmácia. Tive a oportunidade de ganhar prática tanto no Sifarma2000 como no novo módulo, o que se mostrou uma mais-valia quando transitei para o atendimento.

O aprovisionamento correto dos produtos de saúde e medicamentos é um pilar ao funcionamento da farmácia, permite que os utentes tenham acesso aos mesmos de forma contínua e segura, garantindo que tem o medicamento certo na altura certa, e que este está em perfeitas condições.

4.1. Seleção dos fornecedores e realização de encomendas

Esta seleção é feita com base nos preços e descontos feitos à farmácia, a quantidade de entregas diárias bem como o horário das mesmas e o leque de produtos que o fornecedor disponibiliza.

A FN tem dois fornecedores principais, a OCP Portugal, que faz entregas antes da abertura da farmácia e ao fim da tarde, e a Alliance Healthcare, que tem também duas entregas diárias, no período de almoço e ao fim da tarde.

Totalizando quatro encomendas diárias, para que cheguem ao fim da tarde a da Alliance Healthcare é feita até às 17 horas e 30 minutos e a da OCP Portugal até às 12 horas e 30 minutos. A da OCP que é entregue antes da abertura da farmácia é feita depois das 19 horas e a da Alliance que chega no período do almoço é feita até às 13 horas. Estas encomendas vão repor as saídas dos produtos, garantindo que é atingido novamente o stock máximo. Quando é atingido o stock mínimo, o software gera automaticamente a encomenda, esta é depois verificada e alterada, caso necessário, pelo responsável e enviada ao fornecedor.

Quando o produto requerido pelo utente não está disponível na farmácia, efetua-se uma encomenda instantânea diretamente ao fornecedor principal da FN que apresenta menor preço de aquisição. O programa permite verificar a disponibilidade do produto, bem como uma estimativa de chegada.

Recorre-se a outros fornecedores como a Empifarma ou a Plural + Udifar, em situações especiais. Durante o meu estágio as farmácias enfrentavam uma situação delicada, uma vez que, muitos medicamentos se encontravam esgotados e, ou não dispunham de

genérico disponível ou mesmo esse também se encontrava esgotado. Neste caso sempre que aparecia *stock* em qualquer fornecedor era realizada encomenda.

Mensalmente, são realizadas encomendas diretamente aos delegados dos laboratórios quando estes apresentam preços ou descontos melhores que os armazenistas.

Existem também uma via excepcional de aquisição de medicamentos, a chamada Via Verde. Pode ser usada em medicamentos abrangidos e perante receita médica válida. Este projeto está descrito na Circular Informativa nº 019/CD/100.20.200, de 15 de fevereiro de 2015 [53].

4.2. Receção de encomendas e armazenamento

As encomendas chegam à FN em caixas de plástico, apelidadas de “banheiras”, ou em caixas de cartão, como é o caso da encomenda mensal à Alter Genéricos Portugal e encomendas pontuais a fornecedores de produtos de dermocosmética, e vêm sempre acompanhadas pela fatura ou guia de remessa.

Nas faturas podemos encontrar várias informações úteis como, a identificação da farmácia, o número de fatura que é depois introduzido no sistema, o valor total da encomenda e a identificação de cada produto com o preço de venda à farmácia (PVF), o código nacional do produto (CNP), o preço de venda ao público (PVP) caso não se tratem medicamentos e produtos de venda livre, o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) e os descontos aplicados.

Além disto é, muito importante, ter atenção à apresentação do produto, especialmente ao estado físico, pois a embalagem pode vir danificada e ser necessário devolver, e à validade do mesmo, por lógica deveriam ter validade superior às unidades que se encontram já na farmácia, mas nem sempre isso acontece.

As caixas dos MSRM, além de terem o CNP, tem também um código bidimensional *datamatrix* que é único para cada caixa, deve dar-se entrada do medicamento por este código. Aquando da dispensa do medicamento deve fazer-se a verificação passando o código bidimensional *datamatrix*, este código só pode ser passado uma vez.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de fazer a receção das encomendas pelo Sifarma2000 e pelo novo módulo de atendimento e avaliar as vantagens e desvantagens do modelo mais recente.

Tabela 3- Vantagens e Desvantagens do Novo Módulo de Atendimento Sifarma fase ao Sifarma2000.

Vantagens	Desvantagens
Permite transferir a fatura, colocando automaticamente o PVF e a validade de cada produto;	Não tem a funcionalidade de impressão de etiquetas sendo necessário recorrer ao Sifarma2000;
Agrupa de forma automática todas as encomendas através de um número de fatura;	Quando é necessário criar encomendas manuais extensas é mais complexo;
Emitte alertas quando há alterações de preços;	Não emite alerta sobre produtos em falta que já caíram noutra encomenda, podendo causar duplicações.
Torna todo o processo mais rápido;	
Está interligado com as reservas, dando-as como disponíveis para dispensar quando finalizada a receção da encomenda.	

Após a finalização da receção da encomenda, segue-se o armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde nos locais descritos no ponto 2.3.2.4, dando sempre prioridade aos que necessitam de refrigeração.

4.3. Devoluções

Existem vários motivos que podem levar a uma devolução, muitos deles podem ser detetados aquando da receção de uma encomenda como, erro no pedido, faturação indevida, embalagem danificada e prazo de validade curto. Produtos de tenham sido retirados do mercado pelo INFARMED são também devolvidos.

A devolução é feita através do Sifarma2000, sendo necessário seleccionar o fornecedor a quem se vai fazer a devolução e preencher dados sobre o produto como, quantidade, fatura de origem e motivo de devolução. A nota de devolução é impressa em triplicado e todas as folhas são assinadas e datadas.

Quando o distribuidor recolhe os produtos a devolver leva também a nota de devolução original e a duplicada, e assina e data a triplicada, que fica na farmácia e é arquivada num dossiê próprio.

Caso a devolução seja aceite o fornecedor envia uma nota de crédito ou troca os produtos sem custos. Se não for aceite, o produto volta à farmácia e é feita uma quebra do produto. As quebras são feitas através do Sifarma2000, por vários motivos, sendo “para consumo interno” um deles, como é o caso das matérias-primas para os medicamentos

manipulados e material necessário para outros serviços como luvas, pensos e álcool. Quando algum produto cai e se parte, como por exemplo um xarope, realiza-se também uma quebra. Estes produtos são depois guardados na farmácia até que sejam recolhidos por uma empresa certificada para eliminação destes resíduos.

4.4. Controlos de prazos de validade

No início de cada mês é retirada uma lista dos medicamentos e produtos de saúde que tem a sua validade a terminar nos próximos cinco meses. Esta lista deve ser verificada fisicamente, caso a validade inscrita nas embalagens seja superior à da listagem retirada, deve tomar-se nota para posteriormente se fazer a correção no sistema. Os medicamentos e produtos de saúde com um prazo de validade reduzido são colocados num local próprio e sinalizado com o intuito de os escoar.

No final do mês, é retirada outra listagem com os medicamentos que tem a sua validade a terminar em dois meses, estes são recolhidos para serem devolvidos aos fornecedores.

4.5. Controlo da temperatura e humidade

As farmácias devem garantir que os medicamentos e produtos de saúde estão conservados em condições adequadas [46], para tal a FN dispõe de cinco termohigrómetros que controlam a humidade e a temperatura. Estes estão localizados na zona de atendimento, no frigorífico, no armazém principal, no laboratório e no armazém secundário.

Uma vez por semana, geralmente nas segundas-feiras, a farmacêutica responsável imprime os gráficos com o registo da semana anterior e verifica se os parâmetros estão conformes com as recomendações. Estes gráficos são depois assinados pela DT e armazenados na farmácia durante 3 anos.

Durante o meu estágio, o termohigrómetro do armazém secundário registou uma temperatura de quase 25°C durante a noite, sendo este o valor máximo de temperatura recomendado e seguindo-se dias com temperaturas muito elevadas decidiu-se deixar o ar-condicionado do espaço ligado para que a estabilidade dos medicamentos ali armazenados não fosse comprometida.

5. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos e produtos de saúde é a função a que o farmacêutico comunitário dedica mais tempo. Seja dispensa de MSRM, MNSRM ou produtos de venda

livre, no âmbito de uma prescrição médica ou de automedicação, é dever do farmacêutico garantir que o utente sai da farmácia com toda a informação necessária.

Durante o meu estágio apercebi-me que nem sempre é fácil transmitir oralmente todas as informações aos utentes, pois estes tendem a baralhar a medicação e esquecem-se com facilidade da altura do dia em que devem fazer as tomas. Recorremos nestes casos à informação escrita diretamente nas caixas, além da posologia muitos utentes pedem para escrever na embalagem a patologia em que o medicamento atua.

Nesta área tive também a oportunidade de trabalhar com o sifarma2000 e com o novo módulo. Apesar de usar maioritariamente o módulo mais recente, senti a necessidade de recorrer várias vezes ao sifarma2000, uma vez que, a informação científica sobre cada medicamento é muito mais completa.

5.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

Os medicamentos incluídos nesta categoria são os que apresentam as características definidas pelo Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto [54]. São estas “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, 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, contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar, destinem-se a ser administrados por via parentérica” [54].

Foram muitos os MSRM que dispensei ao longo do estágio. O Rivotril® (Clonazepam) marcou todo o meu estágio, no começo por estar esgotado e posteriormente por ser prescrito para a Síndrome da Boca Ardente (SBA), que se caracteriza por dor, ardor, sensação de formigueiro, alteração da sensibilidade ao nível da cavidade oral e redução da produção de saliva, cuja fisiopatologia ainda não é bem compreendida [55]. Acredita-se que os recetores que respondem ao neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) estejam envolvidos na patogénese da doença, posto isto, as benzodiazepinas, agonistas dos recetores GABA, foram propostas como tratamento para a SBA. Vários estudos mostraram que o clonazepam é eficaz na remissão da sintomatologia, no entanto, mais estudos são necessários para estabelecer a dose e o modo de administração preferencial [56].

8414425 19-05-2024 23:59:59
Clonazepam [Rivotril], 2 mg, Comprim 2
[Duração prolongada, 1/2 cp, dissolver na
boca e expelir 60 segundos, 3x/dia.]

