



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Efeito da associação de tripsina e clotrimazol em biofilmes preformados de *Candida albicans***

**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária e Investigação**

**Jessica Lopes Baptista**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Palmeira-de-Oliveira  
Coorientador: Mestre Rita Machado

**Covilhã, junho de 2015**



# Dedicatória

Aos meus pais e à minha irmã, que sempre estiveram e que espero que sempre estejam do meu lado. Por todo o esforço que fizeram, especialmente durante estes 5 anos, que tenham e continuem sempre a ter orgulho em mim.



# Agradecimentos

Depois de 5 anos de muito esforço e dedicação, resta-me agradecer a todos os que contribuíram para que chegasse até aqui.

Começo por agradecer à Professora Doutora Ana Palmeira de Oliveira, pela oportunidade que me deu de participar neste projeto, pelo apoio e disponibilidade que permitiram a concretização deste trabalho. À minha coorientadora, Dr.<sup>a</sup> Rita Machado por toda a ajuda, paciência e disponibilidade. Agradeço a ambas os conhecimentos transmitidos e a simpatia, e a toda a equipa do laboratório que sempre se mostrou disponível para me ajudar. Um agradecimento também à Dr.<sup>a</sup> Catarina Ferreira pela amabilidade, cooperação e disponibilidade permanente no tratamento das amostras. À Oviger que amavelmente cedeu os tecidos, sem os quais não seria possível a elaboração desta dissertação.

Agradeço a toda a equipa da farmácia de Bодiosa, em especial à Dr.<sup>a</sup> Margarida Coelho, minha orientadora de estágio, por me terem recebido, transmitido os mais variados conhecimentos, e por me fazerem sentir como parte da vossa família. Um muito obrigado.

Aos meus amigos. Aqueles que já faziam parte da minha vida antes desta jornada, e àqueles que entraram na minha vida graças a ela. Sem vocês, que sempre estiveram presentes nos bons e maus momentos, não teria chegado aqui. Obrigada.

E por fim, à minha família. Se hoje sou quem sou, e estou onde estou, é graças a vocês que lutaram e se esforçaram para que assim fosse. Um eterno obrigado.



# Resumo

Este relatório de estágio encontra-se dividido em dois capítulos: um relativo à componente de investigação laboratorial e outro relativo ao estágio curricular em farmácia comunitária.

As infeções provocadas por *Candida*, designadas por candidoses, são muito prevalentes, afetando cerca de 75% das mulheres durante a idade fértil. Uma das estirpes mais associada a este tipo de infeção é *Candida albicans*, possuindo muitos fatores de virulência entre os quais a possibilidade de formar biofilmes. Os biofilmes são estruturas multicelulares envolvidas em substâncias poliméricas extracelulares, produzidas pelas próprias células, formando uma matriz. Os biofilmes, por constituírem uma barreira à penetração dos compostos antifúngicos, protegem as leveduras que se encontram inseridas nesta matriz, contribuindo para a virulência de *Candida*. Desta forma, torna-se essencial descobrir novas terapêuticas eficazes contra este fator de virulência. Este trabalho surge assim como uma possibilidade para o desenvolvimento de uma terapia sinérgica entre o clotrimazol e a tripsina, de forma a possibilitar a destruição de biofilmes. Neste projeto utilizou-se um modelo *ex vivo* suíno para testar diferentes concentrações de tripsina, clotrimazol e da associação de ambos, em biofilmes preformados de *Candida albicans*. Procedeu-se também à determinação da atividade enzimática da tripsina sobre a caseína, assim como se testou a viabilidade das células expostas a tripsina e clotrimazol, recorrendo à redução do MTT.

O estágio curricular em farmácia comunitária, realizado na farmácia de Bodiosa, em Viseu, decorreu entre 26 de janeiro e 13 de junho, e permitiu-me integrar uma equipa de trabalho focada no utente e no seu acompanhamento. O capítulo II descreve o funcionamento de uma farmácia comunitária e todas as atividades que realizei na mesma: geração e receção de encomendas, armazenamento, atendimento ao público, medição de parâmetros fisiológicos, entre outros.

## Palavras-chave

*Candida albicans*, biofilme, modelo *ex vivo*, associação, tripsina, clotrimazol, farmácia comunitária.



# Abstract

This report is divided into two chapters: one related to the laboratorial research and the other concerning the internship in community pharmacy.

Infections caused by *Candida*, called candidiasis, are very prevalent, affecting about 75% of women during childbearing age. *Candida albicans* is the strain more frequently related to this infection, exhibiting many virulence factors including the ability to form biofilms. Biofilms are multicellular structures involved in an extracellular polymeric matrix. Biofilms are very important to *Candida* virulence, since they are quite resistant to antifungal therapy. This is due to the biofilm ability of sequester the antifungal agents. So, it becomes mandatory to find out new effective therapies against this virulence factor. This work emerges as a possibility to the development of a synergistic therapy between clotrimazole and trypsin, in order to enable the destruction of biofilms. In this project, it was used an *ex vivo* porcine model to test different concentrations of trypsin, clotrimazole and the association of both, on preformed *Candida albicans* biofilms. The determination of the enzymatic activity of trypsin on casein it was also proceeded, as well as it was tested the cell viability exposed to trypsin and clotrimazole, using MTT reduction.

The internship on community pharmacy at Bodiosa pharmacy, in Viseu, occurred between January 26th and June 13th and allowed me to integrate a working team focused on patients and their follow-up. The second chapter describes the functioning of a community pharmacy and all the activities that I performed: orders, storage, product dispense, measurement of physiological parameters, among others.

## Keywords

*Candida albicans*, biofilms, *ex vivo* model, association, trypsin, clotrimazole, community pharmacy.



# Índice

Capítulo 1 - Efeito da associação de tripsina e clotrimazol em biofilmes preformados de <i>Candida albicans</i> .....	1
1. Introdução .....	1
1.1 <i>Candida albicans</i> .....	3
1.2 Biofilmes de <i>Candida</i> .....	3
1.3 Modelos de biofilme de <i>Candida in vitro, ex vivo e in vivo</i> .....	5
1.4 Terapêutica anti- <i>Candida</i> .....	8
1.5 Estratégia terapêutica de associação.....	8
1.6 Clotrimazol .....	9
1.7 Tripsina.....	10
2. Objetivos .....	10
3. Materiais e métodos .....	11
3.1 Matérias-primas e reagentes .....	11
3.2 Estirpe .....	12
3.3 Equipamentos .....	12
3.4 Preparação do tecido vaginal .....	12
3.5 Procedimento experimental .....	13
3.5.1 Modelo <i>ex vivo</i> .....	13
3.5.2 Teste da caseína .....	16
3.5.3 Viabilidade dos tecidos após a exposição à tripsina e ao clotrimazol.....	17
4. Resultados e Discussão .....	18
4.1 Modelo <i>ex vivo</i> .....	18
4.1.1 Comparação de tempos de incubação dos tecidos .....	18
4.1.2 Comparação do método de preparação do tecido .....	20
4.1.3 Controlo de biofilme .....	21
4.1.4 Comparação de diferentes concentrações de tripsina .....	21
4.1.5 Comparação de diferentes concentrações de clotrimazol .....	23
4.1.6 Combinações de clotrimazol e tripsina .....	25
4.2 Teste da caseína.....	26
4.3 Viabilidade dos tecidos após a exposição à tripsina e ao clotrimazol .....	26
5. Conclusões.....	28
6. Referências bibliográficas .....	29
Capítulo 2 - Estágio curricular em Farmácia Comunitária .....	33
1. Introdução .....	33
2. Organização da farmácia .....	34
2.1 Localização da farmácia .....	34
2.2 Horário de funcionamento .....	35
2.3 Espaço físico da farmácia .....	35

2.3.1 Espaço exterior .....	35
2.3.2 Espaço interior .....	36
2.4 Recursos humanos e suas funções .....	40
2.5 Funções do diretor técnico .....	42
2.6 Equipamento informático .....	43
2.7 Equipamentos gerais e específicos da farmácia .....	44
2.8 Informação e documentação específica .....	44
3. Medicamentos e outros produtos de saúde .....	45
3.1 Definição de conceitos .....	45
3.2 Sistemas de classificação .....	46
3.3 Localização na farmácia .....	47
4. Aprovisionamento e armazenamento .....	49
4.1 Critérios para a seleção de um fornecedor .....	49
4.2 Encomenda .....	50
4.3 Receção e verificação de encomendas .....	51
4.4 Marcação de preços .....	53
4.5 Armazenamento .....	53
4.6 Controlo dos prazos de validade .....	54
4.7 Devoluções .....	55
5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento .....	56
5.1 Farmacovigilância .....	57
5.2 ValorMed .....	58
6. Dispensa de medicamentos .....	58
6.1 Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica .....	59
6.2 Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial .....	63
6.3 Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica .....	64
6.4 Venda suspensa .....	64
6.5 Venda a crédito .....	65
6.6 Regimes de comparticipação .....	65
6.7 Produtos ao abrigo de um protocolo .....	66
6.8 Receita médica eletrónica .....	66
7. Automedicação .....	67
7.1 Indicação farmacêutica .....	68
8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde .....	69
8.1 Produtos cosméticos e de higiene oral .....	69
8.2 Produtos dietéticos para alimentação especial .....	70
8.3 Fitoterapia e suplementos nutricionais .....	71
8.4 Medicamentos de uso veterinário .....	71
8.5 Dispositivos médicos .....	72
9. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia .....	73
9.1 Antropometria .....	74
9.2 Medição da pressão arterial .....	74

9.3 Medição de parâmetros fisiológicos .....	75
9.3.1 Glicemia capilar .....	75
9.3.2 Colesterol total e triglicéridos .....	76
9.3.3 Ácido úrico .....	76
9.4 Teste de gravidez .....	76
9.5 Aconselhamento de nutrição e de podologia .....	77
9.6 Administração de injetáveis .....	77
9.7 Parceria com o Centro de Dia de Bodiosa .....	78
9.8 Eventos para a comunidade .....	78
10. Preparação de medicamentos .....	79
10.1 Matérias-primas e material de laboratório .....	80
10.2 Manipulação .....	80
10.3 Regimes de preços .....	81
10.4 Preparações extemporâneas .....	81
11. Contabilidade e gestão .....	82
11.1 Legislação laboral .....	82
11.2 Receituário e faturação .....	82
11.3 Documentos contabilísticos .....	84
11.4 Incidência fiscal .....	85
11.5 Formação dirigida à equipa de trabalho da farmácia .....	86
12. Conclusão .....	87
13. Referências bibliográficas .....	88
Anexo I .....	90
Anexo II .....	93
Anexo III .....	94
Anexo IV .....	95
Anexo V .....	97
Anexo VI .....	98
Anexo VII .....	99



# Lista de Figuras

## Capítulo 1

Figura 1 – Estrutura do clotrimazol.

Figura 2 – Tecido antes da preparação.

Figura 3 – Tecido após a preparação.

Figura 4 – Procedimento de cultura de fixação dos biofilmes no modelo *ex vivo* vaginal suíno desenvolvido.

Figura 5 – Procedimento do teste de caseína.

Figura 6 – Procedimento do método utilizado para testar a viabilidade dos tecidos às substâncias teste.

Figura 7 – Teste da viabilidade das concentrações de tripsina e clotrimazol, utilizando MTT.

## Capítulo 2

Figura 1 – Esquema da localização dos medicamentos do armário atrás do balcão.

Figura 2 – Esquema de localização dos medicamentos e produtos de saúde da farmácia de Bodiosa.

Figura 3 – Procedimento para a dispensa de um medicamento.



# Lista de Tabelas

## Capítulo 1

Tabela 1 – Substâncias teste e respectivas concentrações utilizadas no teste da viabilidade dos tecidos após exposição ao clotrimazol e à tripsina.

Tabela 2 – Controlo de tecido congelado às 24 e 48h de incubação.

Tabela 3 – Controlo de tecido fresco às 24 e 48h de incubação.

Tabela 4 – Comparação entre tecido *full thickness* e tecido dermatomizado (ampliação de x10).

Tabela 5 – Biofilme de *Candida albicans* às 24 e 48h em diferentes ampliações, em tecido congelado.

Tabela 6 – Efeitos de diferentes concentrações de tripsina em biofilmes de *Candida albicans* de 24h, em tecido congelado (ampliação de x10).

Tabela 7 – Efeitos de diferentes concentrações de clotrimazol em biofilmes de *Candida albicans* de 24h, em tecido congelado (ampliação de x10).

Tabela 8 – Efeito da combinação de tripsina e clotrimazol, em concentrações variáveis, em biofilmes de *Candida albicans* de 24h (ampliação de x10).

Tabela 9 – Absorvâncias obtidas através do teste da caseína para soluções testadas.

## Capítulo 2

Tabela 1 – Recursos humanos e funções desempenhadas.

Tabela 2 – Requisitos de envio obrigatório ao INFARMED.

Tabela 3 – Valores de referência da pressão arterial.

Tabela 4 – Valores de referência para a glicemia capilar.

Tabela 5 – Valores de referência para o colesterol total e triglicéridos.

Tabela 6 – Documentos contabilísticos.



## Lista de Acrónimos

AH	Alliance Healthcare
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
ATC	Anatômico-Terapêutico-Químico
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CEDIME	Centro de Informação do Medicamento da Associação Nacional de Farmácias
CIM	Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos
CVV	Candidoses Vulvovaginais
CVVR	Candidoses Vulvovaginais Recorrentes
DCI	Denominação Comum Internacional
DM	Dispositivo Médico
DMSO	Dimetilsulfóxido
FEFO	First Expire First Out
FGP	Formulário Galénico Português
HBSS	Hank's Balanced Salt Solution
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
IRC	Imposto de Pessoas Coletivas
IRS	Imposto de Pessoas Singulares
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MM	Medicamentos Manipulados
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MOPS	Ácido 3-(N-morfolino)propanossulfónico
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MTT	Metiltiazolildifeniltetrazólio
MUV	Medicamento de Uso Veterinário
PBS	Phosphate Buffered Saline
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PRM	Problemas Relacionados com os Medicamentos
PUV	Produto de Uso Veterinário
PVC	Policloreto de Vinil
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
QS	Quórum-sensing
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RME	Receita Médica Eletrónica
RNM	Resultados Negativos associados à Medicação
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
SDA	Sabouraud Dextrose Agar
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPE	Substâncias Poliméricas Extracelulares
USF	Unidade de Saúde Familiar - Extensão de Bódiosa



# Capítulo 1 - Efeito da associação de tripsina e clotrimazol em biofilmes preformados de *Candida albicans*

## 1. Introdução

A candidose é uma infecção causada por *Candida spp.*, podendo apresentar-se como superficial ou sistêmica. A disseminação de *Candida* através da corrente sanguínea pode culminar em infecções sistêmicas, sendo os principais fatores de risco a lesão no trato gastrointestinal e a neutropenia [1]. Estas estão associadas a uma mortalidade elevada mas são relativamente raras, desenvolvendo-se em indivíduos severamente imunocomprometidos [2].

Contrariamente, as candidoses superficiais são mais prevalentes, e menos lesivas para o hospedeiro, incluindo-se neste grupo as candidoses orais e vaginais [2]. Em termos da resposta inflamatória do hospedeiro, a resposta imune adaptativa tem um papel importante na proteção contra candidoses orais e gastrointestinais, enquanto nas candidoses vulvovaginais (CVV) é a resposta inata que predomina [3].

As CVV são causadas pelo crescimento anormal de leveduras no epitélio vaginal estimando-se que afete 75% das mulheres pelo menos uma vez na vida, principalmente durante a idade fértil [3,4,5]. Candidoses vulvovaginais recorrentes (CVVR), definidas como três ou mais episódios por ano, são menos prevalentes (5-8%) [3,5]. Os sintomas frequentemente associados a esta patologia incluem prurido, dor, descarga vaginal anormal, dispareunia e eritema vaginal e vulvar [5,6]. Outros sintomas também frequentes são o edema da vulva e vagina, e ardor ao urinar. Estes sintomas aumentam de intensidade no período pré-menstrual, começando aquando da ovulação e atingindo um pico de intensidade na semana antes da menstruação, quando o pH vaginal diminui devido a um aumento do teor de glicogénio no meio vaginal, provocado pelos altos níveis de progesterona e estrogénio [4,6]. Estes sintomas diminuem rapidamente durante a menstruação [6]. Com o aumento do glicogénio vaginal, propicia-se o desenvolvimento da infecção, pois este serve como fonte de carbono para os fungos, promovendo o crescimento e germinação das leveduras, aumentando a sua capacidade de adesão ao epitélio vaginal [4]. O estrogénio além de aumentar o glicogénio vaginal, também diminui a infiltração de leucócitos e subregula a imunidade mediada por

células. Assim, devido ao fator hormonal, as CVV não ocorrem antes da menarca ou após a menopausa, a não ser que haja terapia de reposição hormonal com estrogénios [6].

*Diabetes mellitus* descontrolada, imunossupressão, gravidez e reposição hormonal constituem fatores que predispõem para a CVV, estando também descrito na literatura o uso de antibióticos de largo espectro como possível fator de risco, visto que poderão levar à disrupção da flora vaginal normal [4-6]. Apesar de várias espécies de *Candida* estarem implicadas nestes dois tipos de infeção (CVV e CVVR), *C. albicans* é o agente etiológico predominante, sendo responsável por cerca de 85-95% destas infeções [3].

Para provocar infeções no seu hospedeiro *C. albicans* recorre a mecanismos de patogenicidade, entre os quais se destacam a sua capacidade de transitar entre a forma de levedura e hifa (dimorfismo) e a sua capacidade de formar biofilmes, sendo ambos desencadeados por contacto com superfícies [7,8]. Em termos de vantagens, a formação de biofilmes permite a proteção de *C. albicans* do meio envolvente, disponibilidade de nutrientes e cooperação metabólica entre as células [9]. Também a sua habilidade de resistir a variações de pH, produção de toxinas e enzimas extracelulares, que através da sua ação hidrolítica podem afetar a função e viabilidade celular do hospedeiro, e a sua flexibilidade metabólica são importantes fatores de patogenicidade [4,7,9]. A flexibilidade metabólica além de ser benéfica para o crescimento e sobrevivência de *C. albicans*, também afeta a sua virulência, aumentando-a [7]. A fonte de carbono é crítica para a colonização por *Candida spp.*, sendo que *C. albicans* requer glucose ou frutose para colonizar o trato geniturinário. Experiências realizadas em ratos diabéticos confirmaram que a glucose promove diretamente resistência desta estirpe aos antifúngicos [8].

A colonização do hospedeiro por parte de *C. albicans* requer adesão às células, mediada por adesinas, encontradas na parede celular do fungo. Assim, a facilidade de adesão ao epitélio também constitui um fator de virulência de relevância [4,6,9]. Crê-se que as hifas tenham maior capacidade de adesão às células epiteliais, invadindo o epitélio mais facilmente que as leveduras, promovendo uma integridade estrutural e uma arquitetura característica ao biofilme [4,10].

Em mulheres resistentes à infeção por *C. albicans*, as células do epitélio vaginal são importantes para a proteção contra infeção, pois estas falham em sinalizar a interação entre *Candida* e as mesmas, não promovendo assim uma resposta leucocitária. Outro motivo para a resistência é um aumento local dos mediadores da imunidade inata [3,11]. Em mulheres suscetíveis, as CVV estão associadas a uma migração significativa de neutrófilos para o epitélio vaginal, iniciando-se uma resposta inflamatória em resposta à interação de *C. albicans* com as células vaginais. Esta resposta inflamatória é a causa dos sintomas associados à infeção [3].

A CVV é a segunda infecção vaginal mais prevalente, logo a seguir à bacteriose vaginal, sendo *Candida albicans* o agente infeccioso causal mais comumente encontrado [7,12]. A capacidade desta levedura para formar biofilmes na presença de superfícies bióticas ou abióticas dificulta a ação terapêutica dos agentes antifúngicos [1].

Assim sendo, este trabalho surge como uma possibilidade para o desenvolvimento de uma terapêutica mais eficaz na destruição dos biofilmes formados por *Candida albicans*, usando um dos antifúngicos mais comercializados em Portugal, clotrimazol (Gino-Canesten®), e associando-o a uma enzima, tripsina. Espera-se através da utilização de um modelo *ex vivo* conseguir obter resultados promissores para uma futura associação farmacoterapêutica sinérgica entre a tripsina e o clotrimazol.

## 1.1 *Candida albicans*

*Candida albicans* é um fungo pertencente à flora saprófita humana, sendo encontrado predominantemente em superfícies mucosas húmidas, particularmente no trato gastrointestinal, na vagina e na cavidade oral, onde o seu crescimento é controlado por competição com outros microrganismos e pela ação do sistema imunitário [1,2,7]. É um microrganismo dimórfico, apresentando-se sob a forma de levedura ou sob a forma de hifa, contribuindo para a sua capacidade de adaptação [4]. É considerado um fungo oportunista, podendo permanecer durante toda a vida do hospedeiro como um microrganismo comensal, tornando-se patogénico em indivíduos debilitados e suscetíveis, causando assim infeções [1,2,7]. É um agente infeccioso que pode invadir qualquer local no hospedeiro, desde superfícies como a pele e unhas, até órgãos e tecidos profundos [13].

As espécies de *Candida* são conhecidas como importantes agentes de infeções adquiridas em meio hospitalar, principalmente associadas a implantes como cateteres, próteses, válvulas cardíacas prostéticas e outros dispositivos médicos [14].

## 1.2 Biofilmes de *Candida*

Os biofilmes produzidos por microrganismos podem ser definidos como estruturas multicelulares que se ligam a substratos. Nestas estruturas as células encontram-se envolvidas em substâncias poliméricas extracelulares (SPE), que as próprias produzem, constituindo uma matriz extracelular, e que são fundamentais para os mecanismos de defesa do biofilme [1,2]. Os biofilmes são constituídos por dois tipos de células: leveduras e hifas [15]. Como referido anteriormente, a formação de biofilmes por parte de *C. albicans* é um importante fator de virulência deste fungo. O biofilme pode ser formado em superfícies bióticas (como por exemplo, células das mucosas) ou abióticas (como o caso dos cateteres) [1,3,7]. As características da superfície de contato, a estirpe de *Candida* e a competição/cooperação bacteriana no local, são alguns dos fatores que contribuem para a formação de biofilme [16].

O processo de formação do biofilme inicia-se com a adesão das leveduras à superfície de suporte, seguindo-se por uma proliferação das mesmas, constituindo uma fina camada de células. Com a multiplicação e crescimento celular, ocorre a formação de hifas (processo que se designa por maturação do biofilme), produção de uma matriz extracelular e, por fim, dispersão de leveduras recém-formadas a partir do biofilme, com possível colonização e infecção noutros locais, contribuindo diretamente para o aumento da virulência/patogenicidade de *Candida* [1,3,7].