Figura 11 - Posologia Clonazepam 2mg. Uso Off Label.

5.1.1. Validação de receitas médicas

As receitas médicas podem ser manuais ou eletrônicas. Cada vez se promove mais a desmaterialização e por isso, os médicos só podem prescrever manualmente em caso de “falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respectiva Ordem profissional, prescrição ao domicílio ou outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês” [57].

A Portaria n. °224/2015, de 27 de julho, define que as prescrições médicas são consideradas válidas quando está presente o número da receita, o local de prescrição ou o código respetivo, a identificação do médico prescritor, a identificação do utente com nome e número de utente e identificação da entidade financeira responsável e número e beneficiário [57].

No caso das receitas manuais estas devem conter ainda a denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, a dosagem, a forma farmacêutica, a dimensão da embalagem e o número de embalagens, a data de prescrição, e esta é válida apenas por 30 dias, a assinatura autografada do médico prescritor e a identificação do motivo que levou à prescrição manual [57].

No verso da receita manual deve ser impressa a informação sobre os medicamentos dispensados, valores e regimes de comparticipação. O farmacêutico deve depois carimbar, assinar e datar, a assinatura do utente é também necessária. Estas receitas podem ser levantadas apenas uma vez, pois a receita tem de ficar na farmácia. Caso o utente não queira todos os medicamentos, não os poderá levantar posteriormente.

Nas várias receitas manuais que validei, detetei alguns erros. Os principais eram a falta da assinatura do médico e a falta do número de beneficiário. A maioria destas receitas

eram prescritas no centro de saúde da localidade, assim os utentes tinham facilidade em regressar e pedir ao médico para corrigir estes erros.

As receitas eletrónicas durante o período do estágio passaram a ter a validade de 1 ano.

5.1.2. Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes (MEP) requerem uma prescrição médica especial.

No ato da dispensa é obrigatório o registo de alguns dados como “ a identidade do utente ou do seu representante, nomeadamente o nome, data de nascimento, número e data do bilhete de identidade ou da carta de condução, ou o nome e número do cartão de cidadão, ou, no caso de estrangeiros, do passaporte, identificação da prescrição através do número de prescrição, identificação da farmácia, nomeadamente o nome e número de conferência de faturas, identificação do medicamento, nomeadamente o número de registo e a quantidade dispensada e a data de dispensa” [57].

Os utentes, muitas vezes por desinformação, mostram-se resistentes a facultar estes dados de registo, é, por isso, importante, explicar com clareza os motivos que levam ao pedido do documento de identificação.

Pela primeira vez, a FN dispensou canábis para fins medicinais (Tilray Flor Seca THC18). O utente teve um acidente de trabalho que o deixou com dores crónicas, após tentar vários outros medicamentos para as dores, todos sem efeito, a médica avançou com a prescrição de canábis para fins medicinais. A prescrição incluía também um inalador da VAPORMED, o site da marca disponibiliza vários vídeos explicativos do funcionamento e limpeza do inalador. Na FN recorreremos a estes vídeos para posteriormente explicar ao utente.



Figura 12 - Inalador VAPORMED e Tilray Flor Seca THC18.

5.1.2.1. Gestão de psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas

Os MEP e as benzodiazepinas, devido à sua capacidade de induzir habituação, e até dependência, quer física quer psicológica, requerem um controlo mais apertado do INFARMED. Por este motivo, é necessário enviar, mensalmente, ao INFARMED o registo de saídas de MEP e as cópias das receitas manuais digitalizadas. Anualmente deve ser enviado o mapa de balanço das benzodiazepinas e dos MEP. O envio do registo de entradas já não se aplica, ficando sem efeito. Estes documentos devem ser arquivados na farmácia por 3 anos.

5.1.3. Regimes de participação

Para um medicamento ter participação, este necessita de ser prescrito em receita médica válida.

A maioria das participações são feitas pelo Estado aos beneficiários do sistema nacional de saúde (SNS). Estas podem ser de 90%, 69%, 37% ou 15% tendo em conta o PVP [58].

Na FN vários utentes eram também beneficiários de outras entidades como a Caixa Geral de Depósitos (CGD), que participa em 90% ou 80%, o utente deve apresentar o

cartão de sócio/beneficiário e o plano é adicionado manualmente, a Fidelidade que comparticipa a 100% e a Sãvida- EDP.

Existem ainda alguns medicamentos/dispositivos médicos sujeitos a diplomas que quando referidos nas receitas estão sujeitos a comparticipações especiais, temos o exemplo dos produtos de ostomia, quando mencionada a Portaria n.º 282/2016, são comparticipados a 100%.

5.2. Dispensa de proximidade de medicamentos hospitalares

O programa de dispensa de medicamentos hospitalares em farmácia, intitulado Operação Luz Verde, foi criado devido à pandemia causada pela COVID-19. Esta operação visa a articulação entre as farmácias e os serviços hospitalares, e permite aos utentes levantar a sua medicação sem ser necessário deslocar-se ao hospital [59]. O utente escolhe a farmácia que lhe é mais conveniente, no entanto, a decisão de dispensar ou não, medicamentos hospitalares é das farmácias, não sendo estas obrigadas a entrar no projeto se assim não pretenderem.

A FN participa na Operação Luz Verde e recebe medicação hospitalar do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (CHULC) e do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC). Quando os medicamentos chegam à farmácia são armazenados num local próprio até à verificação pela farmacêutica responsável. Os medicamentos vêm acompanhados por uma folha de identificação (Anexo IV), do doente e dos medicamentos, e a verificação consiste na contagem das embalagens e anotação da validade e dos lotes. No ato da dispensa, é necessário fazer o registo no Sifarma, além disso, o utente ou a pessoa responsável por levantar a medicação assinam a folha de identificação, assim como o farmacêutico que dispensa, a folha é datada e arquivada na farmácia.

5.3. Medicamentos não sujeitos a receita médica e automedicação

O Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, define também os MNSRM como os medicamentos que não cumpram as características dos MSRM [54].

O aconselhamento destes medicamentos foi um desafio, por haver tantas opções farmacológicas e por não aprofundarmos tanto estas substâncias ativas nas unidades curriculares.

Os MNSRM que mais dispensei na FN foram xaropes para a tosse, antidiarreicos, sprays descongestionantes, pomadas ou comprimidos para dores musculares e antigripais, sendo maioritariamente pedidos pelo utente em regime de automedicação. O Despacho n.º 17 690/2007, de 23 de julho, lista as situações passíveis de automedicação [60].

Ao longo do estágio fui aprendendo o que perguntar quando o utente se queixa de uma destas situações listadas. Muitos xaropes para a tosse e pastilhas para a garganta tem açúcar por isso é muito importante questionar o utente se é diabético ou o caso dos descongestionante que é importante averiguar se há histórico de hipertensão.

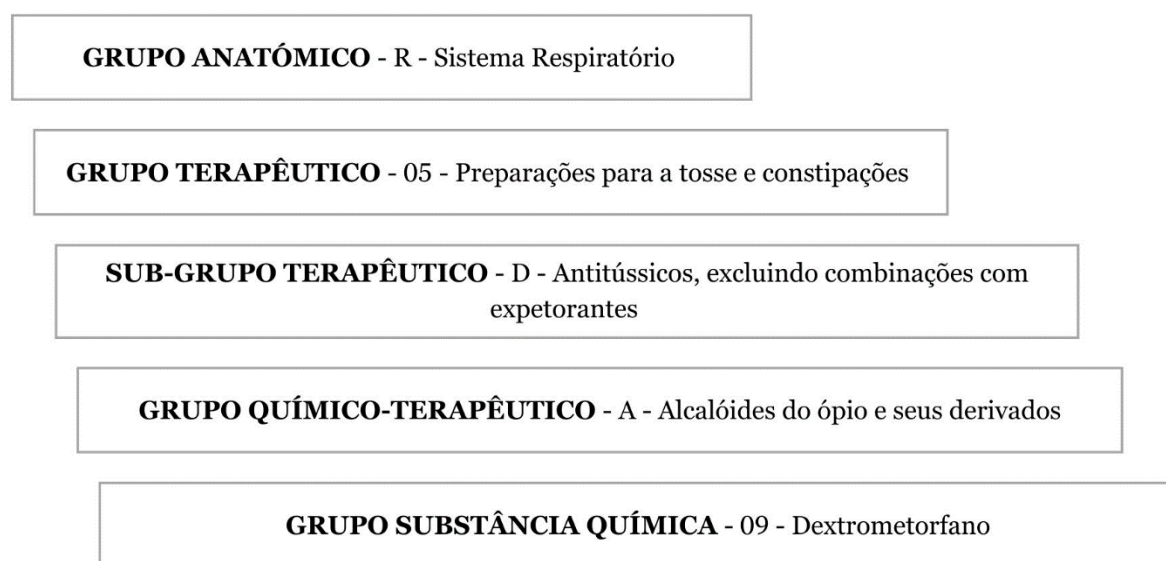


Figura 13 - Classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) do Toceliv 2mg/ml Xarope.

5.4. Medicamentos esgotados

O problema dos medicamentos esgotados acompanhou todo o meu estágio. Foram vários os medicamentos nesta situação, o mais marcante foi o Ozempic (semaglutido), usado no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 não controlada [61]. Para que todos os utentes tivessem acesso ao medicamento foi criada uma tabela onde anotávamos a data da última dispensa. Quando conseguíamos debitar alguma unidade, verificava-se na lista quem era a próxima pessoa a necessitar, tendo em conta que o Ozempi dá para quatro semanas.

Outros como o creme vaginal Ovestin (estriol) e o clonazepam em comprimido (Rivotril e genérico Zepacla) estiveram várias vezes esgotados, mas a situação na FN, quando terminou o meu estágio, já tinha regularizado tendo sido alcançado o stock normal.

5.5. Isenção do IVA

O início do ano de 2023 foi marcado pelo aumento da inflação e como consequência o aumento do preço dos combustíveis e dos alimentos, entre muitos outros serviços e produtos. Uma das medidas do governo foi colocar o IVA a 0% em alimentos/produto considerados essenciais [62].

Esta medida chegou também às farmácias, uma série de produtos destinados a alimentação especial tiveram isenção do IVA temporária. Foi enviada à FN uma lista com o CNP destes produtos.

Também os próprios laboratórios enviaram uma listagem com os seus produtos incluídos nesta isenção, como foi o caso da Nutribén Alter ®. (Anexo V)

5.7. Venda suspensa

As vendas suspensas na FN são feitas em casos muito específicos. Quando a receita passou de validade ou já não tem medicamentos e se trata de medicação crónica de um utente habitual da farmácia que se tem a certeza que voltará com a receita para regularizar a situação.

No período do meu estágio, o centro de saúde da localidade apresentava falta de médicos e a renovação das receitas chegava a demorar quase duas semanas. Quando se realizava uma venda suspensa muitas vezes o utente já tinha pedido nova receita, mas ainda não estava disponível.

6. Preparação de medicamentos

6.1. Preparação de medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados são definidos pela Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” [63].

Na mesma portaria encontramos a definição de fórmula magistral como “o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita que especifica o doente a quem o medicamento se destina” e de preparado oficial como “qualquer medicamento preparado segundo as indicações, 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” [63].

A maioria dos medicamentos manipulados preparados na FN são preparados oficiais, que são preparados seguindo as indicações das monografias do FGP.

A preparação é feita no laboratório da FN garantindo todas as condições de higiene e segurança e só pode ser realizada pelo farmacêutico diretor técnico ou sob sua supervisão [63].

6.1.1. Preço de venda ao público e participação

O PVP dos medicamentos manipulados é calculado recorrendo à fórmula indicada pela Portaria nº 769/2004, de 1 de julho, que é: (Valor dos honorários + Valor das matérias-primas + Valor dos materiais de embalagem) x 1,3, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor [64].

O valor dos honorários é calculado com base num fator (F) que é atualizado todos os anos de forma automática, em 2023 o valor era 5,52. Ao fator F é multiplicado outro fator, definido pela forma farmacêutica final. A quantidade a preparar também influencia os honorários.

O valor dos materiais de embalagem é calculado multiplicando o preço de aquisição, sem IVA, por 1,2.

O valor das matérias-primas é calculado com base no preço de aquisição, sem IVA, e na quantidade utilizada, ou seja o valor de aquisição por unidade é depois multiplicado por um fator que varia consoante as unidades das quantidades utilizadas [64].

Durante o estágio realizei estes cálculos para a Suspensão Oral de Trimetopim a 1% (m/V). (Anexo VI)

A lista de medicamentos manipulados passíveis a participação constava no Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro, no entanto, este foi revogado nas semanas finais do estágio pela Portaria n.º 160/2023, de 12 de junho [65], que tem a lista atualizada. Os medicamentos presentes nesta lista têm uma participação de 30%, a sua prescrição tem de ser feita eletronicamente e deve incluir obrigatoriamente, o nome da substância ativa e forma farmacêutica, que consta na lista em anexo à portaria, assim como a respetiva dosagem, via de administração e quantidade [65].

6.1.2. Manipulados preparados

Tive a oportunidade de preparar três manipulados diferentes, a Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V) (FGP A.III.2), a Pomada de Enxofre a 8% e a Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1).

A Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V) destina-se, especialmente, a uso pediátrico. No entanto, pode também ser uma alternativa a formas sólidas em idosos e indivíduos com dificuldade de deglutição. Está indicada para o tratamento de gastroenterites, infecções do trato respiratório e, particularmente, para a profilaxia e para o tratamento de infecções urinárias.

A Pomada de Enxofre, consiste em enxofre precipitado em vaselina, em concentrações até 10%, e é eficaz no tratamento da escabiose. Deve ser aplicado e mantido durante 24 horas, lavado e reaplicado em 3 dias consecutivos [66].

A Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação está indicada para o tratamento tópico de otites externas, de otites médias crônicas e no pós-operatório ao ouvido [67].

Após a preparação, elaboramos o rótulo com todas as informações necessárias.

6.2. Preparações extemporâneas

As preparações extemporâneas são as que são preparadas no ato da dispensa. Estas incluem, maioritariamente, antibióticos para crianças que se apresentam como pó/granulado para suspensão oral.

No folheto informativo vem detalhado como deve ser feita esta preparação, normalmente, os frascos apresentam uma linha como guia de volume ou trazem seringas medidoras.

Em todas as preparações que reconstitui era necessário, inicialmente, agitar o frasco apenas com o pó para que este se solte das paredes. Foram estas, as suspensões orais de amoxicilina (Cipamox®), de amoxicilina + ácido clavulânico (Clavamox®), de azitromicina (Zithromax®) e de cefuroxima (Zoref®).

Outra suspensão oral que era habitualmente preparada na FN era de rivaroxabano 1mg/ml (Xarelto®), a indicação terapêutica é o tratamento e prevenção da recorrência de tromboembolismo venoso (TEV) em menores de 18 anos [68]. Na embalagem, além do frasco com o granulado, vem uma seringa medidora para fazer a reconstituição, seringas de administração e um folheto informativo com um *qr code* que leva até um

vídeo explicativo de como preparar e administrar consoante o peso da criança (Figura 19) [69].

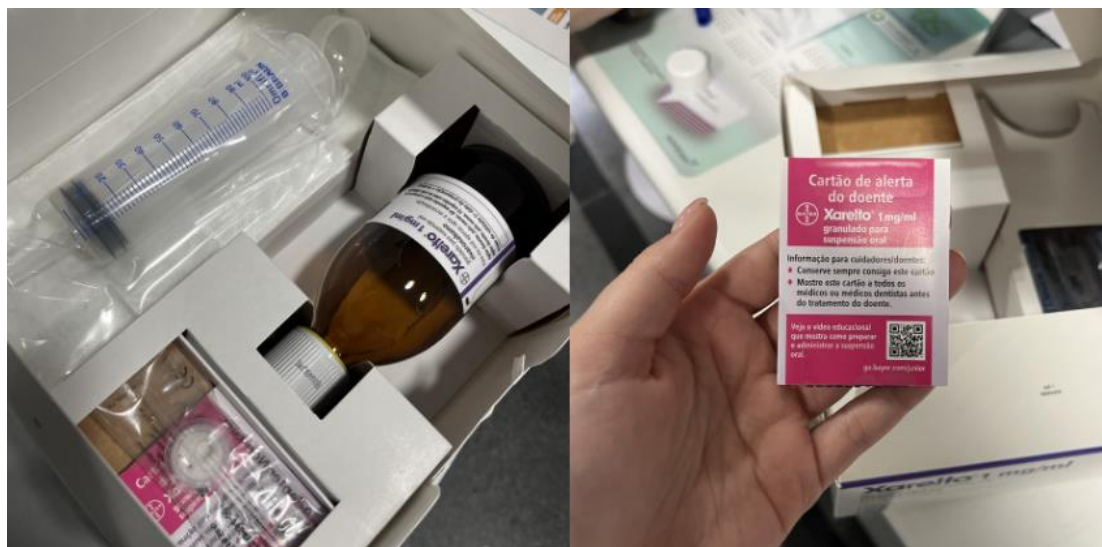


Figura 14 - Embalagem da suspensão oral de rivaroxabano (Xarelto®).

7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Além dos vários MSRN e MNSRM, muitos deles bastante abordados ao longo do curso, deparei-me com uma série de produtos de saúde, alguns abordados em unidades curriculares opcionais e outros que se tornaram um verdadeiro desafio de aconselhamento.

7.1. Medicamentos de uso veterinário

A definição de medicamentos de uso veterinário (MUV) está descrita no Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de julho, e esta diz que MUV 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” [70].

A seleção de produtos veterinários na FN é limitada, possui apenas desparasitantes internos, em comprimido, tanto para parasitas internos (lombrigas) como externos (pulgas e carraças), e externos, em pipetas e coleiras. Tem também contraceptivos para cães e gatos, champôs de lavagem e Conofite®, um spray indicado para dor auricular.

Tive a oportunidade de ver várias receitas de médicos veterinários, uma que me chamou à atenção foi a prescrição de diazepam 10 mg, via retal. O diazepam é a benzodiazepina mais utilizada no tratamento de emergência de convulsões em medicina veterinária. Entra rapidamente no sistema nervoso central e apresenta forte efeito anticonvulsivo [71].

7.2. Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene

As marcas de dermocosmética predominantes na FN são a Caudalie®, a Avène e a Neutrogena®, no entanto, existem, em menor quantidade, produtos de outras marcas.

Os produtos cosméticos são definidos pelo Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de setembro, 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”[72].

Os produtos mais procurados pelos utentes eram os indicados para imperfeições, manchas, rugas, antienvhecimento e hidratação. Os protetores solares foram também muito requisitados principalmente na parte final do estágio.

7.3. Dispositivos médicos

Podemos encontrar a definição de dispositivos médicos no Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de junho, e esta define-os 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: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; Controlo da conceção” [73].

Os dispositivos médicos que mais dispensei na FN foram sacos para ostomia. Uma vez que existe uma gama muito variada destes produtos, não há stock na farmácia, sendo a dispensa feita sempre por reserva.

Outros produtos também várias vezes dispensados são meias de descanso, adesivos, gases esterilizadas, joelheiras, pés elásticos, ligaduras e preservativos.

7.4. Produtos dietéticos de alimentação especial e infantil

O Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de Novembro, define os produtos dietéticos 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 alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos”[74].

O produto dietético de alimentação especial mais dispensado na FN é o Fortimel®, que é um suplemento oral nutricional formulado com uma mistura de quatro proteínas (soroproteína, caseína, ervilha e soja) e, é indicado para a gestão nutricional da malnutrição associada a doença em doentes que não conseguem alcançar as suas necessidades proteicas e energéticas somente com a alimentação habitual. É recomendado em geriatria, perda de peso e/ou apetite, pré e/ou pós-operatório, entre outros [75].