A dispersão de leveduras ocorre como resposta a alterações ambientais, tais como falta de nutrientes, modificação na composição dos mesmos ou diminuição do pH. Um aumento da acidez do meio resulta numa indução da produção de leveduras a partir das hifas do biofilme, aumentando a sua concentração e conseqüentemente a sua dispersão [17]. A dispersão das células a partir do biofilme, assim como o desenvolvimento e manutenção do mesmo, também são em parte controlados por um processo designado por *quórum-sensing* (QS) [18]. O QS é uma estratégia de comunicação célula-célula, com o objetivo de prevenir uma sobrepopulação desnecessária e controlar a competição por nutrientes [19]. É um processo que envolve a sincronização dos fatores de virulência e que se encontra dependente da densidade celular [20]. Para tal, são secretadas pelas células do biofilme, pequenas moléculas sinalizadoras cuja concentração aumenta proporcionalmente com o número de células, que se acumulam no ambiente extracelular até atingirem um limiar de concentração que leva a uma ativação das células e a uma conseqüente resposta por parte das mesmas [18,20,21]. A resposta passa pela inibição do dimorfismo de novas células de levedura formadas, que se destacam e colonizam um novo local, contribuindo para o processo infeccioso [21]. As células dispersas são as responsáveis diretas por candidoses sistémicas, pois apresentam uma maior capacidade de adesão, assim como desenvolvem tubos germinativos em maior quantidade e são capazes de produzir biofilmes mais robustos que as células do biofilme [17].

As estruturas dos biofilmes podem diferir de acordo com as suas condições de crescimento, sendo que, no geral, após 24 a 48 horas de formação do biofilme, este consiste numa fina camada de leveduras responsável pela fixação de uma camada mais espessa, contendo leveduras e hifas [1]. Esta camada mais espessa, constituída pela matriz extracelular que envolve leveduras e hifas, estende-se para fora da superfície [3]. A adesão inicial é mediada por fatores não-específicos, como hidrofobicidade da superfície, e por adesinas específicas na superfície do fungo que reconhecem ligandos como proteínas séricas [19]. Análises *in vivo* em ratos, revelaram que 8 horas após inoculação de *Candida* o epitélio vaginal apresenta proliferação de leveduras, mas com pouca ou nenhuma matriz, sendo que às 24 horas esta já é existente, assim como se verifica a presença de hifas, havendo uma acumulação de matriz às 48 horas que é mais extensa e cobre o biofilme inteiro às 72 horas [15].

A matriz é a característica que mais distingue os biofilmes microbianos [14]. Ela depende das condições de crescimento às quais o biofilme está sujeito, havendo uma maior quantidade de matriz a ser produzida quando as células estão rodeadas por fluxo de líquido, comparado com condições estáticas [1]. A matriz é constituída por hidratos de carbono, no caso de *C. albicans* maioritariamente glucose (32%), mas também  $\beta$ -1,3-glucano que é o principal responsável pela função de sequestro; proteínas; fósforo e ácido urónico [14,22]. Também é constituída por DNA extracelular, que além de um papel estrutural, também desempenha um papel protetor [22]. Ainda se levanta a hipótese desta molécula contribuir para a modulação da resposta do sistema imunitário do hospedeiro [23]. Além de todos estes elementos, também a presença de moléculas sinalizadoras são essenciais para a distribuição de nutrientes e atuam como barreira protetora à difusão de antifúngicos [8]. As colónias na matriz estão separadas por canais aquosos, providenciando a circulação de nutrientes no interior do biofilme [14]. As forças coesivas e adesivas da matriz contribuem para a estabilidade mecânica do biofilme, mediando interações estáveis entre célula-célula e célula-superfície [22,23]. Estas células mostram reduzida suscetibilidade a antifúngicos comumente utilizados, assim como uma menor propensão para serem fagocitadas. Isto deve-se às SPE que sequestram agentes antimicrobianos, limitando a sua difusão no biofilme e o seu acesso às células, restringindo também o acesso por parte de fagócitos, funcionando como uma barreira protetora [1, 2]. Assim sendo, os biofilmes são muito resistentes à terapêutica antifúngica, não só devido à sua complexa arquitetura e à sua própria matriz, mas também ao aumento da expressão de bombas de efluxo e ainda à sua plasticidade metabólica [7]. Estima-se que estas células possam sobreviver a concentrações de antifúngicos até 1000 vezes superiores do que as células planctónicas [24]. Contudo, equinocandinas e anfotericina B provaram ser efetivas como tratamento anti-biofilmes, tanto em estudos *in vitro* como *in vivo*. Fármacos como azóis ou análogos da pirimidina, por sua vez, mostraram-se ineficazes [1,24]. A suscetibilidade dos biofilmes de *C. albicans* a antifúngicos pode ser dependente da maturação ou da fase de crescimento dos mesmos [24].

O fato das leveduras quando no biofilme possuírem elevada resistência à terapia antifúngica, pode explicar a ocorrência de CVVR devido à não-erradicação de *C. albicans* da vagina [4]. As CVV respondem rapidamente a terapia antifúngica tópica, que também pode ser usada na CVVR. No entanto, nesta última condição é mais eficaz o tratamento com terapia antifúngica oral, normalmente prolongada [6].

### **1.3 Modelos de biofilme de *Candida in vitro, ex vivo e in vivo***

Os modelos de formação *in vitro* de biofilmes de *C. albicans*, incluem modelos estáticos e modelos dinâmicos [25]. O modelo estático mais usado, e descrito por vários autores recorre a placas de 96 poços para a formação de biofilmes. Neste método coloca-se em cada poço uma suspensão calibrada da levedura em meio “*Roswell Park Memorial Institute*” (RPMI) 1640, incubando-se a 37°C durante 24 horas. Após este tempo, o biofilme é formado no fundo dos

poços, podendo ser utilizado para diferentes tipos de estudos, nomeadamente os testes de suscetibilidade a antifúngicos [10,22,26]. Este modelo, embora simples, útil e muito utilizado, está longe de mimetizar a formação de biofilme *in vivo*, devido à limitação de nutrientes e da acumulação de metabolitos [13,25]. Os resultados dos testes de suscetibilidade a antifúngicos neste modelo variam com a duração do crescimento do biofilme antes da administração do antifúngico e com o regime de dosagem do mesmo [22].

Nos modelos dinâmicos de formação de biofilmes de *Candida*, estes podem ser formados quer por ligeira agitação, utilizando por exemplo um Erlenmeyer, quer através de um fluxo contínuo de meio, ambos tentando simular o ambiente *in vivo* ultrapassando os problemas encontrados nos modelos estáticos [25,27,28]. Um modelo recente deste último tipo é o descrito por Shao *et. al* (2015) em que os autores utilizam um método inovador para a formação de biofilmes baseado no princípio da gravidade tendo por base um fluxo contínuo de meio de cultura (“*modified gravity-supported free-flow biofilm incubator*” (GS-FFBI)). Este aparelho consiste numa série de tubos contendo uma porção de policloreto de vinil (PVC), que estão ligados inferiormente a um injetor que promove a entrada ascendente de meio. Os tubos encontram-se numa estufa que mantém a temperatura a 37°C. A porção de PVC incubava-se previamente durante 2 horas também a 37°C, com suspensão de *C. albicans* em RPMI, (meio que é utilizado durante todo o processo), para facilitar a adesão inicial. O meio mantém-se sem contaminação durante 96 horas e os biofilmes crescem entre as 24 e as 96 horas [25]. Outro método de fluxo contínuo é o aparelho modificado de Robbins. Como no anterior, este aparelho também possui uma bomba, permitindo o fluxo de meio a taxa constante, que está ligada a um contentor com discos que possuem o material onde se irá formar o biofilme. O aparelho é incubado a 37°C e a formação do biofilme ocorre em 24 a 48 horas [27]. Quando comparados com o modelo estático, os modelos de fluxo são mais dispendiosos, requerem material especializado e possuem uma menor rapidez de processamento de grandes quantidades de amostras [13]. No entanto, apesar de ambos os modelos originarem biofilmes constituídos por leveduras e hifas, os modelos dinâmicos produzem biofilmes mais rapidamente (às 8 horas os seus biofilmes são comparáveis aos de 24 horas num modelo estático) e com uma maior quantidade de SPE, sendo assim mais espessos, do que os modelos estáticos [13,24,28].

Harriot *et al.* (2010) descrevem um modelo *ex vivo* e um modelo *in vivo* para a formação de biofilmes, utilizando ratos. No primeiro as vaginas são colhidas e cortadas longitudinalmente para expor o epitélio, colocando-se porções de tecido em placas de 6 poços, com o epitélio virado para cima. É adicionada suspensão de *C. albicans* a cada poço, havendo de seguida uma incubação em estufa a 37°C com CO<sub>2</sub>. No modelo *in vivo*, procede-se à inoculação intravaginal de suspensão de *C. albicans*, e após 48 horas os animais são eutanasiados, sendo as vaginas excisadas e cortadas longitudinalmente, expondo o epitélio para se observar microscopicamente a formação de biofilme. Ambos os modelos apresentam SPE e as fases de formação do biofilme, sendo que no modelo *ex vivo* estas fases apresentam-se mais

aceleradas: isto pode dever-se ao facto deste tecido estar completamente submerso em meio contendo antibiótico, não havendo assim uma competição microbiótica como no tecido vivo, ou com o facto de não haver resposta imune como no modelo *in vivo*. Os biofilmes formados no modelo *ex vivo* provaram ser fenotipicamente similares aos formados *in vivo* [3]. Os modelos usando roedores têm aplicação limitada aquando da extrapolação para humanos, pois o epitélio vaginal dos mesmos é queratinizado, sendo assim mais resistente a danos, o que não acontece com o epitélio vaginal humano, pois esta apresenta um epitélio escamoso, estratificado e não queratinizado [29,30].

Um outro modelo *in vivo* é o da irritação vaginal no coelho, onde 1ml da substância a testar é inserida diariamente durante 10 dias, através de um cateter ou seringa. Findo esse tempo, os animais em teste são eutanasiados e o tecido vaginal recolhido para posteriores análises. As desvantagens deste método passam pelas diferenças entre o tecido vaginal do coelho e o humano, pois o epitélio vaginal do coelho é colunar, assim como diferenças ao nível da acidez vaginal, da produção de muco cervical e de processos inflamatórios [30].

Modelos usando tecido vaginal suíno apresentam vantagens: este tecido é anatómica, fisiológica e metabolicamente similar ao humano, ambos apresentam um epitélio não queratinizado, estratificado e escamoso, assim como apresentam semelhanças na composição lipídica, no pH, na resposta inflamatória, na secreção vaginal e na produção de muco cervical [29, 30]. Anderson *et al.* (2013) usaram este tipo de tecido no desenho de um modelo *ex vivo* para determinação de efetividade de antissépticos: o tecido vaginal é excisado dos animais e utilizado num espaço de 3 horas. Porções de tecido são colocadas em placas de seis poços dentro de inserto de cultura celular com o epitélio virado para cima. O microrganismo a testar é colocado em cada poço, numa suspensão em RPMI 1640, sendo a placa posta numa estufa a incubar a 37°C com 7% de CO<sub>2</sub>. Os fármacos a testar são adicionados após a incubação com o microrganismo, diretamente na superfície da mucosa, sendo que a placa é colocada novamente na estufa a incubar às mesmas condições [31]. Um modelo *ex vivo* é vantajoso na medida em que os tecidos são de fácil obtenção, o seu manuseamento simples quando comparado com animais (modelos *in vivo*) e vários explantes podem ser obtidos de um único espécimen [29,31]. Em modelos *ex vivo*, para avaliar a viabilidade dos tecidos, é utilizado o teste de viabilidade recorrendo à redução do sal brometo de metiltiazolildifeniltetrazólio (MTT) a um formazan de cor roxa. Esta redução só é efetuada por células viáveis, com um metabolismo ativo. Neste ensaio, após a exposição dos tecidos com a substância teste, os mesmos são lavados com tampão fosfato salino (“*Phosphate Buffered Saline*” - PBS) e incubados com o MTT preparado em meio de cultura. De seguida o formazan é extraído das células onde se acumula, recorrendo a isopropanol, sendo o resultado obtido (formazan) analisado espectrofotometricamente [31,32,33].

## 1.4 Terapêutica anti-*Candida*

O tratamento de CVV depende se a mesma é não-complicada (definida como episódios esporádicos de infecção ligeira a moderada, causada por *C. albicans* em mulheres não imunocomprometidas) ou complicada (casos de infecção grave, CVVR, CVV na gravidez, CVV associada a condições médicas como imunossupressão ou ainda associada a estirpes *Candida* não-*albicans*) [12,34].

O tratamento de CVV não complicada passa por terapia tópica de curto-prazo ou por uma única dose oral. Uma das opções disponíveis e recomendada é o uso local de azóis, em creme ou óvulo, durante 3 dias, havendo um desaparecimento dos sintomas após 2 a 3 dias, sendo este tratamento eficaz em 80 a 90% dos casos [12,35]. Como terapia tópica podem ser utilizados diversos azóis como o fluconazol, butoconazol, clotrimazol, miconazol, tioconazol ou terconazol [36].

O tratamento de CVV complicada é mais prolongado que o anterior, devendo-se aplicar o tratamento tópico com azóis pelo menos durante 1 semana ou uma terapia oral a cada 3 dias, no total de 3 doses. Nestes casos também deve ser considerada uma terapia de manutenção, sendo a primeira linha de tratamento o uso de azóis orais, em dose semanal durante 6 meses [12,34].

Os azóis são uma classe de antimicóticos de largo espectro que atuam inibindo a via de formação do ergosterol (esterol específico presente na membrana plasmática de *Candida spp.*), ligando-se ao lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilase, que é responsável pela conversão do lanosterol a ergosterol, levando à disrupção da membrana celular, modificando a sua função e fluidez [9,16,37]. Modificações nesta via constituem um mecanismo de resistência de *C. albicans*, não só para azóis, como para fármacos relacionados [9].

Tal como já foi referido anteriormente, os biofilmes de *C. albicans* possuem reduzida suscetibilidade a antifúngicos, pois as SPE limitam a difusão destes agentes no biofilme [1,2]. Em estudos *in vitro* e *in vivo* em animais, provaram que equinocandinas e anfotericina B são efetivas como tratamento anti-biofilmes, ao contrário de azóis ou análogos da pirimidina [1,24]. Como forma de ultrapassar esta ineficácia, tem-se vindo a realizar estudos com foco no sinergismo entre moléculas, tentando obter uma combinação terapêutica contra os biofilmes associados a *C. albicans* [1].

## 1.5 Estratégia terapêutica de associação

O fato de existirem cada vez mais infecções resistentes à terapia antifúngica leva à procura de novas estratégias terapêuticas, entre as quais a utilização de terapêuticas combinadas. Esta estratégia surge como uma tentativa de superar as resistências dos microrganismos [38].

Combinações terapêuticas entre diferentes moléculas são frequentemente utilizadas pela vantagem terapêutica que apresentam quando os seus efeitos benéficos são aditivos ou sinérgicos, ou quando os efeitos terapêuticos desejados são atingidos necessitando de uma menor dose de fármaco, minimizando assim a toxicidade relacionada com a dose [39]. Além destas vantagens, a combinação terapêutica também apresenta a possibilidade de diminuir a emergência de estirpes resistentes [38]. Neste sentido, o grupo de investigação no qual o meu trabalho se insere, tem vindo a estudar a possibilidade de associação de azóis e enzimas para o tratamento de CVV.

## 1.6 Clotrimazol

O clotrimazol (1-[(2-clorofenil)-difenilmetil]imidazol) é um azol, estando indicado para o tratamento de candidose vaginal recorrente e infeções da vulva e áreas adjacentes [12,40,41]. Dependendo da sua concentração no local de ação, pode ser fungistático ou fungicida [41]. Apresenta-se sob a forma de creme ou comprimido vaginal e possui uma absorção vaginal que pode variar entre os 3 a 10%. A pequena quantidade que é rapidamente absorvida é metabolizada pelo fígado a metabolitos inativos, que depois são excretados na bÍlis. Os possíveis efeitos adversos quando o fármaco é aplicado na vagina incluem: ligeira sensação de queimadura e aumento na frequência urinária, exantema cutâneo e raramente dores abdominais. Outros possíveis efeitos adversos envolvem o parceiro sexual, que pode experienciar irritação uretral ou peniana [39,40,41]. É pouco provável que o clotrimazol desencadeie efeitos sistémicos quando aplicado intravaginalmente [41].

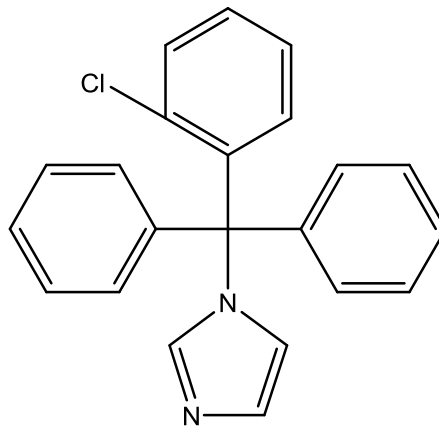


Figura 1 - Estrutura do clotrimazol.

O uso de uma combinação antifúngica pode melhorar o tratamento da infeção associada a biofilmes de *Candida*, rompendo o biofilme e prevenindo a resistência do mesmo [37].

Nos casos de CVV recorrente é necessário um tratamento mais prolongado, como terapia tópica durante pelo menos 1 semana ou com terapia oral, que como já foi referido é mais eficaz [6,12].

## 1.7 Tripsina

A tripsina é uma enzima proteolítica pertencente à família das proteases de serina, sendo composta por uma única cadeia polipeptídica de 223 aminoácidos. É obtida por ativação do tripsinogénio, apenas quando este atinge o lúmen do intestino delgado, através de uma enterocinase que cliva um hexapéptido na cadeia N-terminal [42,43]. A sua função passa pela clivagem entre os aminoácidos arginina e lisina, tendo a sua solução uma atividade enzimática ótima a pH 8 [42,44,45]. A tripsina é mais estável a pH 3, contudo a sua atividade enzimática a este pH é reversivelmente inibida [42]. Esta enzima participa no processo digestivo e noutros processos biológicos [45]. É um pó branco cristalino ou amorfo, muito utilizado na indústria alimentar, assim como no campo biológico: tem aplicabilidade em biotecnologia e em produtos para a cicatrização de feridas [41,42,43].

Esta enzima já foi estudada no âmbito da dissociação celular, sendo utilizada para remover células aderentes de superfícies de cultura. Concentrações elevadas de tripsina lesionam membranas celulares e matam células, daí que deve ser utilizada em baixas concentrações [45]. Para evitar autólise e manter a sua estabilidade, esta enzima deve ser tamponada em soluções salinas contendo iões  $\text{Ca}^{2+}$  ou  $\text{Mg}^{2+}$ , como por exemplo a solução salina de Hank's ("Hank's Balanced Salt Solution" - HBSS) [43,46]. Tendo em conta a sua utilização na dissociação celular, esta enzima será associada ao clotrimazol, devido à sua potencial destruição de biofilmes, que permitirá ao antifúngico atuar, destruindo as células de *C. albicans*.

## 2. Objetivos

Este trabalho de investigação teve como principal objetivo estudar o efeito da associação de tripsina com o clotrimazol, na destruição de biofilmes de *Candida albicans* preformados em tecido vaginal de porca, recorrendo a um modelo *ex vivo*.

Com vista a atingir este objetivo, delinearão-se os seguintes objetivos específicos:

- Otimização do método de preparação do tecido, comparando tecido *full thickness* e dermatomizado;
- Comparação da integridade dos tecidos frescos e congelados, após 24 e 48 horas de incubação, assim como a formação e integridade do biofilme de *C. albicans* às 24 e 48 horas de incubação;
- Avaliação do efeito de várias concentrações de tripsina em biofilmes de 24 horas de *C. albicans*;
- Análise do efeito da associação da tripsina e clotrimazol, em biofilmes de 24 horas de *C. albicans*;

- Determinação da atividade enzimática da tripsina sobre a caseína, sozinha e combinada com o clotrimazol;
- Determinação da toxicidade da tripsina e do clotrimazol, nas concentrações estudadas, no modelo *ex vivo* vaginal suíno.

## 3. Materiais e métodos

### 3.1 Matérias-primas e reagentes

Na realização deste estudo utilizou-se tripsina extraída do pâncreas de suínos (SIGMA®, Alemanha) e clotrimazol (SIGMA®, Alemanha). A tripsina foi preparada em solução salina de Hank's (Hank's Balanced Salt Solution - HBSS), numa concentração inicial de 2mg/ml e clotrimazol preparado em dimetilsulfóxido (DMSO, VWR®, França), numa concentração inicial de 1600µg/ml.

Na preparação de HBSS utilizou-se a bula disponibilizada pela SIGMA: 0,4g de cloreto de potássio (Panreac®, Espanha), 0,06g de fosfato de potássio monobásico (SIGMA®, Alemanha), 8,0g de cloreto de sódio (Fisher Chemical®, EUA), 0,04788g de fosfato de sódio dibásico (Panreac®, Espanha), 1,0g de D-glucose (Fisher Chemical®, EUA) e 0,35g de bicarbonato de sódio (Panreac®, Espanha), para 1 litro de solução a pH4,2.

A suspensão de *C. albicans* foi preparada em água peptonada tamponada (Merck®, Alemanha).

O meio Sabouraud Dextrose Agar (SDA) foi utilizado na avaliação da concentração da suspensão de células de leveduras preparadas.

O meio RPMI-1640 estéril utilizado no modelo *ex vivo* foi preparado adicionando 10,4g de RPMI (SIGMA®, Alemanha) e 35,53g de ácido 3-(N-morfolino)propanossulfónico (MOPS), para 1 litro de solução a pH 7,2. Também se utilizou soro fetal bovino (Merck®, Alemanha) e estreptomicina-penicilina (SIGMA®, Alemanha).

O meio RPMI foi esterilizado recorrendo a filtração, e o meio SDA e a água peptonada foram esterilizados em autoclave.

Para o teste da caseína utilizou-se tampão fosfato de potássio (SIGMA®, Alemanha), solução de caseína (SIGMA®, Alemanha) e solução de ácido tricloroacético (SIGMA®, Alemanha).

Para o teste de toxicidade de tripsina utilizou-se MTT (Amresco®, EUA), isopropanolol (Fisher Chemical®, EUA) e tampão fosfato salino (Phosphate Buffered Saline - PBS).

### 3.2 Estirpe

Neste trabalho foi utilizada a estirpe *Candida albicans* ATCC 10231, numa suspensão em água peptonada tamponada a 5,0 MacFarland.

### 3.3 Equipamentos

No método do modelo *ex vivo* foi necessário utilizar equipamento como estufas de incubação: estufa a 37°C (Nuair®, Reino Unido) e a 37°C com 10% de CO<sub>2</sub> (Binder®, Alemanha), microscópio ótico (Zeiss®, Alemanha), densitómetro (Grant®, Reino Unido), dermatomo manual, leitor de microplacas (Biorad®, EUA) e espectrofotómetro (VWR®, Alemanha).

### 3.4 Preparação do tecido vaginal

O tecido vaginal utilizado quer no modelo *ex vivo*, quer no teste de toxicidade de tripsina, foi cedido pelo matadouro local (Oviger®, Alcains, Castelo Branco). Os tecidos foram recolhidos de porcas de engorda com cerca de 6 meses de idade. As amostras foram transportadas no frio e preparadas imediatamente após a sua recolha (até no máximo 4 horas após o abate).



Figura 2 - Tecido antes da preparação.