Nos destinados à população infantil, além dos leites em pó como substituição ou suplementação ao leite materno e das papas para criança, a FN dispensa esporadicamente MCT Oil®, utilizado, neste caso, para crianças com alterações no metabolismo ou absorção de triglicéridos de cadeia longa. O MCT Oil® pertence à categoria de produto dietético com carácter terapêutico, no site da Direção-Geral de Saúde (DGS) está disponível a lista dos produtos dietéticos comparticipados [76]. Estes estão, por isso, sujeitos a algumas regras de prescrição como, não poder ser prescritos em receita renovável, no caso de prescrição eletrónica materializada ou manual, estes produtos têm de ser prescritos isoladamente, a prescrição eletrónica materializada deve identificar que é do tipo MDT (prescrição de produtos dietéticos), e na linha da prescrição desmaterializada deve identificar que é do tipo LMDT (Linha de prescrição de produtos dietéticos) [77].

7.5. Fitoterapia

Os produtos utilizados em fitoterapia são obtidos através de plantas medicinais, e contribuem para a melhoria de vários distúrbios nomeadamente, infeções urinárias, dificuldade em adormecer e stress. A FN tem disponível Arkocápsulas® e vários suplementos de arando vermelho, entre outros.

7.6. Suplementos alimentares

Os suplementos alimentares são muito pedidos por parte dos utentes das FN, principalmente, para diminuir a fadiga muscular, para a memória e cognição, multivitamínicos e suplementos de vitamina C para a imunidade. Suplementos com arando vermelho na sua composição são muitas vezes aconselhados quando as utentes apresentam sintomas de infeção urinária, juntamente com a recomendação de se dirigir ao médico.

A mensagem que deve acompanhar a sua dispensa é que os suplementos alimentares devem complementar a alimentação normal e não substituí-la.

8. Farmacovigilância

O farmacêutico comunitário tem um papel fundamental na farmacovigilância, através da interação aquando da dispensa ele pode detetar efeitos adversos aos medicamentos, pode detetar duplicações de medicação ou interações medicamentosas. É por isso, muito importante o farmacêutico estar atento e valorizar as queixas dos utentes.

Um caso que presenciei, foi o de uma utente que referiu que desmaiou porque tomou dapagliflozina (Forxiga®). Foi iniciado um diálogo, além de consultar a ficha da utente, para tentar perceber em que circunstâncias se deu o desmaio. Percebemos então que a utente já tomada dapagliflozina há vários anos e não tinha iniciado nenhuma medicação nova, pelo que não se prosseguiu com a notificação.

Apareciam, várias vezes, duplicações de inibidores da bomba de protões (IBP). O que acontecia nestas situações é que os utentes não diziam aos médicos que já tomavam IBP, e estes prescreviam-nos novamente. Por serem, muitas vezes chamados de protetores de estômago, dá aos utentes a falsa ideia de que são inofensivos, não deixam de ser medicamentos e têm também efeitos adversos. É importante desmistificar esta falsa segurança para diminuir as duplicações de IBP.

9. Outros serviços de saúde prestados na Farmácia Nacional

9.1. Medição do colesterol e glicémia

Na FN há dois aparelhos de medição do colesterol, o Reflotron® Plus que mede apenas o colesterol total, e este valor deve ser inferior a 190 mg/dL. Já o outro aparelho, cobas b 101, faz a medição de todo o perfil lipídico. Estes aparelhos são calibrados mensalmente.

Tabela 4 - Valores de Referência do Colesterol Total, LDL, HDL e Triglicérides [78]. LDL - lipoproteína de baixa densidade; HDL - lipoproteína de alta densidade.

Parâmetro	Valor de Referência (mg/dL)
Colesterol Total	<190
Colesterol HDL	Homens >40 Mulheres > 45
Colesterol LDL	<115
Triglicérides	<150

A medição da glicémia é feita através o medidor da glicose Accu-chek Instant, preferencialmente em jejum, e o valor deve ser inferior a 100 mg/dl.

9.2. Determinação de parâmetros antropométricos e de pressão arterial

Estas medições são feitas numa única máquina, que se encontra na entrada da farmácia. Além de medir a altura e o peso, faz também o cálculo do IMC ($\text{peso}(\text{kg})/\text{altura}^2(\text{m}^2)$).

Tabela 5 - Valores de Referência do IMC [79].

IMC (Kg/m ²)	Classificação
<18,5	Baixo Peso
18,5-24,9	Peso Normal ou Recomendável
25,0-29,9	Pré-Obesidade
30,0-34,9	Obesidade Classe I
35,0-39,9	Obesidade Classe II
≥40,0	Obesidade Classe III

A pressão arterial, é medida também, na máquina que se encontra na entrada da farmácia.

Tabela 6 - Valores de Referência da Pressão Arterial [80].

Parâmetro	Valores de Referência (mmHg)	
Pressão Arterial	Sistólica (PAS)	Diastólica (PAD)
Ótima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal Alta	130-139	85-89
Hipertensão Grau 1	140-159	90-99
Hipertensão Grau 2	160-179	100-109
Hipertensão Grau 3	≥180	≥110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥140	<90

9.3. Administração de vacinas e injetáveis

A administração de vacinas e injetáveis na FN pode ser feita pela Dra. Maria Alves, a DT, pela Dra. Joana Marques e pela Dra. Carmo Ferreira, farmacêuticas certificadas para o efeito.

Apenas assisti à administração da vacina da gripe (PneumoVax-23) na FN, por motivos de privacidade, uma vez que, a maioria das restantes tinham aplicação intramuscular na região do glúteo, como a Testoviron Depot, utilizada como terapia de substituição de testosterona em casos de hipogonadismo masculino e quando a deficiência em testosterona tiver sido confirmada clinicamente e por análises bioquímicas.

9.4. VALORMED – Medicamentos fora de uso

A VALORMED é uma “sociedade sem fins lucrativos à qual está atribuída a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso e de prazo de origem doméstica através do SIGREM (sistema integrado de gestão de resíduos de embalagens e medicamentos)” [81].

A FN tem nas suas instalações um contentor da VALORMED, para que os utentes possam entregar aqui as suas embalagens de medicamentos vazios ou fora de validade. Quando este se encontra cheia, imprime-se um talão de recolha através do Sifarma, que é assinado por um farmacêutico. São posteriormente recolhidas pelos distribuidores, no caso da FN, pela OCP Portugal ou pela Alliance Healthcare. A FN faz também recolha destes resíduos nos lares de idosos e centros de dia a que dá apoio.

9.5. Outros serviços

Uma vez por mês, na FN, é possível fazer rastreios auditivos através de um centro auditivo que se desloca até à farmácia.

10. Cartão Saúde

A FN é aderente às Farmácias Portuguesas e possibilita aos utentes o uso do cartão saúde para acumular pontos. Para os produtos de venda livre, cada euro reverte um ponto, já nos MSRM, a totalidade da venda reverte apenas um ponto por dia.

Os utentes podem rebater os pontos do cartão em produtos ou serviços que constam na revista das Farmácias Portuguesas, “Troque os seus pontos saúde”, em qualquer farmácia aderente.

Os produtos mais adquiridos através do rebate dos pontos, na FN, são géis de banho, sabonete líquido para as mãos e cremes corporais.

11. Conferência do receituário e Faturação

Ao longo do mês a Dra. Carmo Ferreira faz a conferência das receitas manuais, que são automaticamente numeradas pelo sistema, estas são agrupadas em lotes com base no organismo. Cada lote tem no máximo trinta receitas, sendo que apenas o organismo do SNS costuma ter receitas suficientes para fechar um lote.

No final de cada mês, recorrendo ao Sifarma, imprime-se um verbete para cada lote, um resumo de lotes e a fatura, todos os documentos são carimbados, datados e assinados pela DT. Estes documentos são enviados para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) quando o SNS é o organismo responsável pela comparticipação, ou para a Associação Nacional das Farmácias (ANF), quando a comparticipação é feita por outra entidade.

Caso todas as receitas estejam corretas, a farmácia recebe o valor das comparticipações. Se for detetado algum erro a receita é enviada de volta para que seja corrigido.

Assisti à faturação do mês de março e maio.

12. Formação contínua

Além de toda a aprendizagem que adquiri durante estes cinco meses com cada elemento da farmácia e no quotidiano profissional, a FN proporcionou-me uma série de formações, presenciais a convite de algumas marcas e outras online destinadas aos membros da

farmácia (Anexo VII). Tive também momentos formativos com os delegados de informação médica, nomeadamente da Bayer Portugal, onde foi apresentada a gama Bephanthene Tattoo e Bephanthene Eczema, os comprimidos para alergias sazonais Claritine (Loratadina) e a Aspirina® (Anexo VII), da Towa Pharma Portugal, antes chamada To Life, sobre o Dioflav® como alternativa ao Daflon®, e da Mylan, com foco na gama Allergodil (Cloridrato de azelastina) e Betadine.

Estive presencialmente na formação da PharmaNord sobre a Vitamina D, da Zambom sobre o Spidifen EF e o Fluimucil, e da Avène com ênfase nos produtos solares, que se realizaram no Hotel Meliá, em Castelo Branco. (Anexo VII)

Apesar de informal tive um momento de formação sobre marketing emocional.

Juntamente com a DT da farmácia, fiz uma apresentação sobre dores músculo-esqueléticas a um grupo intitulado “Tardes de Alcains”, composto por mulheres entre os 60 e os 90 anos de idade que se juntam todas as quartas-feiras. Esta atividade foi reconhecida da Revista H de agosto-setembro de 2023.

MAIS SAÚDE A PARTIR DOS 60 ANOS

A diretora técnica da Farmácia Nacional de Alcains (no distrito de Castelo Branco), a Dra. Maria Luz Alves juntamente com a estagiária Adriana Valente, reuniram-se no passado dia 7 de junho na Biblioteca da mesma localidade, com o Grupo Informal “Tardes de Alcains”. O objetivo foi partilhar mais informação sobre as Dores Músculo-esqueléticas e esclarecer algumas dúvidas. Este grupo de senhoras, entre os 60 e os 90 anos, já existe desde 2010 e está vocacionado para o desenvolvimento pessoal e intelectual de todos(as) aqueles(as) que querem saber mais sobre todas as áreas do saber, em especial as áreas da saúde e bem-estar.



Figura 15 - Mais Saúde A Partir dos 60 Anos. Atividade promovida pela Farmácia Nacional.

13. Análise SWOT

13.1. Pontos Fortes

O estágio em farmácia comunitária permite-nos ter contacto com o mundo do trabalho, experienciando na prática o que é ser farmacêutico e ter um contacto direto com os utentes.