A preparação consistiu na remoção de todo o tecido em excesso, bexiga, trompas de Falópio, ovários e a porção inferior do cólon, reservando o vestíbulo para os ensaios (Figura 2). A partir do clítoris, a vagina foi aberta longitudinalmente expondo o epitélio (Figura 3) removendo-se de seguida todo o tecido adiposo em excesso. O vestíbulo foi imerso em HBSS a pH 4,2 e de seguida embrulhado em papel de alumínio e congelado a -20°C.



Figura 3 - Tecido após preparação.

### 3.5 Procedimento experimental

#### 3.5.1 Modelo *ex vivo*

O modelo *ex vivo* foi utilizado para a formação de biofilmes de *C. albicans* nas porções de tecido vaginal suíno, após 24 horas de incubação [3]. Para tal, o tecido após descongelado em HBSS pré-aquecido a 37°C, foi cortado em porções com cerca de 4cm<sup>2</sup> de área, colocando-se cada porção individualmente em cada poço de placas de 6 poços, com o epitélio virado para cima.

Numa primeira fase procedemos ao teste de comparação da integridade do tecido em controlos de tecido incubados durante 24 e 48 horas. Deste modo foram preparados controlos de tecido que corresponderam a porção de tecido vaginal incubado durante 24 horas a 37°C com 10% de CO<sub>2</sub> no poço com 5ml de meio A (RPMI (3,6:5 - v/v), estreptomicina-penicilina (1:5 - v/v) e soro fetal bovino (0,4:5 - v/v)). Após incubação, removeu-se o meio e adicionou-se formol. Os controlos de 48 horas foram preparados incluindo a substituição do meio de cultura, após as 24 horas de incubação do tecido, por remoção do meio, e adição de novo meio: 5ml de meio B (RPMI (4:5 - v/v) e estreptomicina-penicilina (1:5 - v/v)), voltando-se a incubar nas mesmas condições. Após este período, o meio foi removido e adicionado formol.

O meio B difere do meio A por não possuir soro fetal bovino, elemento este que pode inibir a atividade da tripsina.

Nos ensaios de formação de biofilme, os tecidos foram inoculados com 0,5µl de suspensão de *C. albicans* em água peptonada, com uma densidade de 5,0 MacFarland, medida por densitômetro (Grant®, Reino Unido), adicionando-se 4,5ml de meio A. Após incubação de 24 horas nas condições já referidas, o meio foi removido de todos os poços. No controlo de biofilme de 24 horas é adicionado formol, no controlo da integridade do tecido no final da experiência (48 horas de incubação) foram adicionados 5ml de meio B, e nos poços para teste de suscetibilidade foram adicionadas as substâncias a analisar num volume total de 5ml. Após adição dos componentes, procedeu-se a nova incubação de 24 horas. Após este tempo o meio foi removido e adicionado formol.

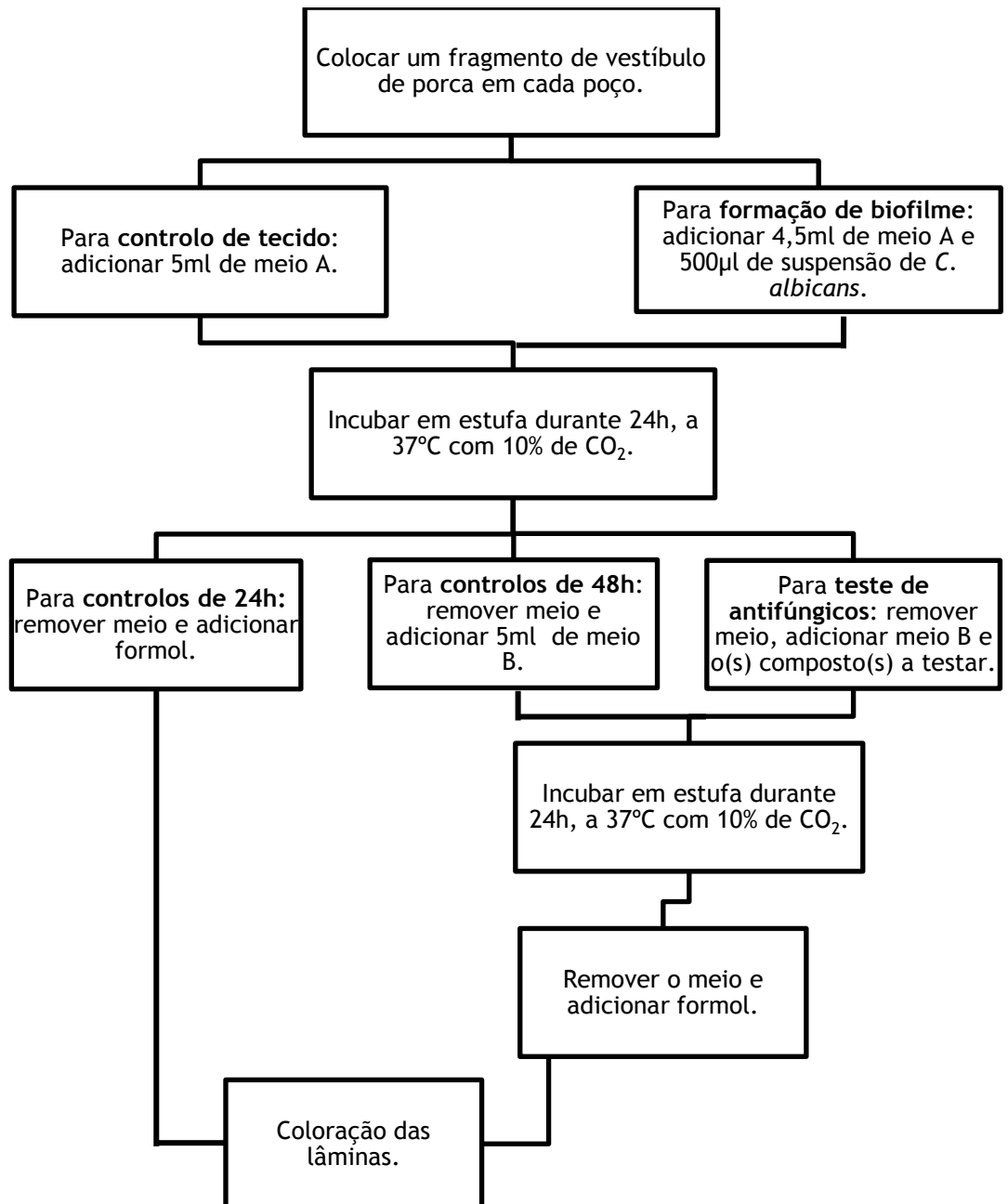


Figura 4 - Procedimento de cultura de fixação dos biofilmes no modelo *ex vivo* vaginal suíno desenvolvido.

Nos testes de suscetibilidade, testou-se tripsina e clotrimazol isolados, e a associação de ambos. Em qualquer um dos testes, as soluções adicionadas partiram das soluções-mãe anteriormente descritas, e foram feitos os cálculos prévios de forma a se adicionar primeiro o meio B e só depois o composto a testar, tendo em atenção que o volume final em cada poço era de 5ml. As soluções-teste foram preparadas separadamente em meio de cultura B.

Após adição de formol, os tecidos foram preparados para posterior coloração de Grocott: os tecidos foram retirados do formol e individualmente incluídos num molde de parafina, para que fossem cortados através de um micrótomo. Após o corte, os mesmos foram colocados em

lâminas e de seguida desparafinados e hidratados. Para tal, as lâminas foram colocadas numa câmara com xilol durante 10 minutos, e de seguida numa série de câmaras com etanol (100%, 90% e 70%) e por último em água. Após a desparafinação e hidratação, procedeu-se à coloração: oxidação com ácido crómico a 5% durante 1 hora, remoção dos resíduos do mesmo com bissulfito de sódio a 1% durante 1 minuto, lavagem das lâminas com água destilada e incubação a 56°C numa solução de nitrato de prata durante aproximadamente 1 hora até que os cortes apresentassem uma coloração castanho-amarelada. Seguidamente, aos cortes adicionaram-se cloreto de ouro a 0,1% e tiossulfato de sódio a 2%, lavando-se as lâminas com água destilada entre os passos. Por último, contrastou-se com verde luz e desidratou-se (etanol a 70, 90 e 100% e xilol).

Ainda foram efetuadas diluições da suspensão de *C. albicans* para posterior contagem de unidades formadoras de colónias. As diluições foram plaqueadas pelo método de incorporação e incubadas durante 48 horas a 37°C.

### 3.5.2 Teste da caseína

Para a realização deste teste adaptou-se o procedimento descrito por Purcena *et al.* (2009) para o ensaio enzimático [47]. Assim sendo, juntaram-se 0,2ml de solução teste em tampão fosfato de potássio e 0,2ml de solução de caseína a 2% (m/v) num eppendorf. De seguida incubou-se o eppendorf a 37°C durante 10 minutos, após os quais se adicionou 1,2ml de solução de ácido tricloroacético a 5% (m/v) de forma a parar a reação. Centrifugou-se durante 10 minutos a 6000xg e depois leu-se a absorvância do sobrenadante a 280nm, em cuvete de quartzo.

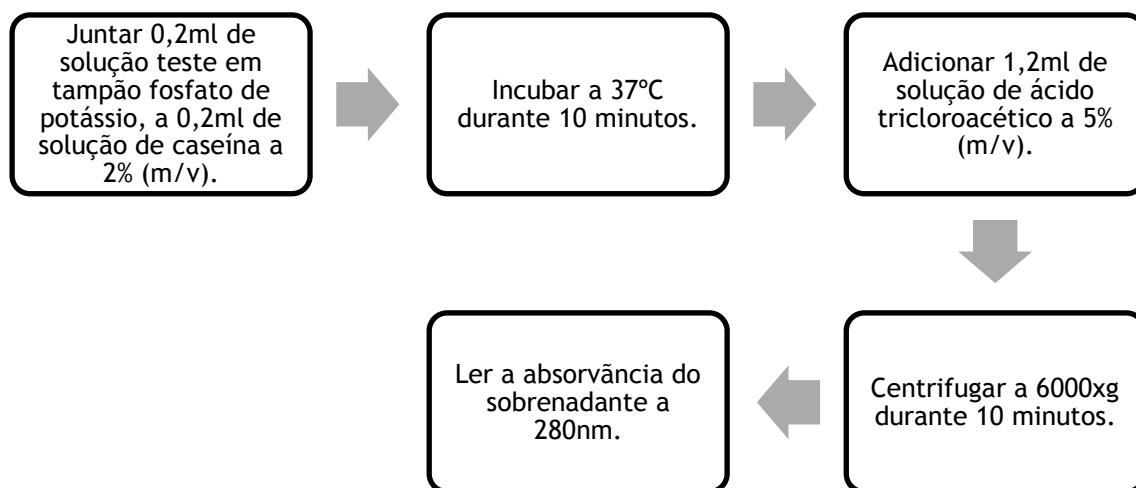


Figura 5 - Procedimento do teste da caseína.

Testou-se uma solução de tripsina a 500µg/ml e uma associação de tripsina a 500µg/ml e clotrimazol a 128µg/ml.

### 3.5.3 Viabilidade dos tecidos após a exposição à tripsina e ao clotrimazol

Um indicador de viabilidade em tecidos é a quantificação da redução do MTT [32, 33]. Este ensaio utiliza tecido fresco (com não mais de 4 horas após abate), o qual é dermatomizado recorrendo a um dermatomo manual, e cortado em círculos de 3mm através de um punção. Cada porção de tecido é colocada num poço de uma placa de 24 poços, juntamente com 0,5ml de meio A. De seguida, durante 24 horas a placa é incubada a 37°C com 5% de CO<sub>2</sub>. Após este tempo, o meio é removido de todos os poços e são adicionados 30µl das substâncias teste (indicadas na tabela 1) em triplicado.

Tabela 1 - Substâncias teste e respetivas concentrações utilizadas no teste da viabilidade dos tecidos após exposição ao clotrimazol e à tripsina.

Substâncias teste	Tripsina a 500µg/ml
	Tripsina a 250µg/ml
	Tripsina a 125µg/ml
	Tripsina a 100µg/ml
	Tripsina a 50µg/ml
	Tripsina a 10µg/ml
	Tripsina a 1µg/ml
	Clotrimazol a 128µg/ml
	Clotrimazol a 64µg/ml
	Clotrimazol a 32µg/ml
Controlo negativo	PBS 1%
Controlo positivo	SDS 5%

Durante 12 horas a placa é novamente incubada nas mesmas condições e após este período, o meio é removido, os tecidos são lavados 2 vezes com PBS e de seguida são adicionados 550µl de solução MTT, preparada em meio de cultura com uma concentração final de 0,5mg/ml. Os tecidos são incubados durante 1 hora nas condições anteriormente referidas, período após o qual são extraídos com 0,8ml de isopropanol durante 1,5 horas à temperatura ambiente. No final da extração são retirados 200µl de cada poço (em duplicado) para uma placa de 96 poços. A absorvância é medida a 570nm num leitor de microplacas.

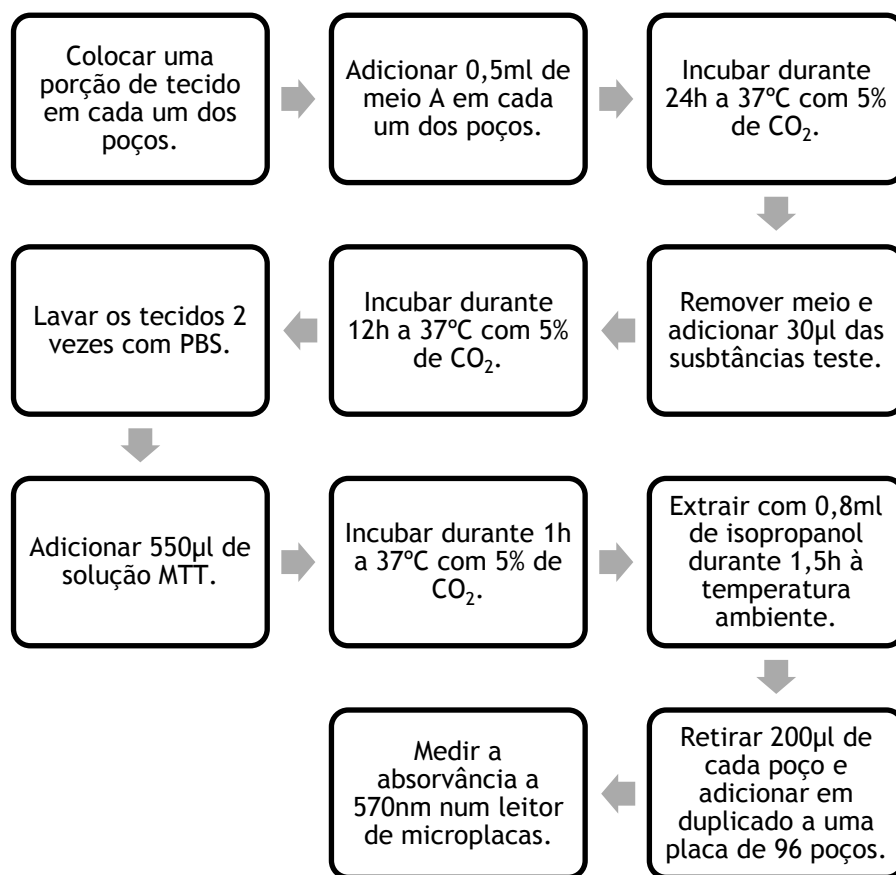


Figura 6 - Procedimento do método utilizado para testar a viabilidade dos tecidos às substâncias teste.

## 4. Resultados e Discussão

### 4.1 Modelo *ex vivo*

#### 4.1.1 Comparação de tempos de incubação dos tecidos

Utilizando o procedimento anteriormente descrito, procedeu-se à análise de tecido congelado *versus* fresco, e à comparação entre tecidos após 24 e 48 horas de experiência, de modo a confirmar o comportamento do mesmo.

Tabela 2 - Controle de tecido congelado às 24 e 48h de incubação.

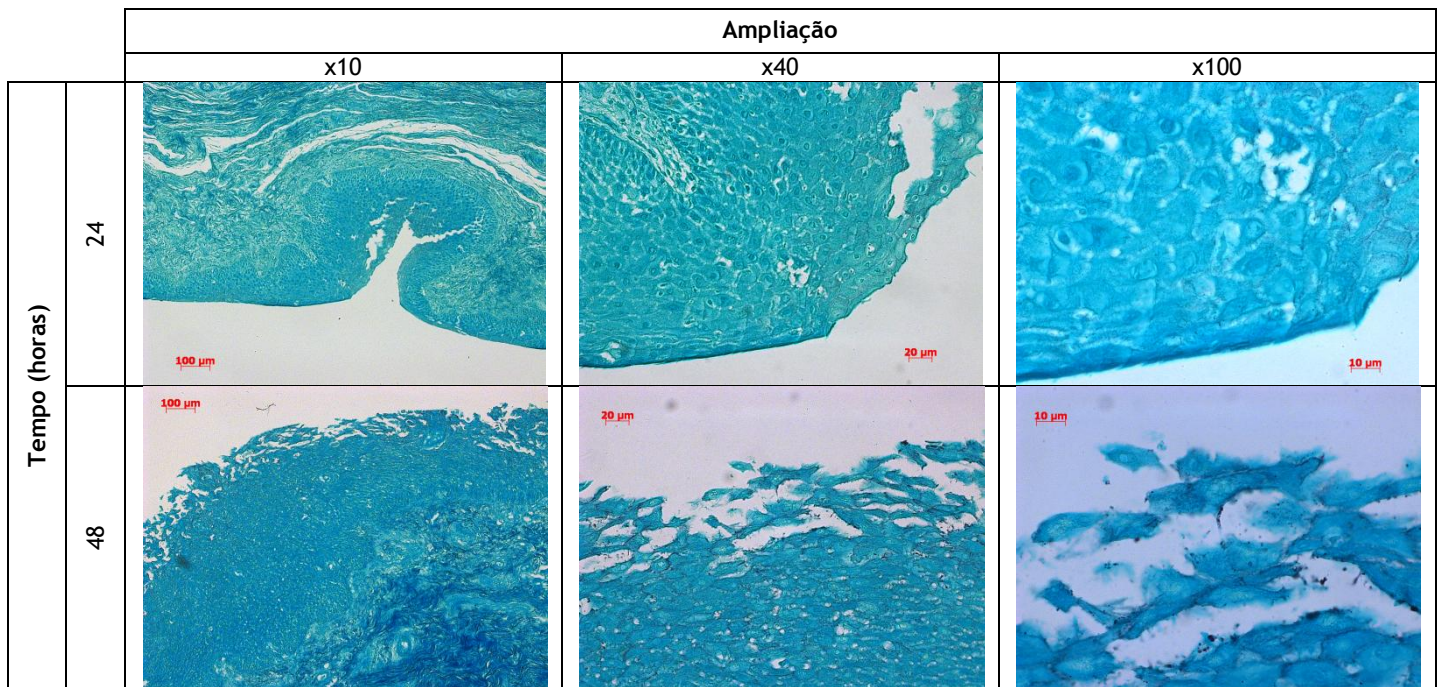
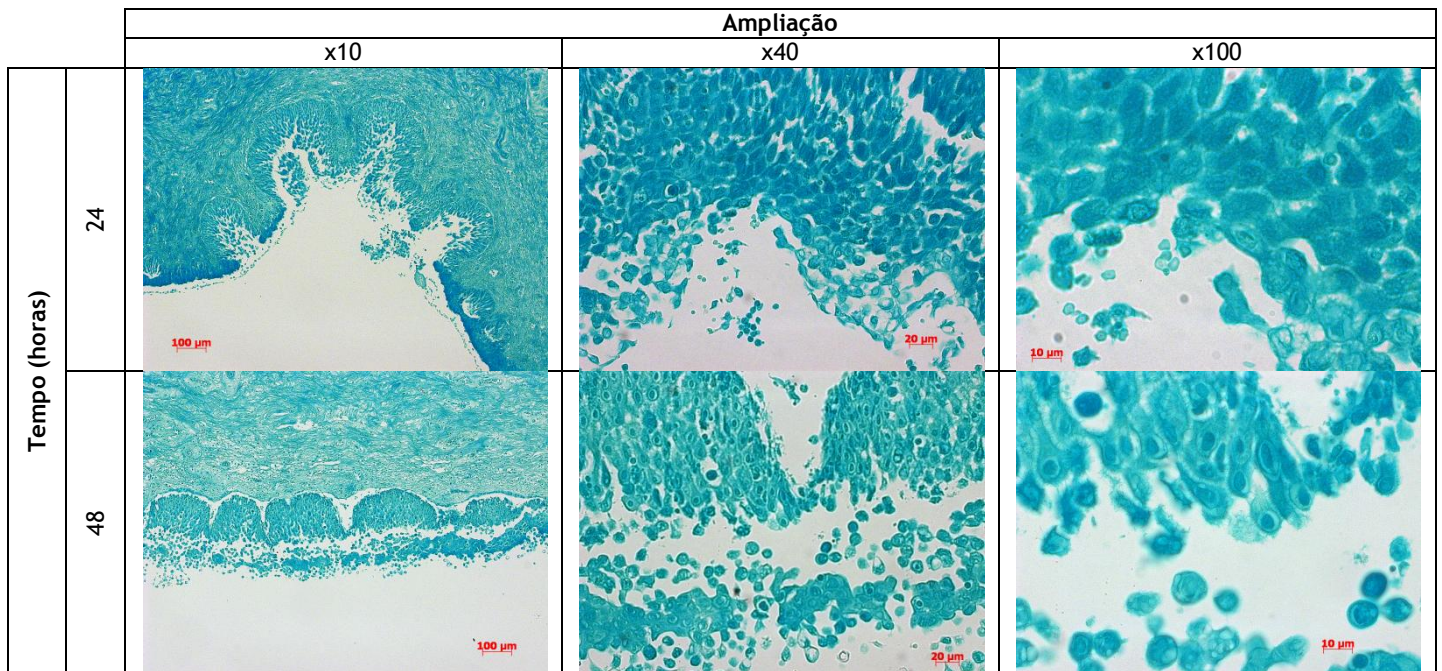


Tabela 3 - Controle de tecido fresco às 24 e 48h de incubação.



Observando a tabela 2 podemos concluir que houve preservação do epitélio do tecido congelado após 24 horas de incubação a 37°C com 10% de CO<sub>2</sub>, sendo no entanto evidente alguma destruição do mesmo após 48 horas nas mesmas condições.

O tecido fresco apresenta maior exfoliação das células epiteliais mais superficiais em relação ao tecido congelado quer às 24 quer às 48 horas, nas mesmas condições de incubação,

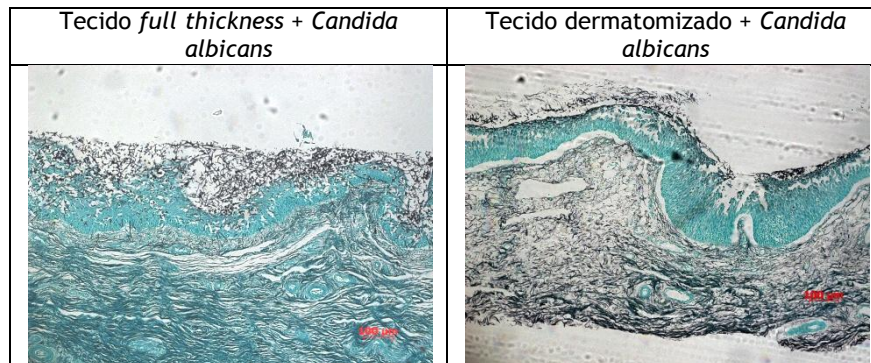
segundo a tabela 3. Nos tecidos congelados as células apresentam uma morfologia mais próxima daquela que é a considerada viável (membrana celular íntegra e núcleo bem definido).

Assim sendo, o tecido congelado apresenta-se como uma boa opção para suporte de biofilme, pois apresenta uma superfície coesa para a realização dos ensaios, cuja integridade é assegurada ao longo dos mesmos. Dada a presença de alguma perda de integridade às 48 horas, foi selecionada a formação de biofilme durante as primeiras 24 horas de modo a garantir um menor período de incubação do tecido e por isso evitando a extensão do tempo de incubação para as 72 horas, no procedimento de teste de atividade anti-biofilme de compostos.

#### 4.1.2 Comparação do método de preparação do tecido

Procedeu-se à comparação entre dois métodos de preparação de tecido, tecido *full thickness* e tecido dermatomizado, de forma a perceber-se qual seria a melhor opção a utilizar no procedimento experimental. O tecido dermatomizado obteve-se recorrendo a um dermatômetro manual, passando o mesmo pelo epitélio vaginal, cortando depois de modo que a área do tecido fosse de aproximadamente 4cm<sup>2</sup>, como no tecido *full thickness*.

Tabela 4 - Comparação entre tecido *full-thickness* e tecido dermatomizado (ampliação x10).

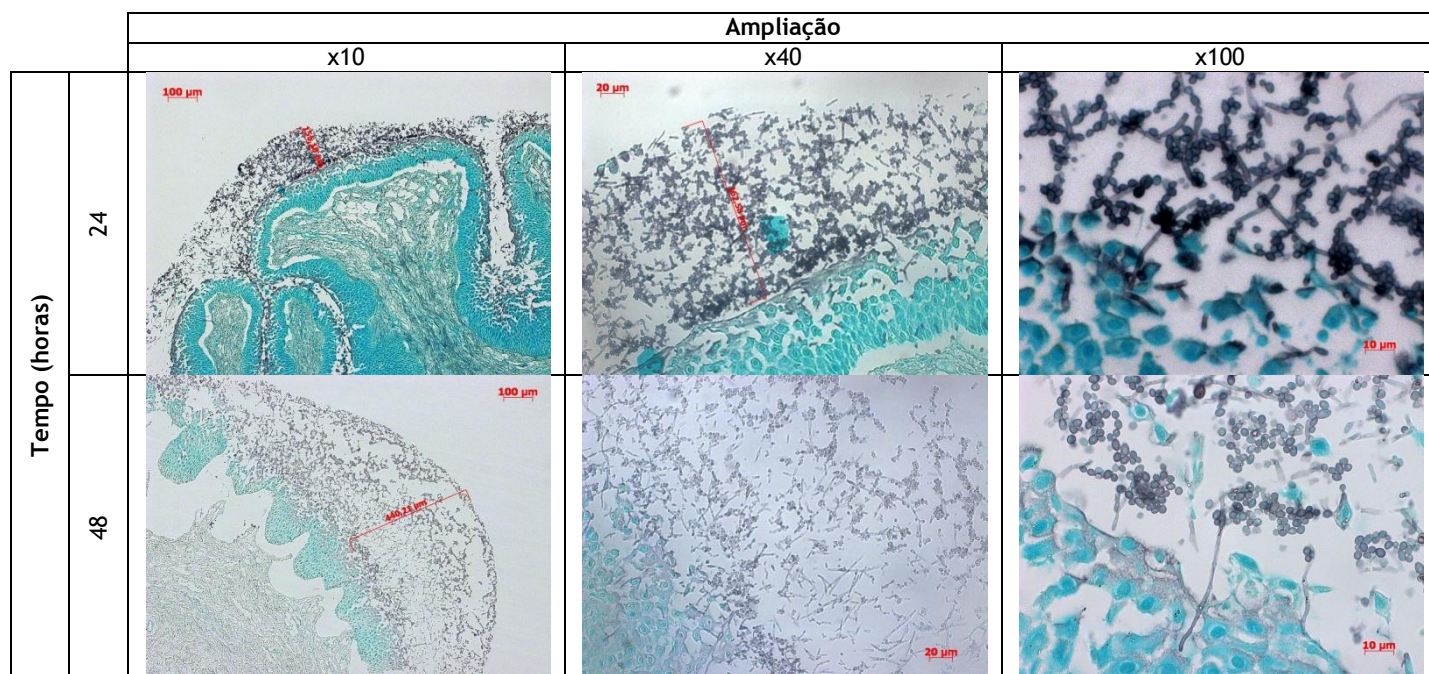


O uso de tecido dermatomizado seria uma forma de garantir que todo o tecido utilizado teria aproximadamente a mesma espessura (400 - 500 µm). No entanto, ao comparar ambos os tipos de tecido (tabela 4), pode-se concluir que apesar de ter havido formação de biofilme em ambos, o tecido *full thickness* tendo uma estrutura mais completa, apresenta-se mais íntegro ao longo das 48 horas de experiência, representando assim uma alternativa mais viável para a realização de ensaios com cultura de biofilmes na face epitelial.

### 4.1.3 Controlo de biofilme

Após a decisão de se utilizar tecido congelado no modelo *ex vivo*, procedeu-se ao estudo da diferença de integridade do biofilme de *C. albicans* às 24 e 48 horas de incubação.

Tabela 5 - Biofilme de *Candida albicans* às 24 e 48h em diferentes ampliações, em tecido congelado.


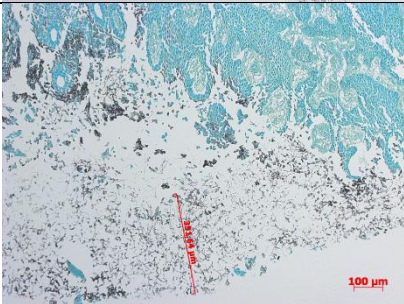
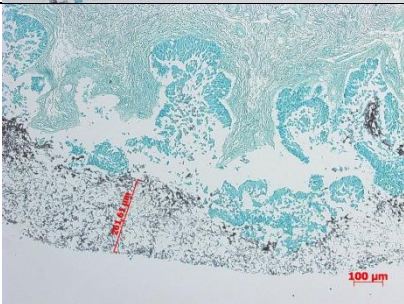
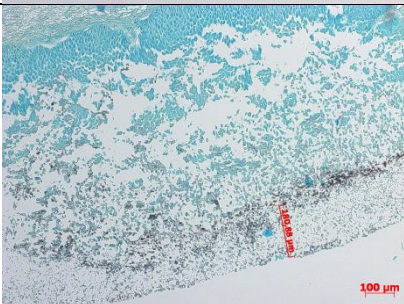
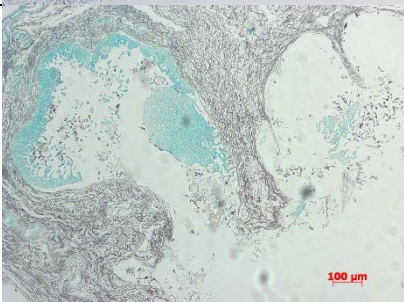


Pela observação da tabela 5, podemos concluir que tanto às 24 como às 48 horas existe biofilme formado. A espessura do biofilme às 48 horas parece ser cerca de 3 vezes maior que a espessura às 24 horas (cerca de 440  $\mu\text{m}$  às 48 horas e cerca de 160  $\mu\text{m}$  às 24 horas). No entanto, embora se tenha utilizado a medição da espessura do biofilme como orientação para a avaliação do resultado, a natureza objetiva habitualmente associada a uma quantificação não pode ser diretamente extrapolada para este modelo dada a variabilidade inerente ao mesmo. Deste modo complementamos a observação da espessura do biofilme com a observação da integridade do epitélio, que se mostrou menor às 48 horas do que às 24 horas, pois verificou-se um descolamento do mesmo. Os resultados destas experiências mostram que às 24 horas já se obtém biofilme consistente. Desta forma, selecionamos os biofilmes de 24 horas para proceder aos testes.

### 4.1.4 Comparação de diferentes concentrações de tripsina

Em biofilmes preformados de 24 horas, avaliou-se o efeito de concentrações variáveis de tripsina, entre 50 e 500 $\mu\text{g/ml}$ .

Tabela 6 - Efeito de diferentes concentrações de tripsina, em biofilme de *Candida albicans* de 24h, em tecido congelado (ampliação x10).

Concentração (µg/ml)	Imagem (ampliação x10)
50	
100	
125	
250	
500	

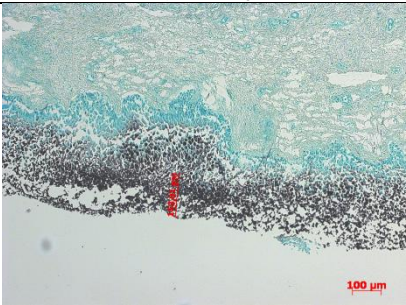
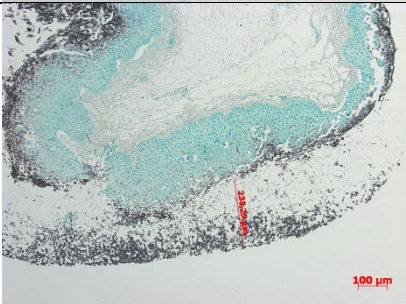
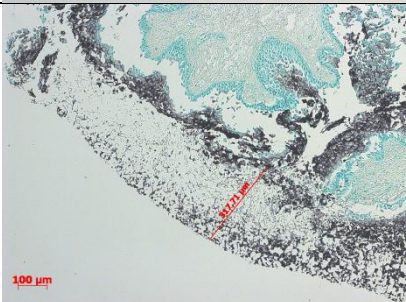
Na tabela 6 podemos observar o efeito da variação da concentração de tripsina em biofilmes de *C. albicans* com 24 horas de formação. Pela observação da tabela podemos concluir que a variação da concentração de tripsina é inversamente proporcional à espessura do biofilme

observado, evidenciando uma atividade direta da enzima na matriz do biofilme. Na concentração de 500µg/ml a tripsina parece induzir uma lesão direta sobre a estrutura do epitélio, visto que este se apresenta severamente destruído, não se observando biofilme ao longo do epitélio. Dado o efeito da tripsina na integridade do epitélio esta concentração foi considerada demasiado elevada e sem interesse na associação com o antifúngico. Embora, como foi dito anteriormente, as medições quantitativas da espessura do biofilme se mostrem como uma estratégia pouco reprodutível, consideramos importante tentar esta quantificação de modo a se objetivar a observação microscópica de efeito da enzima nos biofilmes formados. Assim verificamos que a uma concentração de 250µg/ml de tripsina, o biofilme tem uma espessura média de cerca de 180µm, aumentando à medida que diminui a concentração da enzima: a 125µg/ml de tripsina o biofilme apresenta uma espessura média de 260µm, a 100µg/ml de tripsina já se verificam 351µm de espessura média de biofilme e, por último, com a uma concentração de tripsina de 50µg/ml, obteve-se como espessura média de biofilme 637µm. Embora na concentração de 250µg/ml de tripsina a espessura do biofilme se apresente já bastante reduzida teria sido interessante avaliar concentrações intermédias entre 250µg/ml e 500µg/ml de modo a encontrar a concentração de tripsina para a qual se observaria o maior efeito de eliminação do biofilme sem ocorrência de lesão do epitélio do tecido.

#### **4.1.5 Comparação de diferentes concentrações de clotrimazol**

Seguidamente ao estudo das diferentes concentrações de tripsina e o seu efeito quando adicionada a biofilmes de 24 horas de *C. albicans* efetuou-se o estudo do efeito de concentrações de clotrimazol de 32, 64 e 128 µg/ml.

Tabela 7 - Efeito de diferentes concentrações de clotrimazol, em biofilme de *Candida albicans* de 24h, em tecido congelado (ampliação x10).



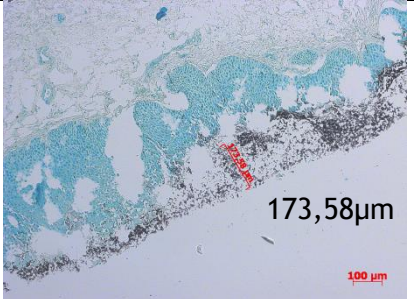
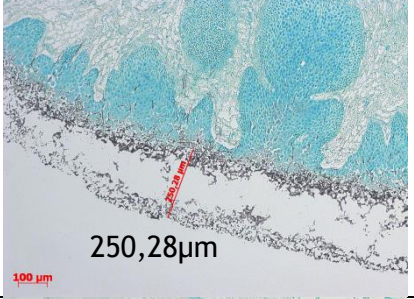
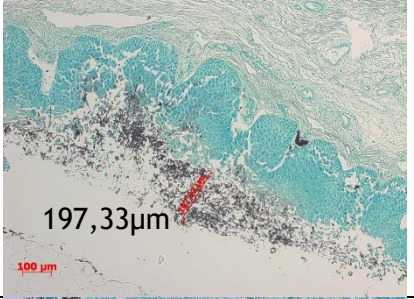
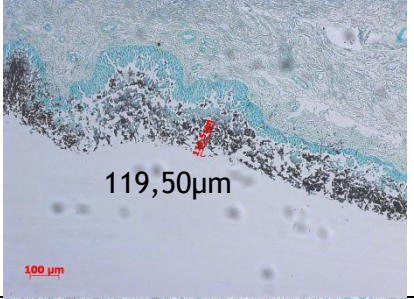

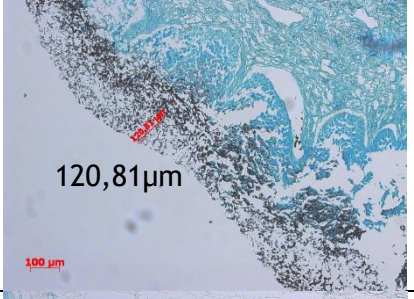
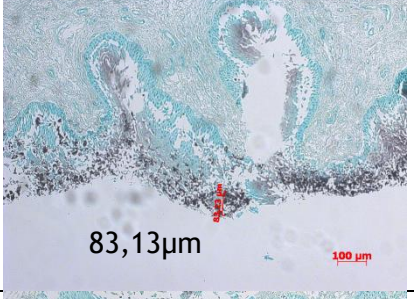

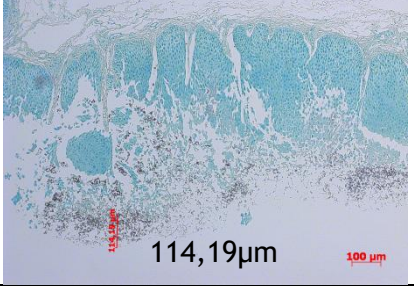
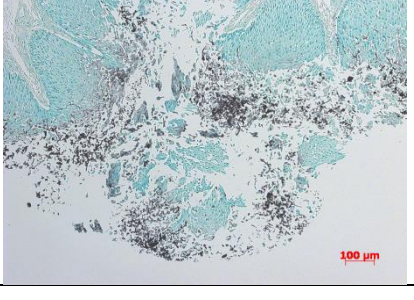
Concentração (µg/ml)	Imagem (ampliação x10)
32	
64	
128	

Como já foi referido, o clotrimazol é um antifúngico cujo mecanismo de ação envolve a ruptura da membrana celular dos fungos, provocando a sua morte. Deste modo, o efeito do antifúngico sobre o biofilme não é ao nível da organização da matriz, como no caso da enzima, mas antes na viabilidade das células. Pela observação da tabela 7 podemos ver que à medida que aumenta a concentração do clotrimazol, aumenta a espessura do biofilme: a uma concentração de 32µg/ml de clotrimazol o biofilme apresenta um tamanho médio de 153µm, um tamanho médio de 235µm é obtido a uma concentração de 64µg/ml de clotrimazol, e a 128µg/ml o biofilme apresenta um tamanho médio de 317µm. O aumento da espessura do biofilme parece estar dependente de um gradual aumento do afastamento das células de *C. albicans* da parede do epitélio, ou seja, as células parecem estar menos organizadas. Este efeito será consequência da ação do composto na viabilidade celular, comprometendo as ligações célula-célula e célula-matriz dentro do biofilme. Deste modo, podemos indicar que o aumento da espessura do biofilme não se trata efetivamente de um aumento da matriz do mesmo mas de uma maior desorganização da sua estrutura que conduz a um afastamento das células.

#### 4.1.6 Combinações de clotrimazol e tripsina

Após o teste de tripsina e clotrimazol isolados, procedeu-se à aplicação do modelo *ex vivo* de associação destas duas substâncias.

Tabela 8 - Efeito da combinação de tripsina e clotrimazol, em concentrações variáveis, em biofilmes de *Candida albicans* de 24h (ampliação x10).

		Clotrimazol (µg/ml)		
		32	64	128
Tripsina (µg/ml)	50	 310,94µm	 242,73µm	 173,58µm
	100	 250,28µm	 197,33µm	 119,50µm
	125	 410,55µm	 120,81µm	 83,13µm
	250	 100,33µm	 114,19µm	 83,13µm

A tabela 8 apresenta o resultado no biofilme de uma série de 12 associações diferentes entre tripsina e clotrimazol resultantes da combinação entre as 3 concentrações de clotrimazol e as 4 de solução de tripsina definidas. Se já anteriormente as medições da espessura do biofilme se mostravam como pouco reprodutíveis, na avaliação destas associações mostram-se ainda menos consistentes, especialmente nas associações estudadas entre a menor concentração do

antifúngico e as diferentes concentrações da enzima. No entanto, mesmo considerando esta variabilidade a medição da espessura foi útil para a avaliação geral de que a associação de concentrações crescentes entre estas duas moléculas parece ter um efeito de redução da espessura do biofilme preformado, conforme observamos na tabela 8. A associação de 100 a 125µg/ml de tripsina a concentrações de clotrimazol entre 64 a 128µg/ml parece corresponder ao melhor efeito, visto se verificar redução evidente da espessura do biofilme sem se expressar aparente lesão do epitélio vaginal.

A uma concentração de 250µg/ml de tripsina observa-se que a acompanhar o efeito de redução do biofilme ocorre uma lesão do epitélio vaginal. Deste modo, esta associação de intervalo de concentrações entre a tripsina a 250µg/ml e as diferentes concentrações de clotrimazol apresenta-se como aparentemente menos interessante dado os efeitos de destruição do epitélio.

## 4.2 Teste da caseína

Este método recorrendo ao teste da caseína serviu para determinar a atividade enzimática da tripsina isolada e em associação com o clotrimazol. Através da tabela 9 podemos verificar que a tripsina conseguiu degradar a caseína, havendo um aumento da sua atividade enzimática quando associada ao antifúngico. Este teste serviu para verificar que a atividade enzimática da tripsina não é afetada na presença de clotrimazol.

Tabela 9 - Absorvâncias obtidas através do teste da caseína para as soluções testadas.

Substância	Absorvância
Caseína	0,091
Tripsina a 500µg/ml	0,645
Tripsina a 500µg/ml + Clotrimazol a 128µg/ml	0,683

## 4.3 Viabilidade dos tecidos após a exposição à tripsina e ao clotrimazol

O teste de viabilidade dos tecidos após a exposição à tripsina e ao clotrimazol, recorrendo ao MTT, serviu para testar quais as concentrações utilizadas no modelo *ex vivo*, quer relativas à tripsina quer ao clotrimazol, que mais danos provocam aos tecidos a nível metabólico. Para isso usou-se como controlo negativo PBS (que não causa qualquer tipo de danos aos tecidos) e como controlo positivo o SDS (que causa danos aos tecidos).

## Viabilidade (%) dos tecidos após a exposição a tripsina e clotrimazol

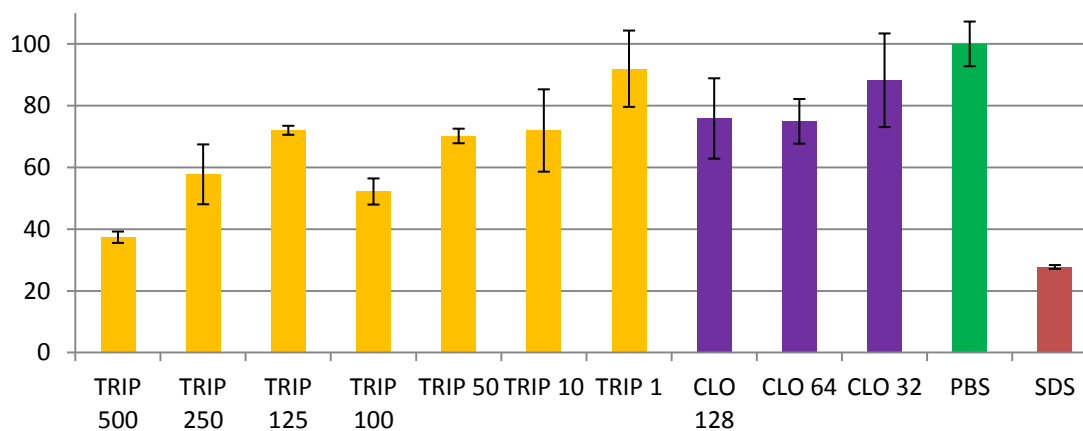


Figura 7 - Teste da viabilidade das concentrações de tripsina e clotrimazol, utilizando MTT.

Pela análise da figura 7 podemos concluir que quanto maior a concentração da substância teste, menor a viabilidade metabólica do tecido. Os controles deram o resultado esperado. O controle positivo (PBS) assumiu-se como 100% de viabilidade, e assim sendo o controle negativo (SDS) deu uma percentagem de viabilidade de 27,7%. No geral, como já foi dito, houve um aumento da viabilidade dos tecidos conforme a diminuição das concentrações quer de tripsina, quer de clotrimazol. Apenas a concentração de 500µg/ml de tripsina apresentou um valor de viabilidade abaixo de 50% (37,4%). Alguma variabilidade associada aos resultados obtidos para o MTT pode estar relacionada com o fato de embora se tenha padronizado as dimensões do tecido por corte com dermatômetro e com punção, não é possível garantir completamente a ausência de variação no total de tecido em uso em cada teste. De acordo com os resultados do modelo *ex vivo* já discutido, as concentrações que com mais possibilidades de poderem ser utilizadas como possível opção terapêutica seriam as associações de 100 a 125µg/ml de tripsina a concentrações de clotrimazol entre 64 a 128µg/ml. Tendo em conta os resultados obtidos no teste de viabilidade, e concluindo que quanto maior a concentração mais danos são provocados no tecido, das associações acima apresentadas, a associação composta pela concentração de clotrimazol a 64µg/ml e 100µg/ml de tripsina seria a mais indicada como potencial opção terapêutica.