Considero que houve três pontos muito fortes no meu estágio, a equipa da farmácia, os utentes e o que aprendi nestes cinco meses.

Todos os colaboradores da FN foram incansáveis durante todo o estágio, procuraram sempre ensinar-me o melhor que sabiam e tinham gosto em transmitir-me coisas novas fazendo questão de me chamar quando uma situação diferente aparecia. Guiaram-me sempre que errei para que eu não perdesse a motivação. Foram sem dúvida a melhor equipa que um estagiário pode ter.

Os utentes devem ser o foco das farmácias e dos farmacêuticos, e na FN são. Ensinar-me muito, a ser paciente, a saber ouvir e a “desmontar” as explicações sobre os fármacos ou sobre as doenças que vem já formatadas na nossa mente da teórica. Foram também eles pacientes comigo, no início, quando percebi que ainda estava a aprender, o que me fez sentir sempre acolhida.

Sinto que aprendi imenso durante estes cinco meses, acredito que por ser uma aprendizagem na prática e por me considerar bastante comunicativa, tive mais facilidade em aprender vivenciando as situações.

13.2. Pontos Fracos

Apesar de o MICF ter inúmeras unidades curriculares que abordam temas relevantes, os estudantes não têm preparação suficiente para farmácia comunitária.

As áreas em que tive mais dificuldades, inicialmente, por falta de conhecimento, foram suplementos alimentares, MNSRM e o conjunto de perguntas que devem ser feitas antes de os aconselhar, assim como os produtos de venda livre como os de dermocosmética. Outra dificuldade prendeu-se com os nomes comerciais dos MSRMs, sabemos os princípios ativos, mas quando o utente pede o fármaco pelo nome da marca surge um constrangimento. Ao arrumar os medicamentos tentei sempre associar os nomes comerciais com os princípios ativos o que me ajudou a ultrapassar este obstáculo.

13.3. Oportunidades

A farmácia, em particular a Dra. Maria da Luz, a DT, fez questão de me incluir nas atividades que a FN realizava para a comunidade como formações e rastreios promovendo a minha experiência em várias vertentes.

Tive também a oportunidade de contactar com vários delegados de informação médica e outros profissionais da área que contribuíram para a minha formação.

13.4. Ameaças

A principal ameaça de um farmacêutico, neste momento em Portugal, é sem dúvida a desvalorização da profissão. Muitas vezes esta desvalorização vem de outros profissionais de saúde, as universidades deviam fomentar mais a multidisciplinariedade entre as várias profissões do ramo da saúde. É através do trabalho em equipa que o utente tem o melhor cuidado possível.

A situação que o país atravessa, com vários medicamentos esgotados, é também uma ameaça para o farmacêutico. É muitas vezes complicado transmitir aos utentes as razões que levam à falta dos seus fármacos.

14. Conclusão

A palavra que define os meus 5 meses de estágio é aprendizagem. Aprendi a comunicar com os utentes e a aconselhar corretamente, além de todas as outras funções inerentes à profissão.

O início do meu estágio foi marcado por medo de errar e pressa em aprender, o que aumentava a ansiedade de querer sempre fazer mais e aprender mais. Estes medos foram passando graças à equipa da Farmácia Nacional, que sempre me acolheu e transmitiu segurança e confiança, enquanto me ensinavam. No começo do curso disseram-me que o que aprendemos durante os quatro anos e meio de teoria só faz sentido quando chegamos ao estágio e é verdade, a sensação de “não saber nada” quando chegamos às farmácias de repente liga-se às bases teóricas e sentimos que tudo valeu a pena.

Tendo a FN uma intervenção nos vários lares e centros de dia das redondezas, consegui também perceber na prática a importância que o farmacêutico tem nestas instituições, principalmente a falta que faz.

Este estágio foi muito importante para o meu percurso académico, uma vez que me ajudou a perceber por onde quero que o meu futuro passe, mas também para o meu percurso pessoal.

Um agradecimento final a toda a equipa da Farmácia Nacional, que sempre confiou em mim e nas minhas capacidades e que me mostrou como é ser um bom farmacêutico.

Bibliografia

- [1] M. Fournière, T. Latire, D. Souak, M. G. J. Feuilloy, and G. Bedoux, “Staphylococcus epidermidis and cutibacterium acnes: Two major sentinels of skin microbiota and the influence of cosmetics” *Microorganisms*, vol. 8, no. 11. MDPI AG, pp. 1–31, Nov. 01, 2020. doi: 10.3390/microorganisms8111752.
- [2] B. Dreno, R. Martin, D. Moyal, J. B. Henley, A. Khammari, and S. Seit , “Skin microbiome and acne vulgaris: Staphylococcus, a new actor in acne” *Exp Dermatol*, vol. 26, no. 9, pp. 798–803, Sep. 2017, doi: 10.1111/exd.13296.
- [3] L. K. Oge, A. Broussard, and M. D. Marshall, “Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment” *Am Fam Physician*, vol. 8, Oct. 2019.
- [4] CUF, “Acne.” <https://www.cuf.pt/saude-a-z/acne> (accedido Jul. 4, 2023)
- [5] A. M. O’Neill and R. L. Gallo, “Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris” *Microbiome*, vol. 6, no. 1. BioMed Central Ltd., Oct. 02, 2018. doi: 10.1186/s40168-018-0558-5.
- [6] P. C. Pires *et al.*, “Innovative Aqueous Nanoemulsion Prepared by Phase Inversion Emulsification with Exceptional Homogeneity” *Pharmaceutics*, vol. 15, no. 7, Jul. 2023, doi: 10.3390/pharmaceutics15071878.
- [7] E. Platsidaki and C. Dessinioti, “Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne [version 1; referees: 2 approved]” *F1000Research*, vol. 7. F1000 Research Ltd, 2018. doi: 10.12688/f1000research.15659.1.
- [8] I. L. Kanwar, T. Haider, A. Kumari, S. Dubey, P. Jain, and V. Soni, “Models for acne: A comprehensive study” *Drug Discov Ther*, vol. 12, no. 6, pp. 329–340, 2018, doi: 10.5582/ddt.2018.01079.
- [9] L. Fox, C. Csongradi, M. Aucamp, J. Du Plessis, and M. Gerber, “Treatment modalities for acne” *Molecules*, vol. 21, no. 8. MDPI AG, Aug. 01, 2016. doi: 10.3390/molecules21081063.
- [10] A. C. Proena,  . Luís, and A. P. Duarte, “The Role of Herbal Medicine in the Treatment of Acne Vulgaris: A Systematic Review of Clinical Trials” *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2022. Hindawi Limited, 2022. doi: 10.1155/2022/2011945.
- [11] F. Tabri, “The association between Staphylococcus epidermidis and palmitic acid level in patients with acne vulgaris” *Surgical and Cosmetic Dermatology*, vol. 11, no. 2, pp. 105–109, 2019, doi: 10.5935/scd1984-8773.20191121382.
- [12] A. H. S. Heng and F. T. Chew, “Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris” *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-62715-3.

- [13] A. L. Vaz, “Acne vulgar: bases para o seu tratamento” *Revista Portuguesa De Medicina Geral e Familiar*, vol. 19, Nov. 2003, doi: 10.32385/rpmgf.v19i6.9989.
- [14] A. Patrícia, A. Gomes, P. Doutora, and C. P. Reis, “Nanotecnologia Aplicada ao Tratamento da Acne” Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2013.
- [15] V. K. Rai, N. Mishra, K. S. Yadav, and N. P. Yadav, “Nanoemulsion as pharmaceutical carrier for dermal and transdermal drug delivery: Formulation development, stability issues, basic considerations and applications” *Journal of Controlled Release*, vol. 270. Elsevier B.V., pp. 203–225, Jan. 28, 2018. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.11.049.
- [16] L. Hauk, Ed., “Acne Vulgaris: Treatment Guidelines from the AAD” *Am Fam Physician*, vol. 95, 2017.
- [17] Agência Europeia do Medicamento, “RCM - Isotretinoína.”
- [18] S. Titus and J. Hodge, “Diagnosis and Treatment of Acne” *Am Fam Physician*, vol. 86, 2012.
- [19] A. S. Oliveira *et al.*, “Chemical characterization and bioactive potential of *Thymus × citriodorus* (Pers.) Schreb. preparations for anti-acne applications: Antimicrobial, anti-biofilm, anti-inflammatory and safety profiles” *J Ethnopharmacol*, vol. 287, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.jep.2021.114935.
- [20] Y. Singh *et al.*, “Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery” *Journal of Controlled Release*, vol. 252. Elsevier B.V., pp. 28–49, Apr. 28, 2017. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.03.008.
- [21] A. Elzayat, I. Adam-Cervera, O. Álvarez-Bermúdez, and R. Muñoz-Espí, “Nanoemulsions for synthesis of biomedical nanocarriers” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 203. Elsevier B.V., Jul. 01, 2021. doi: 10.1016/j.colsurfb.2021.111764.
- [22] A. Jintapattanakit, “Preparation of nanoemulsions by phase inversion temperature (PIT) method” *Pharmaceutical Sciences Asia*, vol. 45, no. 1. Mahidol University - Faculty of Pharmacy, pp. 1–12, Jan. 01, 2018. doi: 10.29090/psa.2018.01.001.
- [23] M. Kumar, R. S. Bishnoi, A. K. Shukla, and C. P. Jain, “Techniques for formulation of nanoemulsion drug delivery system: A review” *Preventive Nutrition and Food Science*, vol. 24, no. 3. Korean Society of Food Science and Nutrition, pp. 225–234, 2019. doi: 10.3746/pnf.2019.24.3.225.
- [24] S. Gehrman and H. Bunjes, “Influence of membrane material on the production of colloidal emulsions by premix membrane emulsification” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 126, pp. 140–148, May 2018, doi: 10.1016/j.ejpb.2016.11.006.
- [25] M. Sofia, R. Silva, e M. Fernandes, “Nanotecnologia na dermofarmácia: Aplicação ao tratamento da acne,” Universidade do Algarve, Faro, 2016.