## 5. Conclusões

O objetivo primordial deste trabalho era elucidar, recorrendo a modelo *ex vivo* de biofilmes de *Candida*, sobre o efeito da associação entre uma enzima proteolítica, como a tripsina e o antifúngico como o clotrimazol, como uma possível alternativa terapêutica em infecções mucocutâneas recorrentes. Para tal, estudou-se o efeito de diferentes concentrações de tripsina, de clotrimazol e da sua associação em biofilmes preformados de *Candida albicans*, recorrendo a modelo *ex vivo* vaginal suíno. Durante a aplicação deste modelo, chegou-se à conclusão que as concentrações mais favoráveis que poderiam vir a ser utilizadas como possíveis terapêuticas seriam a associação de 100 a 125µg/ml de tripsina a concentrações de clotrimazol entre 64 a 128µg/ml.

A opção pela associação destes dois compostos nestes intervalos de concentração é também sustentada pelos resultados de viabilidade do tecido vaginal tratado com estas substâncias nas mesmas concentrações. Assim, tendo em conta estes resultados e os resultados obtidos no modelo *ex vivo* podemos concluir que a melhor associação seria a de tripsina a 100µg/ml e de clotrimazol a 64µg/ml.

Embora o modelo *ex vivo* aplicado se mostre útil para a avaliação do efeito de compostos nos biofilmes preformados de *Candida* a histologia é de interpretação subjetiva mesmo quando reforçada com abordagens de quantificação, como as utilizadas neste estudo. No entanto podemos concluir, que os resultados apresentados neste trabalho apontam para o interesse da associação destes dois fármacos, no tratamento de infecções mucocutâneas de *Candida* com implicação da formação de biofilme, sendo necessários mais estudos de segurança e eficácia bem como o desenvolvimento de uma formulação galénica apropriada para veicular os dois compostos numa matriz estável.

## 6. Referências bibliográficas

1. Mathé L, Dijck PV (2013). Recent insights into *Candida albicans* biofilm resistance mechanisms, *Curr Genet*, 59:251-264.
2. Williams DW *et al.* (2013). Interactions of *Candida albicans* with host epithelial surfaces, *Journal of Oral Microbiology*, 5:22434.
3. Harriott MM, Lilly EA, Rodriguez TE, Fidel Jr PL, Noverr, MC (2010). *Candida albicans* forms biofilms on the vaginal mucosa, *Microbiology*, 156:3635-3644.
4. Álvares CA, Svidzinski TIE, Consolaro, MEL (2007). Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras, *J Bras Patol Med Lab*, 43(5):319-327.
5. Patel DA *et al.* (2004). Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: Results of a prospective cohort study, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190:644-653.
6. Fischer G (2012). Chronic vulvovaginal candidiasis: What we know and what we have yet to learn, *Australasian Journal of Dermatology*, 53:247-254.
7. Mayer FL, Wilson D, Hube B (2013). *Candida albicans* pathogenicity mechanisms, *Virulence*, 4(2):119-128.
8. Serrano-Fujarte I *et al.* (2014). Influence of culture media on biofilm formation by *Candida* species and response of sessile cells to antifungals and oxidative stress, *BioMed Research International*.
9. Mishra NN *et al.* (2007). Pathogenicity and drug resistance in *Candida albicans* and other yeast species a review, *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 54(3):201-235.
10. Pierce GC, Uppuluri P, Tummala S, Lopez-Ribot JL (2010). A 96 well microtiter plate-based method for monitoring formation and antifungal susceptibility testing of *Candida albicans* biofilms, *J Vis Exp*, 44:e2287.
11. Fidel Jr PL *et al.* (2004). An intravaginal live *Candida* challenge in humans leads to new hypotheses for the immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis, *Infection and Immunity*, 72(5):2939-2946.
12. Dovník A, Golle A, Novak D, Arko D, Takac I (2015). Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature, *Acta Dermatovenerol APA*, 24:5-7.
13. Tournu H, Dijck PV (2011). *Candida* biofilms and the host: models and new concepts for eradication, *International Journal of Microbiology*, 2012.
14. Al-Fattani MA, Douglas J (2006). Biofilm matrix *Candida albicans* and *Candida tropicalis*: chemical composition and role in drug resistance, *Journal of Medical Microbiology*, 55:999-1008.
15. Ganguly S, Mitchell AP (2011). Mucosal biofilms of *Candida albicans*, *Curr Opin Microbiol*, 14(4):380-385.
16. Cuéllar-Cruz M *et al.* (2012). The effect of biomaterials and antifungals on biofilm formation by *Candida* species: a review, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 31:2513-2527.

17. Uppuluri P *et al.* (2010). Dispersion as an important step in the *Candida albicans* biofilm developmental cycle, *PLoS Pathog*, 6(3):e1000828.
18. Hogan D (2006). Talking to themselves: autoregulation and quorum sensing in fungi, *Eukaryotic cell*, 5(4):613-319.
19. Ramage G, Saville SP, Thomas DP, López-Ribot, JL (2005). *Candida* biofilms: an update, *Eukaryotic cell*, 4(4):633-638.
20. Albuquerque P, Casadevall, A (2012). Quorum sensing in fungi - a review, *Med Mycol*, 50(4):337-345.
21. Ramage G, Saville SP, Wickes BL, López-Ribot JL (2002). Inhibition of *Candida albicans* biofilm formation by farnesol, a quorum-sensing molecule, *Appl Environ Microbiol*, 68(11):5459-5463.
22. Lopez-Ribot J (2014). Large-scale biochemical profiling of the *Candida albicans* biofilm matrix: new compositional, structural, and functional insights, *mBio*, 5(5):e01781-14.
23. Martins M *et al.* (2010). Presence of extracellular DNA in the *Candida albicans* biofilm matrix and its contribution to biofilms, *Mycopathologia*, 169(5):323-331.
24. Nett JE, Cain MT, Crawford K, Andes DR (2011). Optimizing a *Candida* biofilm microtiter plate model for measurement of antifungal susceptibility by tetrazolium salt assay, *Journal of Clinical Microbiology*, 49(4):1426-1433.
25. Shao J *et al.* (2015). Lab-scale preparations of *Candida albicans* and dual *Candida albicans*-*Candida glabrata* biofilms on the surface of medical-grade polyvinyl chloride (PVC) perfusion tube using a modified gravity-supported free-flow biofilm incubator (GS-FFBI), *Journal of Microbiological Methods*, 109:41-48.
26. Pierce CG *et al.* (2008). A simple and reproducible 96 well plate-based method for the formation of fungal biofilms and its application to antifungal susceptibility testing, *Nat Protoc*, 3(9):1494-1500.
27. Ramage G, Wickes BL, López-Ribot JL (2008). A seed and feed model for the formation of *Candida albicans* biofilms under flow conditions using an improved modified Robbins device, *Ver Iberoam Micol*, 25:37-40.
28. Uppuluri P, Chaturvedi AK, Lopez-Ribot J (2009). Design of a simple model of *Candida albicans* formed under conditions of flow: development, architecture and drug resistance, *Mycopathologia*, 168(3):101-109.
29. Squier CA, Mantz MJ, Schlievert PM, Davis CC (2008). Porcine vagina ex vivo as a model for studying permeability and pathogenesis in mucosa, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97:9-21.
30. Costin GE, Raabe HÁ, Priston R, Evans E, Curren RD (2011). Vaginal irritation models: the current status of available alternative and in vitro tests, *ATLA*, 39:317-337.
31. Anderson MJ, Scholz MT, Park PJ, Peterson ML (2013). Ex vivo porcine vaginal mucosal model of infection for determining effectiveness and toxicity of antiseptics, *Journal of Applied Microbiology*, 115:679-688.

32. Ayehunie S *et al.* (2011). Development of an in vitro alternative assay method for vaginal irritation, *Toxicology*, 279:130-138.
33. Riss TL, Moravec RA, Niles AL, Benink, HÁ, Worzella TJ, Minor, L. Assay Guidance Manual: Cell Viability Assays
34. CDC (Centers for Disease Control and Prevention), Diseases Characterized by Vaginal Discharge, [documento online]. 2011. [consultado a 13/03/2015]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginal-discharge.htm>.
35. CDC (Centers for Disease Control and Prevention), Treatment & Outcomes of Genital/Vulvovaginal Candidiasis, [documento online]. 2011. [consultado a 13/03/2015]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/genital/treatment.html>
36. Pappas PG *et al.* (2009). Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin infect Dis*, 48(5):503-535.
37. Tobudic S, Kratzer C, Lassnigg A, Presterl E (2012). Antifungal susceptibility of *Candida albicans* in biofilms, *Mycoses*, 55:199-204.
38. R. G. Vitale, J. Afeltra, and E. Dannaoui, "Antifungal Combinations," in *Antifungal agents methods and protocols*, 2005, pp. 143-152.
39. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*
40. PubChem: Clotrimazol [consultado a 15/03/2015] Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2812#section=Top>.
41. Resumo das Características do Medicamento Gino-Canesten®. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=3916&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3916&tipo_doc=rcm)
42. Farmacopeia Portuguesa VIII, edição oficial Lisboa, M.S., INFARMED; 2005.
43. Sigma-aldrich: Trypsine [consultado a 20/03/2015]. Disponível em: <http://www.sigmaaldrich.com/life-science/metabolomics/enzyme-explorer/analytical-enzymes/trypsin.html>
44. Liu W *et al.* (2010). The effect of dynamic high-pressure microfluidization on the activity, stability and conformation of trypsin, *Food Chemistry*, 123(3):616-621.
45. Zhang HM, Wang YQ, Zhou QH (2009). Fluorimetric study of interaction of benzidine with trypsin, *Journal of Luminescence*, 130(5):781-786.
46. Sigma-aldrich: Cell Dissociation [consultado a 20/03/2015]. Disponível em: <http://www.sigmaaldrich.com/life-science/metabolomics/enzyme-explorer/analytical-enzymes/trypsin/cell-dissociation.html>
47. Purcena LLA, Caramori SS, Mitidieri S, Fernandes KF (2009). The immobilization of trypsin onto polyaniline for protein digestion, *Materials Science Engineering*, 29:1077-1081.



# Capítulo 2 - Estágio curricular em Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

A farmácia comunitária é um estabelecimento de saúde, sendo muitas vezes o primeiro local a que os utentes recorrem quando se encontram doentes. É o seu principal objetivo a dispensa responsável de medicamentos, assegurando assim a continuidade dos cuidados prestados ao utente.

Segundo as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), “*A farmácia comunitária, dada a sua acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde. É um espaço que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade sempre com a maior qualidade*” [1]. Assim sendo, o farmacêutico como elo de ligação entre o medicamento e o utente, é responsável por transmitir toda a informação pertinente para o correto uso do medicamento, levando a um máximo de eficácia e a um menor risco de toxicidade. Assim, tem de estar provido dos conhecimentos técnico-científicos adequados para executar as suas funções, tentando sempre promover o bem-estar dos utentes. Contudo, não são só os conhecimentos teóricos adquiridos durante os 5 anos de curso que levam a uma boa prática farmacêutica, também a experiência prática do dia-a-dia é um fator indispensável no exercício desta profissão.

É durante o estágio curricular que como alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas temos a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo de 4 anos e meio de estudo, contactando com a realidade de uma farmácia comunitária, observando os profissionais desta área e aprendendo todos os dias a zelar pelo bem-estar dos utentes que à farmácia se dirigem, proporcionando-lhes o melhor atendimento possível.

Durante este período de estágio na Farmácia de Bodiosa, na freguesia de Bodiosa pertencente ao concelho de Viseu, tive a oportunidade de integrar uma equipa que me providenciou os mais variados conhecimentos, técnicos e práticos, de forma a tornar-me uma profissional competente, sendo sempre acompanhada e motivada por toda a equipa. Não só adquiri conhecimentos e experiência na área do atendimento, como na área de gestão e administração de uma farmácia.

Este relatório tem como objetivo transmitir o conhecimento e aprendizagens adquiridas ao longo de estágio, caracterizando a farmácia e descrevendo o farmacêutico enquanto

profissional do medicamento e as suas funções, assim como expor as atividades que tive oportunidade de realizar.

## **2. Organização da farmácia**

A 23 de maio de 1985 foi concedido o Alvará n.º 3676 para a abertura da farmácia Almeida Ferreira localizada na Estação de Bodiosa, propriedade da Dr.ª Isabel Maria Sobral de Almeida Pereira Ferreira. Em conformidade com o disposto no n.º 5 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto [2], alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, a 1 de julho de 1991 a farmácia sofreu uma alteração de propriedade, passando a ser da Dr.ª Margarida Isabel Cabrita Coelho, a qual deu um novo nome à mesma: farmácia de Bodiosa. A 1 de abril de 2005 houve mudança de instalações, fixando-se na atual localização, Quinta do Cruzeiro, na freguesia de Bodiosa no concelho de Viseu, segundo o artigo 26.º do referido decreto-lei. Esta mudança de instalações permitiu um alargamento da farmácia, proporcionando assim uma melhor prestação de cuidados de saúde à comunidade.

A missão da farmácia de Bodiosa passa por:

- Garantir a cobertura farmacêutica da comunidade em que se insere e de todos os utentes que a ela recorrem;
- Promover o uso racional, correto e atempado de medicamentos e acessórios de farmácia, de modo a aumentar a qualidade de vida e diminuir a morbilidade e mortalidade das doenças;
- Promover a saúde e a prevenção das doenças pela adoção de corretos estilos de vida;
- Colaborar com as entidades e associações da área e que persigam uma ação comunitária relevante.

### **2.1 Localização da farmácia**

A farmácia de Bodiosa está localizada na Quinta do Cruzeiro, 3515-535 Bodiosa, concelho de Viseu. Esta farmácia encontra-se perto do Centro Social da freguesia, abrangendo uma creche, o centro de dia e ainda a Unidade de Saúde Familiar - Extensão de Bodiosa (USF). Assim, dada a sua localização, é a farmácia preferencial para o aviamento de receitas após consulta no centro de saúde, assim como uma mais-valia na resolução de problemas de saúde que possam surgir quer no centro de dia, quer na creche. Esta farmácia tem uma parceria com o centro de dia que será referida adiante. Tendo em conta que a freguesia de Bodiosa é pequena, existe uma maior relação de proximidade entre os utentes e as funcionárias da farmácia, pois os utentes são na sua grande maioria “clientes habituais”, providenciando-se assim um seguimento mais contínuo ao longo do tempo, pois possuem ficha de utente no sistema informático, permitindo aceder à medicação anteriormente dispensada. A maioria da

população que recorre a esta farmácia é idosa, no entanto são feitos atendimentos a todas as faixas etárias.

## **2.2 Horário de funcionamento**

A farmácia de Bodiosa está aberta de segunda a sexta das 9 horas até às 20 horas, sem pausa para almoço, e aos sábados das 9 horas até às 13 horas. O horário até às 20 horas só se passou a realizar a partir do mês de março do presente ano, estando anteriormente aberta apenas até às 19 horas. Assim, alargando o horário de funcionamento, providenciou-se mais oportunidade para a população se deslocar à farmácia. O horário de funcionamento encontra-se exposto de forma bem visível na porta da farmácia. Sendo uma farmácia em regime de disponibilidade permanente e única na localidade, não entra na escala de serviços.

## **2.3 Espaço físico da farmácia**

### **2.3.1 Espaço exterior**

A instalação de uma farmácia deve garantir a acessibilidade à mesma por parte de todos os potenciais utentes, assim como deve ter um aspeto exterior característico, profissional e facilmente visível e identificável [1]. Tendo em conta estas normas, a farmácia de Bodiosa está instalada ao nível da rua, permitindo assim o acesso por parte de todos os utentes à mesma.

A farmácia está identificada com a cruz representativa das Farmácias Portuguesas da Associação Nacional de Farmácias (ANF) e com a cruz verde luminosa. Na porta encontram-se afixados a escala de turnos das farmácias de serviço respeitantes a cada trimestre, providenciado pela Administração Regional de Saúde, assim como um documento elaborado pela farmácia com a mesma informação, juntamente com respetivas moradas e contactos, de forma a ser mais fácil aos utentes a interpretação do mesmo. Também se pode encontrar o horário de funcionamento da farmácia de Bodiosa, uma placa exterior com o nome da farmácia e da diretora técnica, uma faixa identificativa da adesão ao programa do ValorMed e a placa indicativa do sistema de videovigilância, que grava imagem tanto no interior como no exterior da farmácia. A farmácia possui uma montra, que é atualizada de acordo com a sazonalidade, produtos que se queiram destacar e novos produtos. Junto à montra, a farmácia tem disponível 24 horas por dia um dispositivo para que os utentes possam adquirir preservativos.

De forma a não perturbar a área de atendimento ao público, a entrada as funcionárias da farmácia assim como a entrega das encomendas é feita pela porta de acesso reservado que se encontra nas traseiras da farmácia.

### 2.3.2 Espaço interior

O espaço interior da farmácia deve ser profissional e calmo, permitindo a comunicação eficaz com os utentes [1]. A farmácia de Bodiosa segue as BPF, pondo sempre em primeiro lugar a saúde dos seus utentes, fazendo um esforço para que os mesmos adiram à terapêutica, utilizando linguagem facilmente perceptível, especialmente no caso dos utentes mais idosos. Também é de frisar que a privacidade e confidencialidade de todos os utentes são sempre garantidas, mesmo tratando-se dum meio pequeno, onde os utentes conhecem pessoalmente os outros utentes e as funcionárias da farmácia.

No espaço interior da farmácia de Bodiosa podemos encontrar uma placa identificativa do nome da farmácia assim como a designação da diretora técnica. Todos os serviços farmacêuticos prestados estão devidamente identificados, assim como o seu respetivo preço, estando devidamente visíveis, do mesmo modo que a placa identificativa de proibido fumar em toda a área da farmácia, o livro de reclamações e ainda os artigos da Lei n.º 59/2008, de 11 de setembro, referentes à igualdade e não discriminação. Todas as funcionárias da farmácia, farmacêuticas e técnicas de farmácia, estão devidamente identificadas mediante o uso de um cartão contendo o nome e o título profissional. Também visível encontra-se um sinalizador de saída e, num local acessível, um extintor de incêndio.

As áreas mínimas para uma farmácia e as respetivas divisões podem ser encontradas no artigo 2.º da Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho [3]. Deste modo, as farmácias devem ter uma área mínima de 95m<sup>2</sup> e obrigatoriamente as seguintes divisões separadas entre si:

- Sala de atendimento ao público com, pelo menos, 50m<sup>2</sup>;
- Armazém com, pelo menos, 25m<sup>2</sup>;
- Laboratório com, pelo menos, 8m<sup>2</sup>;
- Instalações sanitárias com, pelo menos, 5m<sup>2</sup>;
- Gabinete de atendimento personalizado, exclusivamente para a prestação de serviços a que alude o n.º 2 do artigo 3.º da Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, com, pelo menos 7m<sup>2</sup>.

No artigo 3.º da anteriormente referida Deliberação, ainda se aprova as divisões de cariz facultativo:

- Gabinete de direção técnica;
- Zona de recolhimento ou quarto;
- Área técnica de informática e economato.

A farmácia de Bodiosa possui uma área de atendimento ao público, uma área de receção de encomendas, um gabinete do utente, um laboratório, umas instalações sanitárias, um

armazém, uma zona social que serve de repouso e de cozinha e ainda um gabinete de direção técnica, onde se encontra a biblioteca da farmácia.

### Área de atendimento ao público

A área de atendimento é o local que está acessível ao público e onde se faz a dispensa dos medicamentos e respetivo aconselhamento. Esta zona possui um ambiente calmo e iluminado. Pode-se encontrar nesta área uma balança para determinação do peso, altura e índice de massa corporal (IMC) e cadeiras para que os utentes possam repousar. É nesta zona que se encontram os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), assim como produtos de puericultura (*Chicco®*, *Mustela®*,...) de cosmética e higiene corporal (*Farline®*, *Intesa®*,...), calçado ortopédico (*Jade®* e *Wock®*), suplementos alimentares, dispositivos adjuvantes na mobilização, produtos de uso veterinário, entre outros, expostos em lineares e em duas gôndolas que vão sendo atualizadas ao longo do ano. Durante o meu estágio tive a oportunidade de mudar a organização dos lineares, assim como mudar os produtos existentes nas gôndolas de acordo com promoções ou com a sazonalidade: a título de exemplo, a meio do mês de maio uma das gôndolas passou a ser constituída por produtos da gama *Boots®* de proteção solar.

A área de atendimento é constituída por dois balcões, separados fisicamente de modo a promover um atendimento confidencial. Cada balcão possui as ferramentas necessárias para atender os utentes: ambos possuem um computador, uma impressora de verso de receita e um leitor ótico de código de barras. Na farmácia só um dos postos de atendimento é que tem um terminal de multibanco, sendo assim necessário que haja uma deslocação dos utentes de um balcão para o outro, caso o pagamento se efetue desta forma. Existe ainda num dos balcões, duas gavetas deslizantes onde se guardam medicamentos que tenham faltado num atendimento, devidamente identificados com o nome do utente, prontos a entregar. Os balcões possuem expostos vários folhetos informativos, como a importância de não abusar dos antibióticos ou cuidados a ter com os animais de estimação. É atrás dos balcões que se encontram os lineares com os MNSRM: estes estão dispostos por situação clínica mais passível de requerer aconselhamento farmacêutico, como afeções gastrointestinais ligeiras, tosse, constipações, alergias, dores, febre e medicamentos de uso veterinário. Estes produtos vão sendo atualizados, dando-se ênfase de acordo com a sazonalidade, por exemplo, durante o inverno destacam-se os antigripais, enquanto na primavera se dá destaque aos anti alérgicos. Além dos MNSRM expostos nas prateleiras, também se encontram arrumados em gavetas deslizantes na parte inferior destes lineares outros medicamentos, como indicado na figura 1.

	Pomadas oftálmicas	Contraceptivos orais	Injetáveis	
	Colírios	Medicamentos dispersíveis	Sistemas transdérmicos e anti-histamínicos	
Cremes e pomadas	Emplastos, compressas e adesivos	Medicamentos ginecológicos	Aerossóis	Medicamentos de doença metabólica

Figura 1 - Esquema da localização dos medicamentos do armário atrás do balcão.

Na gaveta “Cremes e pomadas” incluem-se os de uso externo e os de uso retal. Na gaveta “Medicamentos de doença metabólica” estão inseridos os medicamentos para a tiroide e osteoporose. Todos os medicamentos dentro das gavetas estão organizados por ordem alfabética, para ser mais fácil a sua localização aquando da sua procura, agilizando o atendimento.

Também na nesta área, perto dos produtos de puericultura, encontra-se uma pequena zona destinada às crianças.

#### Gabinete do utente

O gabinete do utente é um local reservado, separado da zona de atendimento, no qual se efetuam determinações dos parâmetros biológicos (glicemia capilar, colesterol total, triglicéridos e ácido úrico), procedendo-se também à medição da pressão arterial e à realização de testes de gravidez. Aquando da realização destes testes, são registados os valores obtidos em cartões de registo dos parâmetros, que estão dispostos no gabinete, permitindo assim um acompanhamento mais eficiente do utente. Os aconselhamentos de nutrição e podologia facultados pela farmácia de Bодiosa também se executam neste gabinete, do mesmo modo que a administração de injetáveis. Sendo um local reservado, é igualmente utilizado quando o utente precisa de privacidade no seu atendimento, por se tratar duma situação delicada, ou quando se pretende aconselhar o utente na utilização de algum produto, como por exemplo a utilização de um aparelho de controlo de glicemia. A utilização deste gabinete permite uma maior confidencialidade assim como uma maior proximidade ao utente.