- [26] M. H. Taleb *et al.*, “Origanum vulgare L. Essential oil as a potential anti-acne topical nanoemulsion—in vitro and in vivo study” *Molecules*, vol. 23, no. 9, Aug. 2018, doi: 10.3390/molecules23092164.
- [27] S. Prasad *et al.*, “Efficacy and safety of a nano-emulsion gel formulation of adapalene 0.1% and clindamycin 1% combination in acne vulgaris: A randomized, open label, active-controlled, multicentric, phase IV clinical trial” *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, vol. 78, no. 4, pp. 459–467, Jul. 2012, doi: 10.4103/0378-6323.98077.
- [28] D. W. Hecht and National Committee for Clinical Laboratory Standards., *Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria : approved standard, sixth edition*. NCCLS, 2004.
- [29] F. R. Cockerill and National Committee for Clinical Laboratory Standards., “Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Ninth Edition,” Jan. 2012.
- [30] M. Balouiri, M. Sadiki, and S. K. Ibnsouda, “Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review,” *Journal of Pharmaceutical Analysis*, vol. 6, no. 2. Xi’an Jiaotong University, pp. 71–79, Apr. 01, 2016. doi: 10.1016/j.jpha.2015.11.005.
- [31] J. Chirife, L. Herszage, A. Joseph, J. P. Bozzini, N. Leardini, and E. S. Kohn³, “In Vitro Antibacterial Activity of Concentrated Polyethylene Glycol 400 Solutions” 1983.
- [32] Philippe Daull, Samuel Guenin, Valérie Hamon de Almeida, and Jean-Sébastien Garrigue, “Anti-inflammatory activity of CKC-containing cationic emulsion eye drop vehicles” 2018.
- [33] J. J. Harrison *et al.*, “Copper and quaternary ammonium cations exert synergistic bactericidal and antibiofilm activity against *Pseudomonas aeruginosa*” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 52, no. 8, pp. 2870–2881, Aug. 2008, doi: 10.1128/AAC.00203-08.
- [34] D. Watrobska–Swietlikowska, “Distribution of benzalkonium chloride into the aqueous phases of submicron dispersed systems: emulsions, aqueous lecithin dispersion and nanospheres” *AAPS PharmSciTech*, vol. 21, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1208/s12249-019-1540-7.
- [35] L. Yang *et al.*, “The Antiviral Activity of Caprylic Monoglyceride against Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus In Vitro and In Vivo” *Molecules*, vol. 27, no. 21, Nov. 2022, doi: 10.3390/molecules27217263.
- [36] L. Mussi, A. R. Baby, F. B. Camargo Junior, G. Padovani, B. da S. Sufi, and W. V. Magalhães, “Propanediol (And) caprylic acid (and) xylitol as a new single topical active ingredient against acne: In vitro and in vivo efficacy assays” *Molecules*, vol. 26, no. 21, Nov. 2021, doi: 10.3390/molecules26216704.
- [37] S. R. Prasad *et al.*, “Mechanistic insight into the role of mevalonate kinase by a natural fatty acid-mediated killing of *Leishmania donovani*” *Sci Rep*, vol. 12, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-20509-9.

- [38] S. Y. Chung *et al.*, “Efficacy of combined caprylic acid and thymol treatments for inactivation of *Listeria monocytogenes* on enoki mushrooms in household and food-service establishments” *Food Research International*, vol. 166, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.foodres.2023.112601.
- [39] S. Rani, H. Singh, and C. Ram, “Efficacy and mechanism of carvacrol with octanoic acid against mastitis causing multi-drug-resistant pathogens” *Brazilian Journal of Microbiology*, vol. 53, no. 1, pp. 385–399, Mar. 2022, doi: 10.1007/s42770-021-00639-4.
- [40] C. Koch, S. Nordzieke, J. Grieger, and P. Mayser, “Medium-chain fatty acid esters are effective even in azole-resistant *Malassezia pachydermatis*” *Mycoses*, vol. 65, no. 12, pp. 1188–1193, Dec. 2022, doi: 10.1111/myc.13512.
- [41] R. Rowe, P. Sheskey, and M. Quinn, “*Handbook of Pharmaceutical Excipients*”, 6th edition. 2009.
- [42] Instituto Nacional de Estatística, “Estatísticas em Saúde 2021” 2021.
- [43] INFARMED I.P., “Decreto-Lei nº 53/2007, de 8 de Março” 2007. <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2007/03/04800/14921493.pdf> (acedido Jun. 6, 2023)
- [44] Farmácias Holom, “Quem Somos.” <https://www.farmaciasholon.pt/quem-somos/missao> (acedido Ago. 22, 2023)
- [45] Ordem dos Farmacêuticos, “Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária”, 3ª edição. 2009. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf (acedido Jul. 6, 2023)
- [46] INFARMED I.P., “Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto”, *Diário da República*, 2007. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf (acedido Jul. 6, 2023)
- [47] INFARMED I.P., “Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho” 2014. <https://files.diariodarepublica.pt/2s/2014/07/145000000/1944519446.pdf> (acedido Jul. 6, 2023)
- [48] INFARMED I.P., “Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro” 2010. https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a (acedido Jul. 6, 2023)
- [49] INFARMED I.P., “Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro” 2010. https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Delibera%C3%A7%C3%A3o_145_CD_2010.pdf/ead66219-e91f-49db-a12a-5f60e2399a56 (acedido Jul. 6, 2023)
- [50] INFARMED I.P., “Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro” 2004. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/deliberacao_1500-2004.pdf (acedido Jul. 6, 2023)

- [51] Ministério da Saúde, “Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto” *Diário da República*, 2012. <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/171-2012-179072> (acedido Jul. 12, 2023)
- [52] Ministério da Saúde, “Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos” *Diário da República*, Dec. 2021. https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/0014300159_469595878620679aa0a805.pdf (acedido Jul. 12, 2023)
- [53] INFARMED I.P., “Circular Informativa n.º 019/CD/100.20.200, de 15 de fevereiro de 2015” 2015. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1147844/Projeto+Via+Verde+do+Medicamento/78e5f43c-c724-41a2-aa08-62486796150a> (acedido Jul. 22, 2023)
- [54] Ministério da Saúde, “Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto”, *Diário da República*, 1.ª série, vol. 167, pp. 1-125, 2006. <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2006/08/16700/62976383.pdf> (acedido Jul. 28, 2023)
- [55] J. D. Silva and A. M. Pinto, “Síndrome da Boca Ardente” 2021. <https://gestor.aimgfzonanorte.pt/Uploads/Magazine/Documentos/25663AIMGFvolume11-2-37-41.pdf> (acedido Ago. 21, 2023)
- [56] R. Sá Esteves, J. Marques, and T. Camurça, “Clonazepam na Síndrome da Boca Ardente: Qual a evidência?” *AIMGF Magazine*, vol. 11, Jul. 2021.
- [57] Ministério da Saúde, “Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho” *Diário da República* n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27. <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2015/07/14400/0503705043.pdf> (acedido Ago. 6, 2023)
- [58] Ministério da Saúde, “Portaria nº 195-D/2015, de 30 de junho” 2015. <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/195-d-2015-67644327> (acedido Ago. 6, 2023)
- [59] Ordem dos Farmacêuticos, “Orientações sobre acesso de proximidade a medicamentos e outros dispensados em regime ambulatorio de farmácia hospitalar” https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/noticias/Anexo_II_Orientacoes_sobre_acesso_a_Dispensa_de_Proximidade_CCEFC_30.06.2020.pdf (acedido Jul. 28, 2023)
- [60] Ministério da Saúde, “Despacho n.º 17 690/2007, de 23 de julho.” <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/17690-2007-3189825> (acedido Jul. 28, 2023)
- [61] Agência Europeia de Medicamentos, “RCM - Ozempi, INN-semaglutide.” https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pt.pdf (acedido Ago. 1, 2023)
- [62] Assembleia da República, “Lei n.º 17/2023, de 14 de abril” *Diário da República*, 2023. <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2023/04/07400/0000200004.pdf> (acedido Ago. 6, 2023)

- [63] Ministério da Saúde, “Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho” *Diário da República*, 2004. <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2004/06/129b00/34413445.pdf> (acedido Ago. 4, 2023)
- [64] INFARMED I.P., “Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho” 2004. <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2004/07/153b00/40164017.pdf> (acedido Ago. 4, 2023)
- [65] Ministério da Saúde, “Portaria n.º 160/2023, de 12 de junho” *Diário da República*, 2023. <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2023/06/11200/0001600019.pdf> (acedido Ago. 4, 2023)
- [66] O. Chosidow, “Clinical practices. Scabies.” *N Engl J Med*, vol. 354, no. 16, pp. 1718–27, Apr. 2006, doi: 10.1056/NEJMcp052784.
- [67] C. Santos, “Estabilidade de medicamentos manipulados” Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto, Porto, 2019.
- [68] Bayer Portugal, “Guia do prescriptor - Xarelto”, 2022. https://www.edumaterial.bayer.pt/sites/g/files/vrxlpx27471/files/2022-02/Guia_Prescritor_Xarelto_2022_V4.pdf (acedido Ago. 4, 2023)
- [69] Bayer Portugal, “Rivaroxabano Junior - Instruções” <https://www.rivaroxaban-junior.com/pt-pt/select-package-pt> (acedido Ago. 4, 2023)
- [70] Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, “Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho” *Diário da República*, 2008.
- [71] A. Sofia. Teixeira, “Epilepsia, manejo terapêutico em cães e gatos” Escola Universitária Vasco da Gama, Coimbra, 2014.
- [72] INFARMED I.P., “Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro” 2008. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/115-A_DL_189_2008_5Alt-A.pdf (acedido Ago. 2, 2023)
- [73] INFARMED I.P., “Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho” 2009. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076625/122-A_DL_145_2009_2ALT.pdf (acedido Ago. 2, 2023)
- [74] Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, “Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de Novembro”, 2008. <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2008/11/21900/0787407879.pdf> (acedido Ago. 4, 2023)
- [75] Nutricia, “Fortimel - Indicações Terapêuticas” <https://nutricia.pt/portfolio/fortimel/> (acedido Set. 14, 2023)
- [76] Direção-Geral da Saúde, “Alimentos destinados a uma alimentação especial” <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/alimentos-destinados-a-uma-alimentacao-especial.aspx> (acedido Set. 23, 2023)