Posterior à zona de atendimento, encontram-se todas as outras zonas da farmácia, de acesso reservado aos funcionários da mesma: a área de receção de encomendas e armazenamento, o laboratório, o armazém, o gabinete de direção, as instalações sanitárias e a zona social.

### Área de receção de encomendas e armazenamento

A área de receção de encomendas, encontra-se por detrás da zona de atendimento, na qual existe um posto de trabalho, onde são geradas, tratadas, enviadas e rececionadas todas as encomendas. É neste local que se efetuam e regularizam devoluções e notas de crédito. Este posto de trabalho é constituído por um computador, um leitor ótico de código de barras, uma impressora de etiquetas, uma impressora e um telefone. É também na parte posterior à área de atendimento ao público que se encontram armazenados os medicamentos em duas grandes prateleiras, permitindo a visualização de todos os medicamentos por parte das funcionárias, assim como um frigorífico. O sistema de arrumação será discutido mais à frente.

### Laboratório

O laboratório é composto por uma bancada, um lavatório, um exaustor e armários localizados superior e inferiormente à bancada. Está munido com todos os materiais exigidos (material de vidro, espátulas, balança, entre outros) assim como matérias-primas devidamente rotuladas, para a preparação de medicamentos manipulados (MM) e preparações extemporâneas (xaropes), que se encontram armazenados nos armários. Também se podem encontrar nesta divisão toda a documentação relativa a MM, como fichas de preparação e bibliografia indispensável para a preparação dos mesmos, e ainda os boletins de análise das matérias-primas. Este espaço reúne as condições de temperatura, humidade, luminosidade e ventilação necessárias para a manipulação de medicamentos. Mais adiante, será vista com mais detalhe a preparação de MM.

### Armazém

A farmácia de Bодiosa também possui um armazém onde os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) são colocados quando não têm espaço nas prateleiras da zona de armazenamento ou os MNSRM que também não tenham espaço nos locais de arrumação ou que estejam fora da sua época de venda (como por exemplo, solares no inverno). No armazém podem-se encontrar duas grandes prateleiras de arrumação, sendo que numa delas que podem encontrar os MSRM e noutra os MNSRM. Esta divisão permite uma mais fácil identificação dos produtos. As condições de temperatura, iluminação, humidade e ventilação estão de acordo com as exigências específicas dos produtos armazenados. A temperatura e humidade são devidamente controladas, verificando-se e registando-se todos os dias os valores das mesmas.

### Outras áreas

Outra área constituinte desta farmácia é o gabinete de direção técnica onde se localiza a biblioteca da mesma, onde se poderá encontrar toda a documentação científica exigida, assim como outros documentos relevantes, como o manual de qualidade.

A farmácia de Bodiosa possui apenas uma zona sanitária destinada às funcionárias, que pontualmente é utilizada pelos utentes quando requisitada. Também existe uma zona social, onde as funcionárias podem repousar e fazer as suas refeições, pois está equipada com uma bancada com lavatório, micro-ondas, cafeteira elétrica, máquina de café, frigorífico, uma mesa e cadeiras. Também é neste espaço que se encontram os cacifos destinados aos arrumos dos pertences das funcionárias e ainda do material de limpeza.

## 2.4 Recursos humanos e suas funções

Os recursos humanos são o conjunto de colaboradores duma determinada empresa, representando-a. Sendo um reflexo da sua organização e funcionamento, é necessário haver uma seleção criteriosa dos mesmos. No caso concreto duma farmácia comunitária, os seus elementos são os últimos profissionais de saúde na cadeia da prescrição, sendo os responsáveis por todos os esclarecimentos e indicações aquando do atendimento dos utentes. É por isso necessário que todos os colaboradores estejam munidos das competências técnico-científicas exigidas para que possam desempenhar as suas funções, promovendo sempre o bem-estar dos utentes que a eles se dirigem. Além das competências científicas de cada um dos elementos da equipa, também é essencial que a esta seja dinâmica e que todos os elementos trabalhem bem em conjunto, havendo uma relação de entajuda e amizade.

O regime jurídico das farmácias de oficina regulamentado pelo Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto estipula que as farmácias comunitárias são constituídas pelo quadro farmacêutico e pelo quadro não-farmacêutico. Dentro do quadro farmacêutico, as farmácias de oficina devem dispor de pelo menos dois farmacêuticos, sendo que um deles é o diretor-técnico e outro é um farmacêutico substituto. O quadro não-farmacêutico será constituído por técnicos de farmácia ou outro pessoal devidamente habilitado [2].

De acordo com as BPF [1], *“o farmacêutico é o profissional de saúde que após a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas se inscreve na Ordem dos Farmacêuticos”*. É um profissional com formação avançada em tudo o que diz respeito ao medicamento: desde a sua conceção e manipulação, até aos efeitos provocados no organismo. Os conhecimentos técnico-científicos que um farmacêutico possui têm como principal objetivo a defesa da saúde pública, conhecimentos esses que devem ser constantemente atualizados, através da participação em congressos, simpósios, cursos de formação científica e técnica, encontros profissionais e científicos e leitura de publicações, reforçando assim as suas competências. A farmácia de Bodiosa aposta na formação dos seus elementos, participando sempre em ações de formação promovidas por laboratórios e respetivos delegados de informação médica, assim como ações de formação promovidas pela própria farmácia para a comunidade de Bodiosa, com convidados especialistas. A formação continuada é um dever do farmacêutico, descrito no seu Código Deontológico [4], devendo manter-se sempre informado não só a nível científico, como a nível ético e legal. Todas as suas responsabilidades têm como principal

foco o utente, promovendo em todas as circunstâncias um tratamento com um máximo de qualidade, eficácia e segurança. A assistência às necessidades dos utentes e comunidade em geral é designada por Cuidados Farmacêuticos.

As responsabilidades exclusivas dos farmacêuticos incluem:

- Contato com outros profissionais de saúde;
- Contato com os centros de informação dos medicamentos;
- Controlo de psicotrópicos e estupefacientes;
- Cedência de medicamentos;
- Seguimento farmacoterapêutico;
- Gestão da formação dos colaboradores, garantindo que esteja atualizada para as tarefas que desempenham;
- Supervisão, verificação e avaliação das tarefas delegadas do pessoal de apoio;
- Gestão das reclamações.

A equipa da farmácia de Bodiosa é constituída por cinco elementos: uma diretora técnica, duas farmacêuticas e duas técnicas de farmácia, cujas funções são descritas na tabela 1.

Tabela 1 - Recursos humanos e funções desempenhadas.

Cargo	Funções
Proprietária e diretora técnica (Dr. <sup>a</sup> Margarida Coelho)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gestão geral da farmácia</li> <li>- Gestão de recursos humanos</li> <li>- Gestão de <i>stocks</i></li> <li>- Responsável pelas encomendas de reforço</li> <li>- Funções de diretora técnica (abaixo mencionadas)</li> <li>- Funções de farmacêutica acima mencionadas</li> <li>- Controlo medicamentos psicotrópicos e estupefacientes</li> </ul>
Farmacêutica substituta (Dr. <sup>a</sup> Cecília Borges)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Substitui a diretora técnica na sua ausência</li> <li>- Funções de farmacêutica acima mencionadas</li> <li>- Atendimento e aconselhamento</li> <li>- Administração de injetáveis</li> <li>- Determinação de parâmetros biológicos</li> <li>- Gestão de devoluções</li> <li>- Regularização de devoluções e notas de crédito</li> <li>- Preparação de MM e elaboração das fichas de preparação</li> <li>- Gestão das matérias-primas</li> <li>- Formação contínua</li> </ul>
Farmacêutica substituta (Dr. <sup>a</sup> Cátia Correia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Funções de farmacêutica acima mencionadas</li> <li>- Atendimento e aconselhamento</li> <li>- Determinação de parâmetros biológicos</li> <li>- Conferência dos prazos de validade</li> <li>- Faturação e conferência do receituário</li> <li>- Geração, envio e receção de encomendas</li> <li>- Preparação de MM e elaboração das fichas de preparação</li> <li>- Ida ao centro de dia (explicado mais adiante)</li> <li>- Formação contínua</li> </ul>
Técnicas de farmácia (Carla Fernandes e Sandra Almeida)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atendimento</li> <li>- Determinação de parâmetros biológicos</li> <li>- Geração, envio e receção de encomendas</li> <li>- Arrumação dos medicamentos nos seus respetivos lugares</li> <li>- Reposição de <i>stocks</i></li> <li>- Preparação de MM sob supervisão de uma das farmacêuticas</li> <li>- Ida ao centro de dia (explicado mais adiante)</li> </ul>

A farmácia conta ainda com a colaboração de uma nutricionista (Dr.<sup>a</sup> Cátia), de uma podologista (Dr.<sup>a</sup> Susana Cabral) e uma auxiliar de limpeza (D. Amália).

## 2.5 Funções do diretor técnico

A proprietária e também diretora técnica da farmácia de Bodiosa há vinte e quatro anos, a Dr.<sup>a</sup> Margarida Coelho, desempenha diariamente as funções que lhe competem por lei, com todo o profissionalismo requerido e com a ajuda das outras colaboradoras.

De acordo com o artigo 21º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto [2], alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, cabe ao diretor técnico as seguintes responsabilidades específicas:

- Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;

- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica.

## 2.6 Equipamento informático

O equipamento informático disponível na farmácia de Bodiosa inclui o software *Sifarma 2000* (elaborado pela *Glintt*®), o software *MicroLog*® para controlo de temperaturas e ainda um sistema de videovigilância que garante a gravação de imagem no interior da farmácia e também na zona exterior.

O *Sifarma 2000* é um programa informático que permite gerir o circuito dos medicamentos dentro da farmácia. É um programa útil e de fácil manuseio, que constitui uma mais-valia para a farmácia, tendo muitas funções que permitem ajudar no acompanhamento dos utentes. Algumas das funcionalidades deste programa são:

- Dispensa de produtos: sem receita, com receita (com o respetivo organismo), em suspensão, serviços farmacêuticos e devoluções. Em todas estas situações há atualização imediata de *stocks*;
- Consulta de vendas, com possibilidade de anulação/edição;
- Registo de utentes permitindo o seu acompanhamento farmacoterapêutico;
- Gestão de utentes e produtos;
- Criação, tratamento, envio e receção de encomendas (diárias, instantâneas e manuais);
- Devoluções e quebras de produtos;
- Impressão de códigos de barras;
- Pesquisa de medicamentos por nome comercial, grupo genérico ou grupo homogéneo;

- Informação sobre medicamentos e produtos (informação científica (posologia, interações, indicações, reações adversas, contraindicações, entre outros), informações relativas a compras, vendas e rotatividade dos mesmos, classificação Anatómico-Terapêutico-Químico (ATC));
- Faturação a organismos, fecho da faturação, gestão de lotes faturados e de lotes por faturar;
- Fim de dia.

Cada funcionária possui um código próprio e confidencial que o próprio sistema informático solicita aquando do início de cada sessão de trabalho.

## 2.7 Equipamentos gerais e específicos da farmácia

Numa farmácia comunitária devem estar presentes todos os equipamentos necessários ao funcionamento desta, tendo em atenção que devem estar em bom funcionamento e que cumprem com o desempenho requerido. Os equipamentos gerais dizem respeito àqueles que apesar de fundamentais, não são essenciais à prática da atividade farmacêutica, como por exemplo os balcões, computadores, cadeiras e outros. Por outro lado, o equipamento específico é relativo à atividade farmacêutica, devendo existir na farmácia balanças, material de vidro e outro material de laboratório, assim como farmacopeias, formulários e documentação oficial. Estes últimos devem estar de acordo com a legislação vigente. Também devem existir equipamentos que permitam a monitorização da temperatura e humidade, assim como um frigorífico para armazenar produtos que requeiram frio para se conservarem. Todo o equipamento deve ser alvo de manutenção e validação periódicas [1].

## 2.8 Informação e documentação específica

Como qualquer profissão na área da saúde, é necessário haver uma constante atualização dos conhecimentos e uma formação contínua. Toda a informação científica adquirida pelo farmacêutico durante os anos de estudo e, posteriormente, durante a vida profissional deve ser usada aquando do aconselhamento ao utente e no esclarecimento ao mesmo. É, assim, imprescindível a existência de fontes de informação na farmácia, para que o farmacêutico se possa esclarecer e atualizar, conseguindo responder atempada e corretamente às questões dos utentes, providenciando um aconselhamento com qualidade. As fontes de informação podem estar em suporte digital ou em papel. Segundo a Deliberação n.º 414/CD/2007, de 29 de outubro e nos termos do artigo 37.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto as farmácias devem dispor nas suas instalações a Farmacopeia Portuguesa, em edição de papel, em formato eletrónico ou *online*, a partir de sítio da Internet reconhecido pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED) e ainda do Prontuário Terapêutico [2,5].

Além dos documentos de caráter obrigatório, a farmácia de Bodiosa também contém na sua biblioteca: Índice Nacional Terapêutico, *Simposium* Terapêutico, Formulário Galénico Português (FGP), publicações periódicas (Farmácia Distribuição, Revista da Ordem dos Farmacêuticos), Código Deontológico Farmacêutico, Manual de Antibióticos Antibacterianos, *Simposium* Veterinário e Martindale, The Extra Pharmacopeia.

Quando a fonte de informação presente na farmácia não é suficiente para responder às dúvidas suscitadas, existem centros de informação que podem ser contactados, podendo-se obter informação sobre medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos. São eles o Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos (CIM) e o Centro de Informação do Medicamento da ANF (CEDIME). Durante o meu período de estágio não houve a necessidade de consultar qualquer um destes centros.

## 3. Medicamentos e outros produtos de saúde

### 3.1 Definição de conceitos

Sendo uma farmácia um local de dispensa de medicamentos é necessário estar familiarizado com certos conceitos relativos aos mesmos. É imperativo que um profissional de saúde saiba distinguir um medicamento genérico de um medicamento de referência, assim como distinguir um preparado oficial de uma fórmula magistral. É o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto que regula o estatuto do medicamento. Este decreto estabelece o seu regime jurídico desde a sua autorização de introdução no mercado até à sua comercialização. Nele ainda podemos encontrar diversos conceitos, como a definição de medicamento: “*é toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas*” [6].

Quando uma substância não cumpre todos estes requisitos, não é considerada um medicamento.

Um medicamento genérico segundo o mesmo decreto-lei é “*medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados*”, sendo que um medicamento de referência é todo o “*medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos*”.

Uma fórmula magistral é qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou então num serviço farmacêutico hospitalar, mediante uma receita médica e destinado a um determinado utente. Já um preparado oficial é qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, quer numa farmácia de oficina quer num serviço farmacêutico hospitalar, destinado à dispensa aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço.

As substâncias psicotrópicas e estupefacientes têm o seu próprio regime jurídico, o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro [7]. Isto acontece devido à ação que estes fármacos têm no sistema nervoso central (SNC) e à possibilidade de conduzirem a tolerância e dependência física e psíquica, sendo obrigatório o seu controlo de forma a evitar o seu uso indevido e o seu desvio para o tráfico ilícito. No artigo 72.º podemos encontrar informação destinada aos profissionais de saúde, em que se refere que as substâncias ou preparações estupefacientes são todas aquelas compreendidas nas tabelas I-A e III, estando as substâncias ou preparações psicotrópicas compreendidas nas tabelas II-B, II-C e IV, tabelas estas anexas ao referido Decreto-Lei. Estas substâncias estão sujeitas a um registo que pode ser efetuado informaticamente, segundo a Deliberação n.º 292/2005, de 17 de fevereiro.

### 3.2 Sistemas de classificação

Existem vários sistemas de classificação de fármacos, dependendo da sua finalidade terapêutica ou forma farmacêutica, entre outros.

Um sistema de classificação pode ser encontrado no Despacho n.º 21844/2004, de 2 de outubro [8], organizando os fármacos de acordo com as suas finalidades terapêuticas, sendo chamado de classificação farmacoterapêutica. É o sistema utilizado no Índice Terapêutico. Como exemplos temos:

- I - Medicamentos anti-infecciosos (antibacterianos, antifúngicos, antivíricos, antiparasitários).
- II - Sistema nervoso cérebroespinal (anestésicos gerais, anestésicos locais, relaxantes musculares de ação periférica, entre outros).
- III - Sistema nervoso vegetativo (simpaticométicos, bloqueadores e adrenérgicos, simpaticoplégicos,...); e assim sucessivamente.

Outro sistema de classificação existente é o sistema ATC, sendo o sistema presente no sistema informático *Sifarma 2000*. É um sistema útil e prático, dividindo os fármacos em 14 grupos, dependendo do sistema sobre o qual atuam.

- A - Trato alimentar e metabolismo (anticolinérgicos, antidiarreicos, antieméticos, entre outros).
- B - Sangue e órgãos produtores de sangue (anticoagulantes, trombolíticos,...).

- C - Sistema cardiovascular; e assim sucessivamente.

A Farmacopeia Portuguesa utiliza uma classificação por forma farmacêutica (exemplos: bólus de libertação pulsátil, cápsulas, comprimidos, gomas para mascar medicamentosas, espumas medicamentosas, pós orais, preparações bucais, ...).

O *Sifarma 2000* possui ainda outra classificação, designada como classificação de mercado, em que contempla os produtos que não possuem classificação ATC. Esta classificação organiza os produtos por Grande Mercado (dividido em MNSRM e Produtos de Saúde), Mercado, Categoria e Segmento. Exemplificando:

- Telfast 120, 120mg x 10 comp revest:
  - Grande Mercado: MNSRM.
  - Mercado: Sistema Respiratório.
  - Categoria: Anti-histamínicos e preparações com ação nasal.
  - Segmento: Anti-histamínicos sistémicos.
- Avene Corpo Cicalfate Cr 40 Ml:
  - Grande Mercado: Produtos de Saúde.
  - Mercado: Dermofarmácia, cosmética e acessórios.
  - Categoria: Adjuvantes da cicatrização, regeneradores e emolientes.
  - Segmento: Adjuvantes da cicatrização, regeneradores e emolientes.

### 3.3 Localização na farmácia

Os medicamentos e outros produtos na farmácia de Bодiosa estão organizados e localizados da seguinte maneira:

Frigorífico	Protocolo diabetes e rápidos	Medicamentos genéricos	Psicotrópicos e estupefacientes	Medicamentos de marca
			Xaropes e soluções orais	
Puericultura	MNSRM		Produtos de cosmética e higiene corporal	
	Balcões de atendimento			
	Sala atendimento ao público		Produtos de uso veterinário	
	Produtos fitoterapêuticos			

Figura 2 - Esquema da localização dos medicamentos e produtos de saúde na farmácia de Bодiosa.

Os medicamentos no geral estão localizados em duas grandes prateleiras: uma para os medicamentos genéricos e outra para os medicamentos de marca. Os medicamentos genéricos estão organizados por ordem alfabética, primeiramente por princípio ativo, depois por dosagem e por último por laboratório. Os medicamentos de marca estão organizados nas seguintes categorias:

- Analgésicos;
- Anti inflamatórios;
- Antibióticos;
- Psicostimulantes;
- Anti eméticos;
- Anti epilépticos;
- Ansiolíticos;
- Psicodpressores;
- Antidepressivos;
- Antiespasmódicos;
- Cardiotônicos;
- Anti anginosos;
- Vasodilatadores;
- Venotrópicos;
- Anti hipertensores;
- Diuréticos;
- Anemias;
- Anti trombóticos;
- Dislipidémias;
- Aparelho respiratório;
- Aparelho digestivo;
- Geniturinário;
- Próstata;
- Diabetes;
- Ampolas;
- Vitaminas e suplementos;
- Uso externo.

Todos os medicamentos que necessitem de frio para a sua conservação (vacinas, insulinas, entre outros) encontram-se no frigorífico a uma temperatura entre 2-8°C, e os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes encontram-se numa gaveta separados dos restantes. Numa prateleira à parte também se podem encontrar os produtos do protocolo de diabetes, assim como alguns produtos que saem com muita frequência (como por exemplo *Ben-U-Ron*® xarope, *Brufen*® suspensão, *Aspirina GR*®), estando por isso esta prateleira perto dos balcões

de atendimento, garantindo uma maior rapidez de busca a quem está a atender. Noutra prateleira também à parte encontram-se todos os xaropes e soluções orais, organizados por tipo (primeiro os xaropes e depois as soluções orais) e dentro de cada um, organizados por ordem alfabética.

## 4. Aprovisionamento e armazenamento

Ao conjunto de artigos armazenados à espera de uma utilização posterior dá-se o nome de *stock*. O *stock* de uma farmácia tem de ser bem pensado e delineado, pois deve permitir o fornecimento imediato dos seus utentes, ao mesmo tempo que deve promover o uso racional do espaço disponível e o não comprometimento da estabilidade económica da farmácia. É necessário analisar a rotação dos produtos, ou seja, as quantidades que se compram e as quantidades que são vendidas, de forma a definir um *stock* máximo e mínimo para cada produto. Assim sendo, uma correta gestão do *stock* permite satisfazer os utentes, que saem da farmácia com todos os produtos de que necessitam, assim como contribui para o crescimento económico da farmácia com minimização dos prejuízos. O *stock* de uma farmácia deve contemplar, no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogéneo de entre os cinco medicamentos com preço mais baixo (PVP5). A gestão de *stocks* numa farmácia deve ser efetuada segundo vários critérios, entre os quais, a procura e o perfil de utentes que frequentam a farmácia, os seus hábitos e preferências, as patologias mais prevalentes, os hábitos de prescrição dos médicos, a publicidade de determinados produtos por parte dos meios de comunicação social e a sazonalidade. Durante o meu período de estágio curricular, passei por dois períodos de sazonalidade: o período de inverno, em que é muito frequente a procura de antigripais; e o período de primavera, onde se evidencia uma procura por anti-histamínicos e produtos de proteção solar.

### 4.1 Critérios para a seleção de um fornecedor

De acordo com o artigo 79.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, a aquisição de medicamentos pode ser feita ao distribuidor grossista ou diretamente ao fabricante [6].

A seleção do fornecedor é de enorme importância, pois deve garantir a entrega dos produtos o mais rapidamente possível, assim como deve proporcionar boas condições comerciais. A escolha do fornecedor pode ser influenciada por vários fatores entre os quais número de entregas diárias, rapidez e eficácia nas entregas, facilidades de pagamento, descontos financeiros, bonificações de produtos e facilidade na devolução de produtos. A farmácia de Bodiosa tem dois fornecedores: a Alliance Healthcare (AH), maioritariamente o armazém do Porto e a Plural, armazém de Coimbra. A AH é o distribuidor principal, sendo que a Plural é utilizada apenas em produtos de venda livre cujo preço de venda à farmácia (PVF) é inferior ao praticado pela AH, ou quando os produtos estão esgotados no distribuidor principal, pois as

entregas efetuadas pela Plural, não são feitas diretamente à farmácia de Bodiosa, mas sim a outra farmácia pertencente à mesma proprietária.

Os fornecedores têm entregas diárias previstas, assim como têm horários estipulados para a realização e entrega das encomendas.

A aquisição dos produtos, como referido anteriormente é uma decisão que deve ser ponderada, estando também integrada na área de gestão de uma farmácia. A experiência dos farmacêuticos é um aspeto fulcral na realização das encomendas, pois é necessário ter em atenção alguns parâmetros com vista a uma aquisição racional, entre os quais se destacam para a farmácia de Bodiosa: rotação do produto; época do ano; hábitos, preferências e características dos utentes; hábitos de prescrição dos médicos da USF; preço; publicidade e promoção por parte dos meios de comunicação; capital disponível; previsões de venda a curto e médio prazo; validade dos produtos e área de armazenamento.

## 4.2 Encomenda

O sistema informático *Sifarma 2000* tem uma funcionalidade que permite criar uma “ficha de produto” quando pela primeira vez um produto dá entrada na farmácia. Esta ficha possui diversos parâmetros que podem ser definidos como *stock* mínimo e máximo desejados, fornecedor, preço, validade, entre outros, e onde também se pode consultar o histórico de compras e vendas do mesmo. O fato da farmácia possuir um sistema informático permite que haja um controlo de *stocks* mais preciso, isto porque cada vez que um produto é dispensado, o *stock* do mesmo é atualizado automaticamente.

O *Sifarma 2000* permite fazer três tipos de encomenda: diária, manual e instantânea. A encomenda diária é o resultado das dispensas que foram efetuadas, isto é, sempre que um produto é dispensado o seu *stock* diminui, ficando inferior ao *stock* máximo definido. Quando isto acontece o sistema informático introduz o produto numa encomenda diária, de maneira a que se volte a atingir o *stock* máximo definido. A encomenda manual é realizada pelo próprio utilizador que insere o produto que quer encomendar, assim como a quantidade e o fornecedor a quem quer enviar a encomenda. A encomenda instantânea é efetuada durante um atendimento, quando o produto que o utente pretende não está no momento em *stock* na farmácia, ou por não ter *stock* máximo e mínimo definidos ou por ser um produto que a farmácia nunca comprou. Assim, o *Sifarma 2000* tem uma ferramenta na “ficha de produto” para fazer a encomenda instantânea, permitindo comunicar diretamente com o fornecedor escolhido, podendo verificar-se se o produto está disponível no armazém, o preço e quando será feita a entrega da encomenda. Deste modo o produto é adicionado no sistema do fornecedor, sendo assim o envio/submissão da encomenda feita ao balcão.

Tanto a encomenda diária como a manual depois de serem geradas necessitam de aprovação antes de serem enviadas ao fornecedor. Para facilitar a gestão da encomenda, o sistema

informático tem uma funcionalidade que mostra simultaneamente os *stocks* mínimos e máximos, assim como o seu histórico de compras. Desta forma, o operador pode ao longo do processo de tratamento da encomenda mudar as quantidades do produto a encomendar. Depois de aprovada a encomenda, é emitida uma listagem dos produtos a encomendar que é eletronicamente transmitida ao fornecedor.

Na farmácia de Bodiosa as encomendas à AH são efetuadas duas vezes por dia: por volta das 12 horas com entrega prevista no próprio dia por volta das 16 horas, e a segunda encomenda diária é feita por volta das 19 horas sendo a entrega feita na manhã do dia seguinte às 9 horas.

Uma funcionalidade muito útil que o *Sifarma 2000* permite aquando do tratamento da encomenda, é a transferência da mesma para outro fornecedor (diferente daquele definido na “ficha de produto”) quando existem diferenças de preços entre fornecedores, quando o produto em causa está esgotado no fornecedor definido ou ainda quando a chegada do produto à farmácia requer uma maior urgência, e existe uma maior rapidez de entrega do produto noutra fornecedor.

Na farmácia de Bodiosa tanto as farmacêuticas como as técnicas de farmácia estão autorizadas a aprovar e enviar as encomendas. No entanto, as encomendas de maior volume no início de cada mês, por exemplo, são geradas, aprovadas e enviadas pela diretora técnica.

Outra situação que ocasionalmente acontece é contactar diretamente via telefone com o fornecedor. Isto acontece quando são necessários produtos rateados, ou quando existe alguma dificuldade em perceber quais os produtos que estão disponíveis no armazém através do sistema informático. Assim no momento do telefonema uma encomenda poderá ser efetuada, devendo ser criada pelo operador aquando da receção da mesma.

No caso de produtos que estejam esgotados e que não se consigam arranjar através dos fornecedores, pode-se recorrer ao pedido de empréstimo a outras farmácias da zona, pois existe uma boa relação entre as farmácias de Viseu, sendo esta opção viável e muitas vezes utilizada.

### **4.3 Receção e verificação de encomendas**

Tal como anteriormente referido, a farmácia de Bodiosa recebe diariamente no mínimo duas encomendas: uma de manhã e outra a meio da tarde, provenientes do fornecedor principal, a AH. A encomenda é sempre acompanhada da respetiva fatura, em duplicado. Só muito ocasionalmente é que a encomenda se faz acompanhar pela guia de remessa. Quando uma encomenda chega à farmácia, deve-se fazer a conferência da mesma, utilizando a guia de remessa ou a fatura, sendo rubricadas e datadas pelo operador, devendo as faturas serem arquivadas (tanto o original como o duplicado) para posteriormente serem comparadas com o

resumo de faturas mensal enviado pelos fornecedores. A fatura deve sempre conter os dados do fornecedor (nome, morada, contatos e número de contribuinte); os dados da farmácia (nome, morada e número de contribuinte); número da fatura; data e hora; a designação e código dos produtos, assim como as quantidades pedidas e as enviadas de cada um; o PVF; o preço de venda ao público (PVP); o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) e o valor total da fatura.

Após a entrega da encomenda, esta é colocada perto do posto de encomendas onde é dada entrada: é aberto o sistema informático no menu de receção das encomendas, sendo conferido o número da encomenda indicada na fatura com o número das encomendas existentes no *Sifarma*, selecionando-se no computador a encomenda correspondente à fatura. Após a seleção da encomenda, introduz-se o número da fatura e o valor total. Para dar entrada da encomenda, basta de seguida passar os produtos recebidos pelo leitor ótico de código de barras. Ao rececionar uma encomenda deve ter-se em conta que:

- Os produtos de frio devem ser os primeiros a dar-se entrada, para poderem ser imediatamente colocados no frigorífico, evitando uma quebra na cadeia de frio. Os produtos de frio vêm em caixas diferentes, sendo no caso da AH facilmente identificáveis, possuindo as caixas uma tampa azul.
- Em todos os produtos deve-se verificar:
  - Se a quantidade enviada corresponde ao descrito na fatura;
  - O estado das embalagens recebidas, caso estejam muito danificadas deve-se fazer uma devolução;
  - O PVF e o PVP e alterá-los caso seja necessário. O PVF deve ser sempre alterado pelo operador, para que fique igual ao apresentado na fatura. O PVP deve ser alterado de acordo com o preço impresso na cartonagem (PIC). Só se altera o PVP do produto caso seja não haja nenhum igual em *stock* ou quando os existentes em *stock* já possuem o mesmo PIC.
  - O prazo de validade do produto e alterá-la quando a validade seja inferior à registada no *Sifarma* ou quando o produto que se está a dar entrada não possua nenhum outro igual em *stock*.

Cada vez que se dá entrada a um novo produto, o sistema informático não o reconhece, perguntando ao operador se deseja criar a ficha para o mesmo.

As encomendas que são feitas via telefone não aparecem no menu de receção de encomendas, tendo de ser primeiramente criadas. Para tal cria-se uma encomenda manual enviando-se em papel, aparecendo assim esta encomenda automaticamente no ecrã da receção de encomendas, procedendo-se depois da maneira anteriormente descrita.

Por vezes alguns produtos encomendados vêm em falta. Isto pode acontecer porque o produto foi descontinuado, está esgotado ou o fornecedor está a aguardar a sua chegada, devendo

estar descrito na fatura o motivo pelo seu não envio. Dependendo da sua situação, tem de haver uma gestão por parte da farmácia de modo a que se encontre uma solução: transferir o produto para outro fornecedor, deixar de encomendar o produto e encontrar alternativas ao mesmo ou pedir emprestado a uma farmácia da zona como já foi referido.

Durante a receção de uma encomenda é necessário estar-se muito atento, pois vários problemas poderão surgir, como PVP errados, produtos em falta, produtos em excesso, entre outros, devendo-se contactar o fornecedor para esclarecer a situação e resolver o problema.

#### **4.4 Marcação de preços**

Os produtos de venda livre não têm o PVP definido e marcado na embalagem, sendo necessário marcá-los aquando da sua receção. Para tal, é preciso ter em conta para o cálculo do mesmo o seu PVF, a taxa de IVA aplicável e ainda a margem de comercialização da farmácia. O cálculo é feito automaticamente pelo sistema informático após a introdução dos dados referidos. A farmácia tem estipulado um fator a aplicar sobre o PVF destes produtos, dependendo do IVA a que o mesmo está sujeito e o tipo de produto. Assim, existe um fator para os produtos de IVA = 6% e para os produtos de IVA = 23%, assim como existe um fator caso o produto seja de veterinária ou um suplemento alimentar. A multiplicação deste fator com o PVF origina o PVP do produto. Após a receção da encomenda ser terminada, o sistema gera e imprime etiquetas (automaticamente se na ficha do produto estiver selecionada a opção “Etiqueta na entrada”), contendo o nome do produto, código de barras, IVA e preço do mesmo, que devem ser coladas no produto.

#### **4.5 Armazenamento**

Após se dar entrada dos produtos que vieram na encomenda, entrando assim em *stock*, estes têm de ser armazenados para poderem posteriormente ser dispensados aos utentes. Como já foi referido, os primeiros produtos a serem armazenados são os que requerem conservação no frio. Na farmácia de Bодiosa os restantes produtos são armazenados aleatoriamente, respeitando os devidos lugares, mencionados anteriormente. As condições de conservação devem em todos os casos ser respeitadas, obedecendo o local de armazenamento às condições de temperatura e humidade requeridas, assim como condições de ventilação e iluminação, podendo assim preservar-se o bom estado de conservação dos produtos.

Todos os produtos que não poderem ser armazenados nas prateleiras principais, devem ser colocados no armazém, onde a temperatura e humidade são controlados. A temperatura do frigorífico também é registada e monitorizada semanalmente através do sistema *MicroLog*®.

O armazenamento dos produtos segue a ordem “*First Expired First Out*” (FEFO), o que significa que o produto com menor validade fica sempre à frente (em relação ao operador)

dos restantes nas prateleiras, ou no caso das gavetas mais ao lado esquerdo, para serem os primeiros a ser dispensados.

Durante a fase inicial do meu estágio, uma das primeiras tarefas que executei foi o armazenamento dos medicamentos, tarefa esta que veio a contribuir e ser uma mais-valia para a atendimento ao balcão, pois pude familiarizar-me com os nomes comerciais dos medicamentos, substâncias ativas e indicações dos mesmos, pois como já explicado, a organização dos medicamentos na farmácia de Bodiosa faz-se por indicações terapêuticas.

#### **4.6 Controlo dos prazos de validade**

O prazo de validade de um produto é o período durante o qual o fabricante garante a estabilidade do princípio ativo, não havendo um comprometimento da sua ação terapêutica, mesmo ocorrendo perdas mínimas. É por isso, de extrema importância que as validades dos produtos sejam registadas, para que não ocorra a dispensa de um produto cuja validade esteja expirada ou que expire durante o tempo de tratamento do utente. Assim, além da introdução minuciosa da respetiva validade quando se dá entrada de um produto, é necessário que se respeite a regra FEFO, levando assim a um correto escoamento dos produtos.

Na farmácia de Bodiosa são retiradas e retificadas mensalmente as listas de produtos com prazo de validade a terminar no mês seguinte, após 2, 3, 6 e 9 meses a contar do mês corrente. Os produtos cuja validade expira nos próximos 3 meses (a contar do mês corrente) são analisados, e caso não seja expectável a sua venda dentro do prazo, os mesmos são devolvidos ao armazenista. É analisada a rotatividade dos produtos cuja validade expira nos 6 meses após o mês corrente, e são colocados num ponto estratégico de forma a que sejam escoados.

Na conferência das listagens podem surgir as seguintes situações:

- A validade encontrada é mais longa que a indicada no sistema: isto indica que o produto com a validade indicada no sistema informático já foi dispensado, devendo-se corrigir a mesma. Esta situação pode ter origem na receção da encomenda, quando não se modifica a validade.
- A validade encontrada expira no prazo indicado no sistema: nesta situação o produto é colocado de lado para avaliação. Analisa-se o histórico de vendas do mesmo para se decidir se o produto fica na farmácia para ser escoado ou se é imediatamente devolvido.
- Não existe produto: significa que o *stock* indicado no sistema está errado.
- Existe um número maior de produtos que os indicados no *stock*: significa que o *stock* indicado no sistema está errado.

Por conseguinte, é importante ter em atenção a validade dos produtos, corrigindo a mesma quando se receciona a encomenda. Desta forma, garante que durante o controlo das validades, as listagens sejam apenas constituídas com os produtos corretos, ou seja, com a validade dos produtos igual à indicada no sistema informático, e ainda que não se atinja a situação de se ter em *stock* produtos com validade curta ou em que esta tenha mesmo expirado.

Durante o meu estágio participei no controlo das validades, analisando as listas elaboradas por uma das farmacêuticas, tendo analisado validades todos os meses em que estive na farmácia de Bodiosa. Durante esta tarefa detetei vários produtos cuja validade era diferente da indicada no sistema, produtos cuja validade correspondia à que era indicada no sistema, e ainda produtos cujo *stock* estava errado. De acordo com a situação encontrada, procedi da forma referida anteriormente.

Os produtos que não possuem validade, como alguns produtos de dermocosmética, eram adicionados no sistema informático com validade até 2100. Durante o meu estágio passou-se a colocar como validade deste tipo de produtos, 3 anos a partir do momento de entrada do mesmo na farmácia. Assim, foi necessário fazer listagens de todos os produtos com validade de 2100, verificando o seu estado de conservação e alterando a sua validade.

#### **4.7 Devoluções**

Uma funcionalidade também presente no *Sifarma 2000* é a gestão de devoluções. As devoluções podem-se realizar nas seguintes circunstâncias:

- Produtos cujo prazo de validade está próximo de expirar;
- Produtos cuja embalagem foi danificada durante o transporte;
- Produtos cujo pedido foi feito por engano;
- Produtos que receberam uma ordem de recolha por parte do INFARMED ou do titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM); entre outros.

As devoluções são sempre realizadas através do sistema informático, indicando o fornecedor, número da fatura, produto a devolver e motivo da devolução. Após o envio eletrónico da devolução, são impressas três vias da mesma, devendo todas ser assinadas pelo operador que a criou e carimbadas. Cada nota de devolução possui como informações a designação do produto a devolver e o respetivo código, motivo da devolução (que é obrigatório), quantidade a devolver, o número da fatura de onde proveio o produto, identificação da farmácia, identificação do fornecedor e número da nota de devolução. Todas as vias são colocadas juntamente com o produto a ser devolvido, sendo posteriormente recolhidas pelo motorista da empresa de distribuição. Este assina e carimba o triplicado, que é arquivado numa pasta destinada a devoluções, para que possa ser tratada quando se recebe uma resposta por parte

do fornecedor. O original e o duplicado são levados pelo motorista, sendo entregues ao fornecedor.

As devoluções devem ser feitas no mais curto espaço de tempo possível, visto que muitos fornecedores têm limites de prazo estabelecidos para a devolução de produtos.

A devolução pode ser aceite ou não. Caso seja aceite, o fornecedor poderá emitir uma nota de crédito à farmácia ou substituir o produto. Quando o fornecedor regulariza a devolução, a farmacêutica responsável pela regularização, deve não só proceder aos devidos acertos de *stock*, como também regularizar a nota de devolução arquivada. Se a devolução não for aceite, o produto retorna à farmácia. Nesta situação, deve-se dar quebra ao produto, colocando-o no ValorMed, e emitindo uma nota de quebra que serve de comprovativo contabilístico da eliminação do produto.

No decorrer do meu estágio, por várias vezes realizei devoluções (por embalagem danificada, engano no pedido ou produto fora do prazo), assim como regularizei as mesmas (através de notas de crédito ou troca de produtos).

## **5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento**

A pessoa mais importante no exercício da atividade farmacêutica é o utente, tal como descrito no artigo 1.º do Código Deontológico dos Farmacêuticos [4]. Ele deve ser posto sempre em primeiro lugar, sendo a maior preocupação do farmacêutico atendê-lo da melhor maneira possível, pondo de lado os seus interesses pessoais ou comerciais, garantindo um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. Durante um atendimento, o farmacêutico tem como dever primário aconselhar o utente, pelo que deve treinar e melhorar as suas técnicas de aconselhamento e comunicação, assim como deve ter a capacidade de escutar o utente, questioná-lo quando se mostrar apropriado e respeitá-lo. Desta forma, deve ser assegurado que o utente sai da farmácia totalmente esclarecido quanto à sua terapêutica e que adere ao tratamento, não podendo ficar nenhuma dúvida por clarificar. Quando a transmissão de informação verbal não é suficiente, o farmacêutico deve reforçá-la através da escrita. Deve-se ter em consideração a idade e o nível socioeconómico do utente, adaptando assim a sua abordagem, dando neste caso preferência a uma linguagem simples.

O atendimento deve ser interativo, promovendo uma conversa entre o farmacêutico e o utente, também com o objetivo de estabelecer uma relação de empatia com o mesmo, tentando conquistar a sua confiança, tanto no profissional de saúde como no próprio medicamento, de forma a promover a adesão e cumprimento da terapêutica. Uma forma de reforçar a ideia de que o tratamento deve ser cumprido, é explicar as vantagens da correta utilização do medicamento, referindo também os possíveis efeitos prejudiciais da não adesão à terapêutica.

Deve-se ter ainda em atenção, no início do atendimento, saudar o utente e recebê-lo com um sorriso, de forma a que este se sinta mais à vontade para expor os seus problemas e preocupações. O farmacêutico deve demonstrar interesse e disponibilidade para ouvir e tentar resolver os problemas do utente, mostrando que a saúde do mesmo é importante e demonstrando interesse no seu bem-estar, fazendo-o sentir-se valorizado. Assim, o utente terá sempre confiança suficiente no farmacêutico de forma a expor sempre as suas dúvidas.

Durante o meu período de estágio procurei criar uma boa relação com todos os utentes que atendi, prestando todos os esclarecimentos relevantes verbalmente, e por vezes, especialmente nos utentes mais idosos, escrevendo nas caixas dos medicamentos a posologia e a indicação terapêutica do medicamento, com o consentimento do próprio.

## 5.1 Farmacovigilância

Segundo as BPF, farmacovigilância *“é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos”* [1].

O farmacêutico tem o dever de comunicar o mais rapidamente possível as suspeitas de reações adversas que lhe cheguem e que possam ter sido causadas por medicamentos, tendo em conta que uma reação adversa é qualquer reação nociva e involuntária a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou recuperação, correção ou modificação de funções fisiológicas [6].

Quando uma suspeita de reação adversa a medicamentos (RAM) for detetada, esta deverá ser registada através do preenchimento de um formulário, que depois é enviado às autoridades de saúde por via eletrónica, de acordo com os procedimentos nacionais de farmacovigilância. Na notificação, o farmacêutico deve descrever a RAM (sinais e sintomas, duração, gravidade e evolução); relação dos sinais e sintomas com a toma dos medicamentos; medicamento suspeito (data de início e suspensão do mesmo, lote, via de administração e indicação terapêutica) e ainda outros medicamentos que o utente esteja a tomar. A notificação não deve exceder quinze dias após a receção da informação.

O Estatuto do Medicamento institui o Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para Uso Humano, tendo como funções: recolher sistematicamente toda a informação relativa a suspeitas de RAM's e avaliar cientificamente, tratar e processar essa mesma informação. Assim sendo e caso seja necessário, é também função deste sistema implementar medidas de segurança adequadas de forma a minimizar os riscos associados à utilização de um medicamento e comunicar/divulgar informação pertinente aos profissionais de saúde sobre as suspeitas de RAM's.

O INFARMED é entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação deste Sistema, cooperando com outros Estados membros da União Europeia na criação de uma rede informática destinada a facilitar o intercâmbio de dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos introduzidos no mercado comunitário.

Os titulares de AIM estão obrigados a registar e notificar imediatamente ao INFARMED todas as suspeitas de RAM's graves, assim como manter registos detalhados das mesmas. Devem apresentar relatórios periódicos de segurança, que além das reações adversas ocorridas, também devem possuir uma avaliação benefício-risco do medicamento.

Durante o meu estágio não me deparei com nenhuma situação de notificação de RAM.

## 5.2 ValorMed

A farmácia de Bodiosa dispõe de um contentor de recolha de medicamentos (ValorMed) e participa também na recolha de radiografias. Os utentes são incentivados a devolver à farmácia todos os medicamentos cujo prazo de validade já tenha expirado ou medicamentos que já não utilizam. O material recolhido é colocado nos contentores próprios, sendo selados quando se encontram cheios. Os contentores são recolhidos pela AH, principal fornecedor da farmácia. Os contentores possuem uma ficha que é assinada pela funcionária que o selar, com o nome da farmácia e respetivo código identificativo, e ainda com o peso do contentor, que é posteriormente assinada pelo motorista que o recolhe, devolvendo o duplicado que fica na farmácia.

A farmácia de Bodiosa participou na Missão Ambiente da ValorMed, que se destinou a todos os agrupamentos do Corpo Nacional de Escutas. Este projeto decorreu entre setembro de 2014 e abril de 2015, cujo objetivo era sensibilizar a comunidade de escuteiros do papel do ValorMed e da necessidade de transmitirem à população a importância da entrega nas farmácias das embalagens vazias e medicamentos fora de uso. A farmácia de Bodiosa fez uma parceria com o agrupamento de escuteiros local.

Os utentes da farmácia de Bodiosa estão consciencializados para esta prática, havendo praticamente todos os dias utentes que trazem medicamentos fora de prazo, que imediatamente são colocados no contentor ValorMed.

## 6. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos é o serviço farmacêutico que mais tem visibilidade numa farmácia comunitária, sendo aquele que acarreta uma maior responsabilidade.

Segundo as BPF, *“a cedência de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos*

doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos”. O farmacêutico deve avaliar toda a medicação dispensada, de forma a identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos (PRM), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação (RNM). Os profissionais de saúde, em especial o farmacêutico por ser o último elo na cadeia de prescrição, apresentam um papel fundamental na utilização racional dos medicamentos e na informação dos doentes e consumidores quanto ao uso correto e adequado dos medicamentos [6].

Segundo o artigo 113.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto os medicamentos classificam-se em:

- **Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)**, incluindo:
  - Medicamentos de receita médica renovável (medicamentos que se destinem a determinadas doenças ou a tratamentos prolongados e possam, no respeito pela segurança da sua utilização, ser adquiridos mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica).
  - Medicamentos de receita médica especial.
- **Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)**, incluindo os medicamentos homeopáticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas.

## 6.1 Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica

São considerados MSRM, os que possam constituir um risco direto ou indireto para a saúde do doente, quando utilizados sem vigilância médica ou quando utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam. Medicamentos que contenham substâncias cuja atividade ou reações adversas necessitem de ser apreciadas e medicamentos administrados por via parentérica, também se encontram nesta categoria [6].