- [77] INFARMED I.P., “Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde” https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%FF%FF%FFo/bcdob378-3b00-4ee0-9104-28dodbob7872?version=1.3&previewFileIndex (acedido Set. 23, 2023)
- [78] Direção-Geral da Saúde, “Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto” 2017. <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/abordagem-terapeutica-das-dislipidemias-no-adulto.pdf> (acedido Set. 23, 2023)
- [79] Direção-Geral da Saúde, “Programa Nacional de Combate à Obesidade”. Lisboa, 2005.
- [80] Direção-Geral da Saúde, “Hipertensão Arterial: definição e classificação” 2011. https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/hipertensao-arterial_definicao-e-classificacao.pdf (acedido Set. 23, 2023)
- [81] VALORMED Institucional, “Quem somos” <https://valormed.pt/quem-somos/> (acedido Ago. 2, 2023)

Anexos

Anexo I: Póster e Certificado de Participação no XVIII International CICS-UBI Symposium



CICS-UBI
Centro de Investigação em Ciências da Saúde
Health Sciences Research Center



FACULDADE
CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF AN INNOVATIVE NANOEMULSION AGAINST ACNE VULGARIS RELATED STRAINS

Adriana G. Valente^{1,2*}, Ana S. Oliveira^{1,2}, Adriana O. Santos^{1,2}

¹ CICS-UBI - Health Sciences Research Center, Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal;
² Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal;
(*Email: adriana.g.valente@ubi.pt

Introduction

Acne vulgaris is the most common skin disease, affecting around 85% of the population at any point in their lives. In the development of the disease, there are involved four interrelated processes, namely: the overproduction of sebum, abnormal desquamation of the follicular epithelium, follicular colonization and increased proliferation of the bacteria *Cutibacterium acnes* and inflammation. Other bacteria, primarily *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* proliferate and exacerbate imbalances in the microbiome. [1,2,3]

Objective

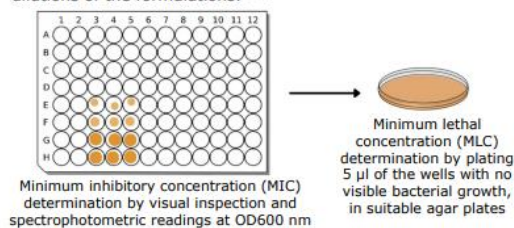
To evaluate whether an innovative nanoemulsion has antimicrobial activity against strains involved in the development of *acne vulgaris*.

Methods

Table 1. Composition of formulations.

Formulation name	Internal phase	External phase
1CaH	Cationic	Water
4NeH	Neutral	
2NeP	Neutral	PEG 4000 a 4%
3CaP	Cationic	
	50%	50%

Following the M07-A10 M11-A8 standards of the Clinical and Laboratory Standards Institute, we prepared a 0.5 MacFarland suspension (corresponding to $1-2 \times 10^8$ CFU/mL) from bacterial cultures (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Cutibacterium acnes*). These suspensions were diluted in a suitable culture medium and exposed to 2-fold dilutions of the formulations. [4,5]



Conclusion

The cationic and the neutral nanoemulsions with PEG 4000 at 4% (w/w) in the external phase were more effective than the ones prepared in water, having lower MICs of 0.25% and 0.12%, respectively. In contrast, the bacteria were not susceptible to the 4NeH formulation, the one lacking a particular lipid, identified as the ingredient responsible for the antimicrobial activity of the innovative nanoemulsion.

However, these tests are still preliminary and complementary studies will be necessary to evaluate the true action of this nanoemulsion on acneic skin.

References

- Ogil LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;8.
- Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, Khammari A, Selté S. Skin microbiome and acne vulgaris: *Staphylococcus*, a new actor in acne. *Exp Dermatol*. 2017;26(9):798-803. doi:10.1111/exd.13296
- Claudel JP, Auffret N, Leccia MT, Poli F, Corvec S, Dreno B. *Staphylococcus epidermidis*: A Potential New Player in the Physiopathology of Acne? *Dermatology*. 2019;235(4):287-294. doi:10.1159/000499858
- Cockerill FR. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*; Approved Standard—Ninth Edition; 2012. www.clsi.org
- Hecht DW. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria*; Approved Standard, Sixth Edition. NCCLS; 2004.

Results

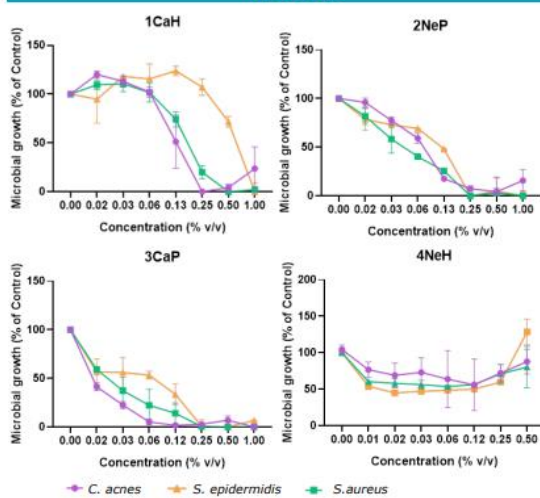


Table 2. Minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum lethal concentration (MLC)

	1CaH		2NeP		3CaP		4NeH	
	MIC	MLC	MIC	MLC	MIC	MLC	MIC	MLC
<i>S. aureus</i>	0,5	>1	0,25	0,25	0,25	0,5	>0,5	>0,5
<i>S. epidermidis</i>	1	>1	0,25	0,25	0,25	0,5	>0,5	>0,5
<i>C. acnes</i>	0,25	0,25	0,25	0,25	0,12	0,12	>0,5	>0,5

Acknowledgements

This work was supported projects UIDB/00709/2020 and UIDP/00709/2020, financed by national funds through the Portuguese Foundation for Science and Technology (FCT). AGV benefited from a scholarship through the MERCI Project ("Programa Verão com Ciência") through FCT and financial support was also provided to ASO (SFRH/BD/136192/2018).





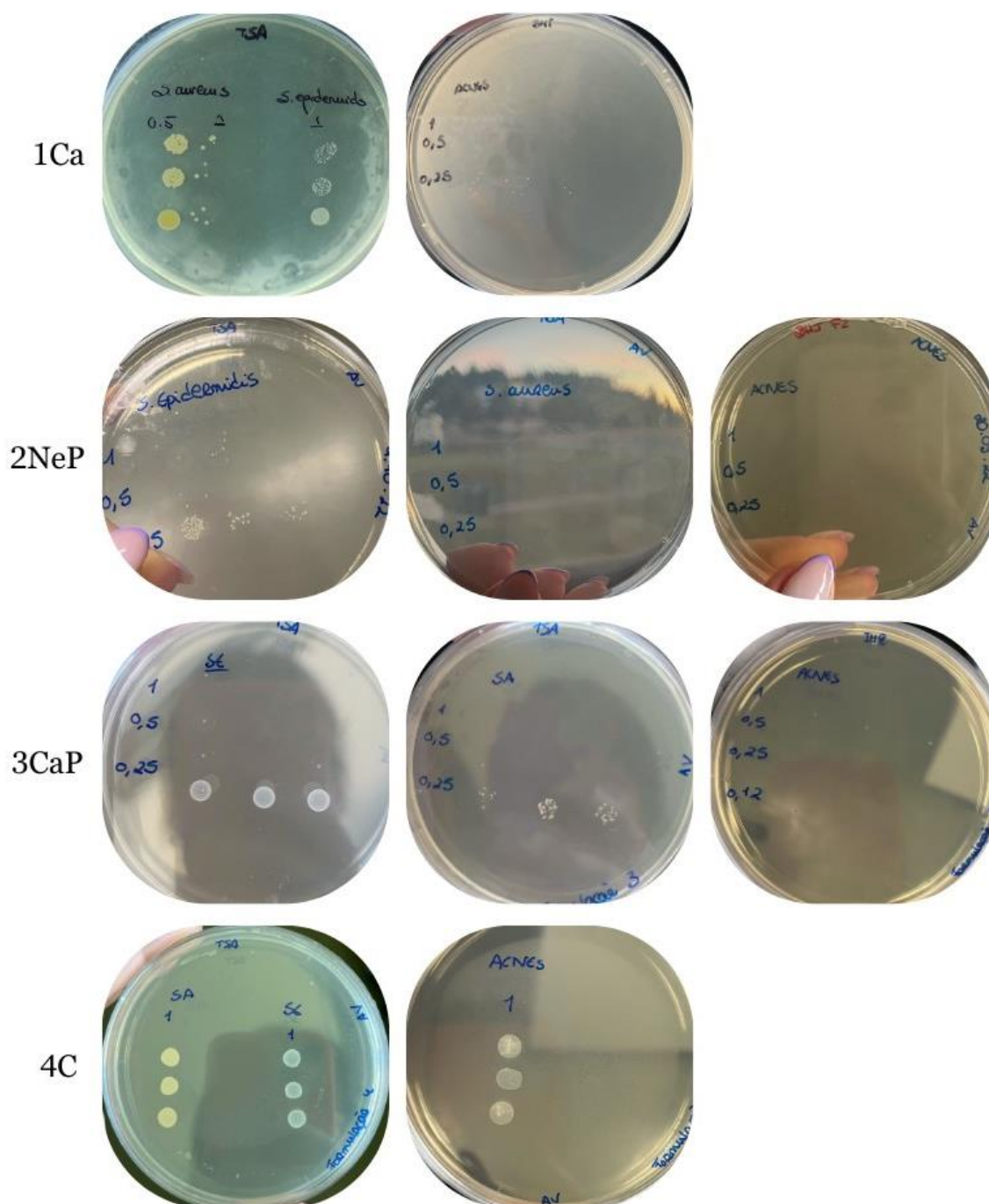


CERTIFICATE

I herewith certify that Adriana Valente presented a poster
in the XVIII International CICS-UBI Symposium, which was held the 10th and 11th July 2023.


The Organizing Committee

Anexo II: Resultados dos testes da CML



Anexo III: Artigo sobre a Farmácia Nacional na Revista H

MARIA DA LUZ ADÃO ALVES

Diretora técnica da Farmácia Nacional de Alcains

Revista H 11

> SER MAIS HOLON

Saber estar perto da comunidade

«Criamos relações próximas e empáticas disponibilizando um atendimento personalizado a cada utente.»



A Farmácia Nacional, situada na Estrada de Santo António nº10A, em Alcains (Castelo Branco), presta serviços à população há muitos anos, tendo mudado para as instalações atuais no ano de 1998.


A nossa visão prende-se com o bem-estar dos nossos utentes, sendo eles na sua maioria idosos. Atendendo a este facto, tentamos criar relações próximas e empáticas, disponibilizando um atendimento personalizado a cada utente. Neste momento temos ativos os serviços de Administração de Vacinas e Injetáveis, medição da Glicémia, Perfil Lipídico, Pressão Arterial, Peso e Altura e IMC. Todos os anos promovemos ações de rastreios que têm o objetivo de melhorar a qualidade de vida da população, como é o caso dos rastreios dermatológicos e os rastreios da Doença Venosa Crónica. No ano passado tivemos a oportunidade de participar no rastreio do cancro do colón rectal, em parceria com a ANF. Ainda em 2022, desta vez em parceria com o agrupamento de

escolas locais e juntas de freguesia de algumas localidades vizinhas, promovemos a testagem à Covid-19 da população, de forma gratuita.

Entrámos para a Holon a 25 de fevereiro de 2014. Mas só em 2021 é que integrámos o Grupo de forma mais ativa, potenciando os projetos Holon, com ganhos para todos: equipa e comunidade. Alguns exemplos deste reforço de parceria são os rastreios auditivos, a parceria com empresas que garantiram a vacinação, da equipa, contra a gripe e a participação no projeto "Um antibiótico nunca vem só".

A intervenção junto da comunidade é uma valência que valorizamos pelo que, recentemente, organizámos uma formação nas "Tardes de Alcains". Para 2023 temos prevista a realização de mais atividades para a promoção da saúde dentro da comunidade escolar porque acreditamos que ao educar as gerações mais novas, contribuímos para mudar os comportamentos no futuro.

Anexo IV: Folha de Identificação, Dispensa de Proximidade



CHUC
CENTRO HOSPITALAR
UNIVERSITÁRIO
DE COIMBRA

Informação Farmacoterapêutica
Serviços Farmacêuticos C.H.U.C. E.P.E.

Pág. 1 / 1
Data: 2023/03/20 09:53:45

Director: [Redacted]

Exmo(a) Sr(a): [Redacted]

Local Prescrição: [Redacted]
Médico Prescritor: [Redacted]
Contacto telefónico dos Serviços Farmacêuticos: [Redacted] (Horário: 9h:30 às 12h, 14h às 15h)

	9h	13h	20h	
Plano Terapêutico:				
Sildenafil 50 mg Comp ;	1Comprimido	1Comprimido	1Comprimido	Qtd. Fornecida 180 ✓ <i>5 semanas</i>
Macitentano 10 mg Comp ;	1Comprimido			Qtd. Fornecida 60 ✓ <i>2 semanas</i>

Lot: SK 1018L
val: 11/2026

Lot: ZE 03530501
val: 12/2026

Custo Total Cedência: 4,784.59 Euros Total a Pagar: 0 Euros

Medicamentos previstos a serem cedidos na próxima consulta farmacêutica:

Nome (DCI)
Macitentano 10 mg Comp
Sildenafil 50 mg Comp

Informações gerais
Se tomar medicamentos não deve ingerir bebidas alcoólicas. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
Tome sempre os medicamentos de acordo com as instruções do seu médico ou do seu farmacêutico.
Caso tenha dúvidas sobre a utilização dos medicamentos, fale sempre com o seu médico ou com o seu farmacêutico.

Termo de Responsabilidade
Eu, [Redacted] portador do C.C/B.I nº [Redacted], pelo presente declaro ter recebido toda a informação relevante ao uso e à conservação do(s) medicamento(s) que compõe(m) o meu tratamento responsabilizando-me pela boa utilização do medicamento e por garantir que os mesmos são transportados e armazenados no domicílio de forma a garantir as condições de conservação que me foram indicadas. Responsabilizo-me também por qualquer extravio ou dano causado à medicação enquanto esta estiver ao meu cuidado.

Atenção:
Data da próxima Cons. médica: 10-08-2023
Data prevista próxima Cons. farmacêutica: 25-05-2023

Farmacêutico Responsável
[Redacted]

Entregue Por
[Redacted]

Recebido Por
Próprio
[Redacted]
C/ Autorização

Data: _____ Mec: _____

Anexo V: Lista de CNP com isenção de IVA da Alter/Nutribén

Nutribén  ALTER

Aldeia Paio Pires, 14 de Abril de 2023

Assunto: Isenção do IVA em produtos alimentares do cabaz alimentar essencial saudável

Estimados Parceiros,

No próximo dia 18.04.2023 irá entrar em vigor a Lei n.º 17/2023 publicada hoje em Diário da República. Esta Lei prevê uma isenção temporária (até 31.10.2023) do IVA em produtos alimentares do cabaz alimentar essencial saudável.

Na sequência do recente envio da listagem do(s) PVP(s) Recomendado(s) para o(s) artigo(s) que comercializamos, e da referida legislação, seguindo o entendimento de todos os associados da ANID*, vimos pelo presente informar, quais serão os produtos onde o Alter/Nutribén entendeu ser aplicável esta isenção:

Código CNP	Código EAN	Produto
6239129	5600389825024	Leite Nutribén AR Pro-Alfa 800g
6352955	5600389826038	Leite Nutribén Confort 700g
6061721	5600389821484	Leite Nutribén Confort 800g
7134890	5600389820128	Leite Nutribén Hidrolisado 1 400g
7134908	8430094319740	Leite Nutribén Hidrolisado 2 400g
7135012	8430094319764	Leite Nutribén Baixo Peso 400g

Esta isenção é aplicável ao abrigo do "Artigo 2.º, n.º 1, alínea l) **Produtos dietéticos destinados à nutrição entérica** e produtos sem glúten para doentes celiacos", dado que os produtos por nós indicados são, todos eles, reconhecidos pela DGAV como Produtos para Fins Medicinais Específicos (FSMP)**.

Cada Operador poderá, assim, assumir e divulgar como PVP(s) Recomendados, aqueles que foram comunicados pelo Alter/Nutribén até esta data, mas deduzidos do respetivo valor de IVA.

Alertamos para o facto de não existir qualquer jurisprudência quanto a este assunto, que poderá estar sujeito a diferentes interpretações, assim como a inspeções levadas a cabo pela AT.

Não obstante a presente informação, os PVP's e as taxas de IVA a contemplar nos mesmos são definidos pelo operador de modo unilateral, autónomo, considerando a sua própria análise e interpretação, e de acordo com e os seus interesses comerciais e estratégicos. Não podendo, pois, ser imputado à Alter/Nutribén, consequências decorrentes de eventuais ações inspetivas.

Sem outro assunto, apresentamos os nossos melhores cumprimentos,

Atenciosamente,



José Cardoso

Gestor Unidade Nutribén

[*] ANID - Associação Nacional da Indústria de Alimentação Infantil e Nutrição Entérica e Parentérica

[**] FSMP - Food for Special Medical Purposes

Anexo VI: Cálculo do PVP da Solução Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)

Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)

A.III.2.

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	preço da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Trimetoprim	100 g	45,16€	1	0,45	x 1	x 1,2	= 0,54
Essência hidrossolúvel de banana					x	x	=
Xarope simples, BP2000 (FGP B.7.)	1kg / 780ml	5,27€	1	0,00675	x 100	x 1,6	= 1,08
					x	x	=
					x	x	=
subtotal A							1,62€

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	forma farmacêutica	quantidade	F(€)	factor multiplicativo	valor
valor referente à quantidade base	Suspensão	100	5,52	x 4,5	= 24,84
valor adicional				x	x
subtotal B					24,84€

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	Factor multiplicativo	valor
Frasco vidro Âmbar	0,6	x 1	x 1,2	= 0,72
		x	x 1,2	=
		x	x 1,2	=
		x	x 1,2	=
subtotal C				0,72€

PREÇO DO MEDICAMENTO MANIPULADO: $1,3 \times (A + B + C)$ 35,334

+ IVA 2,12

D 37,50€

dispositivos auxiliares de administração	preço unitário	quantidade	valor
subtotal E			

PREÇO FINAL: D + E 37,50€

Operador _____ Supervisor _____

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Anexo VII: Certificados de Participação em Formações presenciais e online durante o período de estágio

Certificado de Formação

Este documento certifica que

Dra. Adriana Valente

completou a Formação Bayer Consumer Health sobre

Bepanthen Tatto, Bepanthen SensiControl, Claritine e Aspirina

09.03.2023
local, data


formador

Science for a **better life**

**Pharma Nord
ACADEMY**

CERTIFICADO

Adriana Valente

esteve presente na ação de formação subordinada ao tema:

Um olhar sobre a importância da Vitamina D

realizada pela Pharma Nord, no Hotel Meliá Castelo Branco,
a 07 de Março 2023, com a duração de 3 horas.


(Diretora Técnica)



CAUDALÍE

PARIS

DECLARAÇÃO

Eu, Madalena Gusmão, declaro para os devidos efeitos que Adriana Valente, colaboradora da Farmácia Nacional em Alcains, esteve presente na formação das gamas antimanchas, antiacne, solares, eaux fraîches e óleos de corpo, da marca CAUDALIE.

Esta formação decorreu através da aplicação Zoom no dia 26 de Abril de 2023, das 21h às 22h, com a duração de 1h.

Porto, 9 de maio de 2023



Madalena Gusmão
Diretora Geral Caudalie Portugal



Andreia Rocha
Responsável de Formação Caudalie Portugal

CERTIFICADO DE FORMAÇÃO

Certifica-se que

Adeliana Valente

participou na: **Formação Presencial- Avène Proteção Solar**
no dia 15 de Junho de 2023 , às **19.30H** com a duração de
2.30H.

Lisboa /19/06/2023

Certificado N° F296171/2020

Avène

A-DERMA

Klorane

DUCRAY

FURTERER

A formadora:


Paula Barros