Uma receita médica é o documento através do qual são prescritos, por um médico, um ou mais medicamentos [6].

É a Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio [9] que estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica e as condições de dispensa de medicamentos, assim como define as obrigações de informação a prestar aos utentes. As regras de prescrição contidas nesta Portaria aplicam-se a todos os MSRM de uso humano, incluindo medicamentos manipulados, medicamentos contendo estupefacientes ou substâncias psicotrópicas, independentemente do seu local de prescrição, e ainda, com as necessárias adaptações, à prescrição de outros produtos participados pelo Estado no seu preço, designadamente produtos para autocontrolo da diabetes *mellitus* e produtos dietéticos.

As informações contidas na referida Portaria relativas à prescrição podem ser consultadas na tabela do anexo I: apresentam-se as regras gerais de prescrição, as regras específicas para prescrição de medicamentos comparticipados e não comparticipados, a validação farmacêutica da prescrição, informação ao utente, opção do utente e dispensa de medicamentos.

Uma receita médica só pode ser validada se estiverem preenchidos na totalidade os seguintes campos:

- Número da receita;
- Nome e número de utente ou de beneficiário de subsistema;
- Entidade financeira responsável;
- Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos;
- Local de prescrição;
- Identificação do médico prescriptor e respetiva vinheta;
- Denominação comum internacional (DCI) da substância ativa;
- Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e número de embalagens;
- Se aplicável, designação comercial do medicamento;
- Se e consoante aplicável, justificação técnica;
- Se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos;
- Data de prescrição;
- Assinatura do médico prescriptor.

Quando a receita não tem estes parâmetros todos, o farmacêutico deve tomar medidas de forma a ajudar o utente a resolver o problema, da mesma maneira que se detetar eventuais PRM, deve contactar com o médico prescriptor.

Os modelos de receita médica foram aprovados pelo Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro [10]. No anexo II encontra-se o modelo de receita médica eletrónica e no anexo III o modelo de receita médica manual, de acordo com o despacho referido.

A receita tem validade de 30 dias a contar a partir da sua data de emissão ou pode ser renovável, contendo 3 vias com um prazo total de 6 meses, a contar também a partir da sua data de emissão.

Após a confirmação que todos os parâmetros anteriormente referidos se encontram na receita médica, o farmacêutico deve explicar ao utente de forma breve e acessível para que serve a medicação prescrita, assim como deve reforçar a posologia, esclarecer alguma dúvida que o utente tenha acerca da prescrição e prestar alguns conselhos práticos. O utente deve ser informado da existência de medicamentos de marca e genéricos, assim como os que têm o

preço mais baixo do mercado. O utente tem assim a possibilidade de optar por um medicamento com DCI, forma farmacêutica e dosagem de medicamento indicada na receita, de entre os existentes. Assim que os medicamentos a serem dispensados, se encontram em cima do balcão, inicia-se o processamento da receita: os códigos dos medicamentos são lidos pelo leitor ótico, é atribuído o subsistema de saúde e a portaria, caso exista. O farmacêutico deve assegurar-se das condições de estabilidade dos medicamentos dispensados e verificar o estado das embalagens e os prazos de validade. As comparticipações são feitas automaticamente pelo sistema, assim que se confirma o plano de comparticipação. O processamento termina com a emissão da fatura/recibo e com a impressão do documento para faturação na parte posterior da receita, onde o utente assina, como comprovativo de que lhe foram dispensados os medicamentos constantes da receita e prestadas as informações devidas, ou assina indicando que lhe foi concedido o direito de opção. A fatura/recibo é entregue ao utente. Antigamente a mesma tinha de ser carimbada, no entanto, visto que a mesma possui um código identificativo da farmácia, o carimbo já não é necessário. A receita é datada, carimbada e assinada pelo operador, sendo depois conferida uma segunda vez por uma das farmacêuticas. As receitas permanecem na farmácia para a faturação.

Conforme a situação, podem aparecer as seguintes frases impressas no verso da receita [11]:

- Se um ou mais medicamentos dispensados tiver um PVP maior que o PVP5, o *Sifarma* imprimirá a frase *“Exerci o direito de opção para medicamento com preço superior ao 5.º mais barato”*.
- Se todos os medicamentos dispensados tiverem um PVP menor ou igual ao PVP5, o *Sifarma* imprimirá a frase *“Não exerci direito de opção”*.
- Se uma receita conter apenas um medicamento prescrito e apresentar a justificação Exceção C) continuidade de tratamento superior a 28 dias, a farmácia tem de marcar no *Sifarma* esta opção, para que seja impressa a frase *“Exerci o direito de opção por medicamento mais barato que o prescrito para continuidade terapêutica de tratamento superior a 28 dias”*.
- Se todos os medicamentos dispensados não possuírem grupo homogêneo e consequentemente PVP5, o *Sifarma* não imprimirá qualquer frase, relativa ao exercício do direito de opção.

Segundo as BPF, um atendimento pode ser esquematizado da seguinte forma:

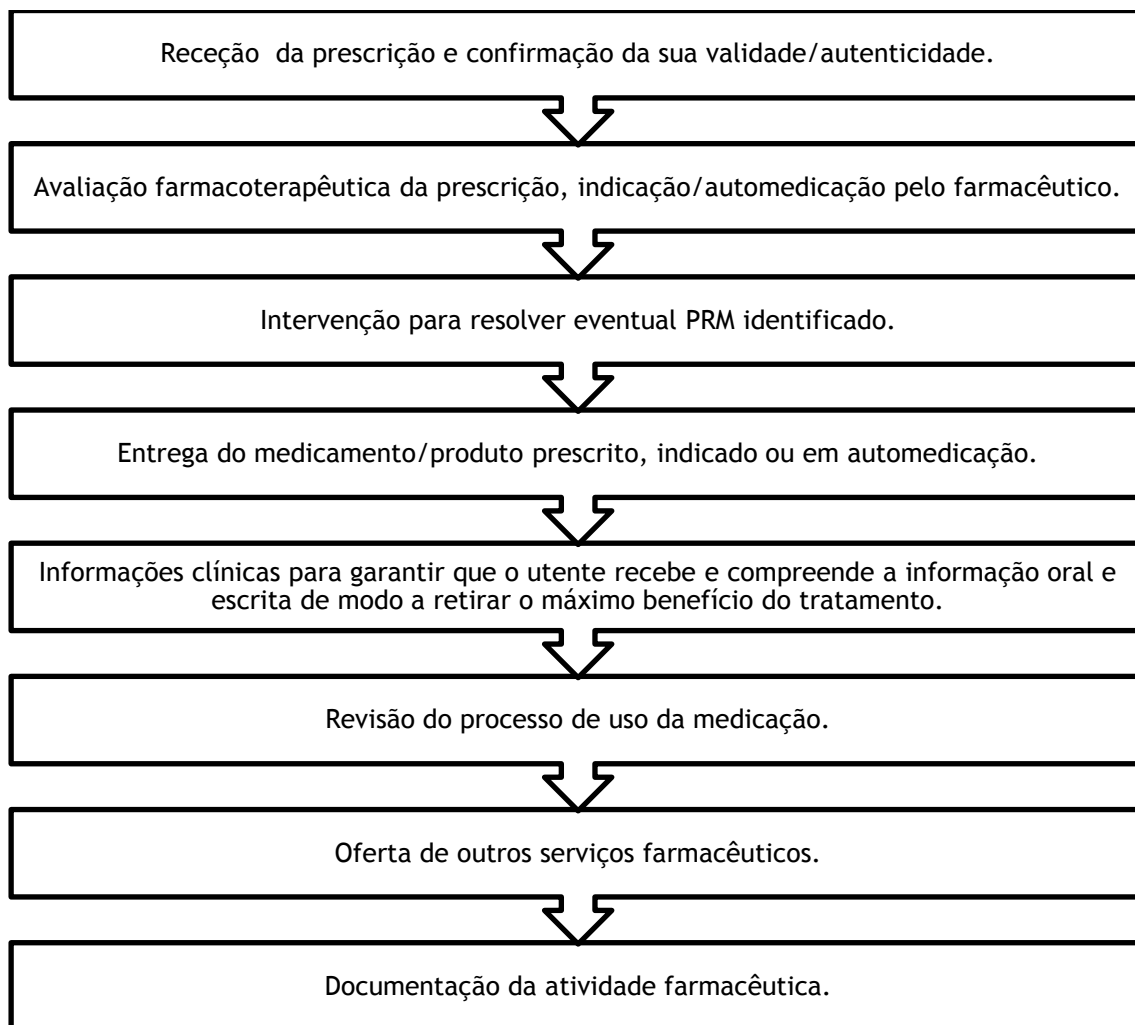


Figura 3 - Procedimento para a dispensa de um medicamento.

O farmacêutico deve fornecer toda a informação necessária para um uso correto, seguro e eficaz dos medicamentos de acordo com as necessidades individuais de cada doente. Além da informação dada via oral, também se deve reforçar a informação por via escrita. Na farmácia de Bодiosa é recorrente escrever-se a posologia nas embalagens dos medicamentos, quando os utentes, especialmente os idosos, o solicitam.

Durante o meu estágio, tentei ter sempre o cuidado de explicar a posologia aos utentes que atendi, perguntando sempre se queriam que escrevesse a posologia nas embalagens, de acordo com o descrito nas receitas médicas, e confirmando que sabiam para que serviam cada um dos medicamentos prescritos nas receitas médicas. Sempre que tinha dúvidas em relação a algum medicamento, consultava a informação científica que o *Sifarma* possui durante o atendimento, ou questionava as farmacêuticas ou técnicas de farmácia. Durante este período, detetei que muitos utentes não sabiam quais as indicações terapêuticas da medicação que tomavam, assim como muitos não seguiam a posologia indicada pelo médico prescriptor. Também me aconteceu durante o aviamento duma prescrição médica, o sistema informático alertar para uma interação grave entre os medicamentos. A interação está

representada no ecrã de atendimento pela sigla “IN” sendo que pode ser ligeira, moderada ou grave, sendo representada respetivamente por L, M ou G. Quando os medicamentos interagem entre si, no local de interação aparece uma das letras acima mencionadas, consoante o grau de interação. No caso de se apresentar uma interação grave, o sistema não deixa terminar o atendimento sem que se justifique a dispensa dos medicamentos.

## **6.2 Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial**

Segundo o artigo 117.º do Decreto-Lei n.º176/2006, de 30 de agosto [6], estão sujeitos a receita médica especial, os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

- Contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável;
- Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizados para fins ilegais;
- Contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior.

A prescrição destes medicamentos não pode constar em receita onde sejam prescritos outros medicamentos. Em cada receita podem ser prescritas no máximo quatro embalagens distintas, sendo que não se pode ultrapassar o limite de duas embalagens por medicamento.

Na dispensa deste tipo de medicamentos, o sistema informático exige a introdução de alguns dados: nome e morada do utente; nome do médico prescriptor; número da receita médica especial; nome, morada, número e data de emissão do bilhete de identidade do adquirente, e idade do mesmo. Caso o requerente da medicação não se faça acompanhar do bilhete de identidade, o farmacêutico pode servir-se de outros elementos de identificação, como a carta de condução ou o passaporte.

Ao finalizar a dispensa, são impressos no verso da receita os dados referentes à prescrição médica e os dados do adquirente. Também são impressos dois documentos de psicotrópicos contendo as informações introduzidas no sistema (número de receita e data de aviamento; número de registo de saída; designação do produto, dosagem, tamanho da embalagem e quantidade; nome do médico prescriptor; dados do utente e dados do adquirente). Estes documentos são anexados a uma cópia da receita, ficando arquivados na farmácia durante 3 anos por ordem de aviamento. Na tabela 2 indicam-se os requisitos obrigatórios de entrega ao INFARMED.

Tabela 2 - Requisitos de envio obrigatório ao INFARMED.

Estupefaciente e psicotrópicos	Requisitos de envio obrigatório ao INFARMED			
	Registo de entradas	Registo de saídas	Mapa de Balanço	Cópia de receitas
Tabelas I, II-B, II-C Sujeitos a receita médica especial	Trimestralmente, até 15 dias após o termo de cada trimestre	Mensalmente, até ao dia 8 do 2.º mês seguinte	Anualmente, até 31 de Janeiro do ano seguinte	Mensalmente SÓ RECEITA MANUAL, até ao dia 8 do mês seguinte
Tabelas III e IV (incluem as benzodiazepinas) Sujeitos a receita médica normal	Anualmente Até dia 31 de janeiro do ano seguinte	Não se aplica	Anualmente, até 31 de Janeiro do ano seguinte	Não se aplica
<b>Manter arquivo de todos os documentos durante 3 anos</b>				

O sistema informático *Sifarma* procede ao registo de toda a informação necessária para o arquivo e a impressão das listagens mencionadas na tabela 2, que serão posteriormente enviadas ao INFARMED via correio. Esta função cabe à diretora técnica. Quinzenalmente ou mensalmente é enviado pelo fornecedor, neste caso a AH, um documento com todos os psicotrópicos e estupefacientes e ainda benzodiazepinas adquiridos pela farmácia durante o período descrito, em duplicado. Ambos são assinados e carimbados pela diretora-técnica ou farmacêutica responsável, que envia o duplicado ao armazenista, arquivando o original e mantendo o arquivo durante 3 anos.

No decorrer do meu estágio por várias vezes dispensei este tipo de medicamentos, sendo que os mais requisitados na farmácia de Bodiosa durante o meu período de estágio foram *Palexia retard®* 100mgx30, *Palexia Retard®* 50mgx30, *Rubifen®* 10mgx50 e *Concerta®* 54mgx30. As benzodiazepinas mais vendidas durante o mesmo período foram *Lorenin®* 2,5mgx60, *Xanax®* 0,5mgx60 e *Ansilor®* 2,5mgx60.

### 6.3 Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica

Segundo o Estatuto do Medicamento [6], na categoria de MNSRM incluem-se todos os medicamentos que não preenchem qualquer das condições previstas para serem considerados MSRM, não necessitando, tal como o próprio nome indica, de receita médica para se sejam dispensados aos utentes. Estes medicamentos não são participáveis, salvo nos casos previstos na legislação que define o regime de participação do Estado no preço dos medicamentos. A dispensa de MNSRM pode resultar de indicação médica, pedido do utente ou por aconselhamento do farmacêutico. Os procedimentos farmacêuticos a adotar na dispensa destes medicamentos são descritos no ponto respeitante à automedicação.

### 6.4 Venda suspensa

A venda suspensa é outra funcionalidade do sistema informático, que se destina a situações em que o utente necessita de um medicamento e por motivos de força maior, o mesmo não

possui receita médica [2]. Isto pode acontecer, por exemplo, quando o prescriptor se ausenta por longos períodos de tempo, ficando o utente sem receitas médicas, podendo pôr em causa uma terapêutica já instituída, como a hipertensão ou a diabetes. Nestas situações, a farmácia pode dispensar o medicamento, realizando uma venda suspensa, aguardando que o doente entregue a respetiva prescrição, não perdendo assim a comparticipação. Para tal, é selecionado no *Sifarma 2000* a opção “venda suspensa”. A venda suspensa também pode ser aplicada em casos em que o doente apresenta receita, mas apenas necessita de aviar parte dela. Assim, como forma de o utente não perder a receita, faz-se uma venda suspensa.

## **6.5 Venda a crédito**

A farmácia de Bодiosa concede crédito aos seus utentes habituais. Esta opção que o sistema informático apresenta, é uma mais-valia para o utente, pois nem sempre o mesmo tem as possibilidades financeiras para efetuar o pagamento, garantindo assim o acesso à medicação. A venda é processada normalmente, selecionando a opção “Crédito” no final da mesma. Ao finalizar a venda, são impressos dois talões: a fatura que fica para o utente e o comprovativo do crédito que é assinado pelo utente e arquivado na farmácia.

Na farmácia de Bодiosa além de se conceder crédito aos utentes que não possam efetuar o pagamento na hora, também é concedido crédito nas vendas suspensas, só sendo regularizado quando o utente entrega a receita na farmácia. Nesta situação, no final da venda são impressos o comprovativo do crédito (assinado pelo utente e arquivado na farmácia) e uma fatura simplificada que é entregue ao utente.

## **6.6 Regimes de comparticipação**

A comparticipação dos medicamentos depende do organismo, do regime de comparticipação a que o utente está sujeito e ainda do medicamento em causa. O regime de comparticipação paga uma parte do PVP do medicamento, fazendo com que o encargo final do utente seja menor.

A maioria dos MSRM é comparticipada pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS). Para além deste regime de comparticipação, existem ainda regimes de complementaridade, ou seja, o utente pode beneficiar de comparticipação por duas entidades diferentes. Assim o PVP do medicamento é tripartido pelo regime de comparticipação, pelo regime de complementaridade e pelo utente. O regime geral abrange todos os utentes do SNS e trabalhadores migrantes.

Ao longo do meu estágio pude verificar que o principal organismo de comparticipação é o SNS. Existem ainda portarias, que conferem comparticipações especiais para doentes com determinadas patologias crónicas (psoríase, dor crónica, doença inflamatória intestinal, lúpus, entre outras - o despacho relativo a cada um destes deve estar sempre descrito na

receita) e o regime especial para utentes pensionistas cujo rendimento total anual não exceda 14 vezes a retribuição mínima mensal garantida em vigor no ano civil transato [12.13].

Na receita médica deve constar o organismo responsável pela comparticipação dos medicamentos prescritos, e no caso de complementaridade, é necessário tirar uma cópia da receita para que seja encaminhada para o organismo responsável após a faturação dos lotes de receitas no final de cada mês, sendo-lhe anexada a fotocópia do cartão do respetivo organismo complementar.

## **6.7 Produtos ao abrigo de um protocolo**

Uma receita médica com prescrição de lancetas ou tiras de medição de glicose são feitas a um organismo próprio (DS), tendo assim um regime de comparticipação diferente dos restantes medicamentos. Isto acontece porque o Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes engloba os principais produtos ao abrigo de um protocolo.

Existem também alguns medicamentos que se encontram ao abrigo de um determinado programa, como é o caso do medicamento *Betmiga*®, cujo programa de comparticipação é o próprio (Programa Betmiga) e do medicamento *Vesomni*® (Programa Vesomni). Quando uma venda é feita com um destes produtos, o sistema exige que seja colocado um código que se encontra na embalagem. Neste tipo de produtos o documento para faturação não é impresso no verso da receita, mas sim num talão à parte, que o utente assina, sendo enviado posteriormente no final de cada mês à entidade correspondente.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de dispensar produtos e medicamentos ao abrigo de protocolos ou programas especiais, como os casos descritos.

## **6.8 Receita médica eletrónica**

Desde fevereiro do presente ano, que tem sido introduzida por distritos, a receita médica eletrónica em território nacional. Apesar de no distrito de Viseu, onde realizei o meu estágio, esta só ser introduzida durante o mês de julho, tive a oportunidade de participar numa formação sobre este tema.

A receita médica eletrónica (RME) tem como principal objetivo a dispensa de medicamentos sem recurso ao uso do papel, através de processos eletrónicos, evitando-se perdas e rasurações das receitas médicas, erros no aviamento, perdas de tempo e contribuindo para a proteção do meio ambiente [14].

A RME é coordenada pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, apoiada pelo INFARMED e em articulação com a Administração Central do Sistema de Saúde. Assim, quando

o médico prescritor passa a RME, esta é depositada no sistema central e que depois é acedida pela farmácia, após ter o utente dar os seus dados através do cartão do cidadão [15].

Quando o utente se dirige à farmácia, este introduz o seu cartão de cidadão no leitor, e o programa informático pede o código de acesso, que se encontra na guia de tratamento da prescrição médica, para aceder a esta. Após o acesso à mesma, os medicamentos prescritos aparecem no ecrã de atendimento e o aviamento processa-se da mesma maneira que a descrita anteriormente: deve-se explicar as indicações dos medicamentos prescritos, reforçar a posologia e esclarecer as dúvidas do utente. Assim que os medicamentos prescritos se encontrarem no balcão, sai-se do ecrã de atendimento, aparecendo um quadro para verificação dos medicamentos, em que os códigos das embalagens são passados pelo leitor ótico, e caso os medicamentos a serem aviados não corresponderem aos prescritos, o sistema emite um alerta. Após a verificação dos medicamentos, termina-se o atendimento, imprime-se o documento para faturação no verso da receita, o utente assina e o operador data, assina e carimba a receita. O plano de participação passa a ser preenchido automaticamente pelo sistema informático, de acordo com os dados do utente presentes no cartão de cidadão. Deixa também se ser necessário a conferência do receituário, pois aquando do atendimento ocorre uma validação prévia da receita por parte do sistema central. Assim sendo, as receitas que não apresentarem erros de validação são inseridas no lote 99, que inclui todos os organismos participantes, sendo que as receitas com erros de validação são encaminhadas para o lote 98, para posterior validação manual pelo Centro de Conferência de Faturas (CCF).

Desta forma a RME permite minimizar os erros, pois além de avisar o operador quando a receita não está bem aviada, também permite o controlo da caducidade da mesma, pois a partir do momento que a receita caduque já não pode ser acedida, e ainda evita erros de participação. Em alternativa, ainda se poderá realizar a dispensa não eletrónica da receita pela via tradicional, descrita no ponto 6.1, o que é uma mais-valia para os utentes que não possuam cartão de cidadão.

## **7. Automedicação**

A automedicação é a instauração de um tratamento farmacológico por iniciativa própria do doente. Nesta situação, cabe ao farmacêutico orientar a utilização ou não do medicamento solicitado pelo doente, contribuindo para que a automedicação se realize sob uma indicação adequada e segundo o uso racional do medicamento.

A automedicação é assim definida como a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. Atualmente a utilização de MNSRM é uma prática corrente e integrante do SNS, no entanto, a prática de automedicação tem de estar limitada a situações clínicas bem definidas, devendo o

farmacêutico aconselhar da melhor forma possível o utente e contribuindo para o uso racional do medicamento por parte do mesmo.

No anexo IV está reproduzida uma lista de possíveis situações passíveis de automedicação, definidas pelo Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho [16].

## 7.1 Indicação farmacêutica

A indicação farmacêutica é o ato profissional pelo qual o farmacêutico se responsabiliza pela seleção de um MNSRM ou pela indicação de um tratamento não farmacológico, com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno ou sintoma menor, entendido como um problema de saúde de caráter não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente [1]. A seleção do tratamento farmacológico, caso seja indicado, deve fazer-se com base em Normas de Orientação Farmacêuticas, protocolos de indicação, guias clínicas e guias farmacoterapêuticas. O tratamento não farmacológico, isolado ou como coadjuvante de uma terapêutica farmacológica, é fundamental para obter melhoria na maioria dos transtornos menores.

Os procedimentos a adotar para uma indicação farmacêutica de qualidade para o utente são os seguintes:

- Entrevista ao utente: é importante que o farmacêutico estabeleça uma adequada comunicação com o utente, de forma a recolher informação que o possibilite perceber se o problema de saúde do utente é passível de indicação farmacêutica (sintomas, duração do problema de saúde, problemas de saúde, medicação que o utente toma).
- Intervenção farmacêutica: após identificação do motivo de consulta farmacêutica e de obtenção de toda a informação relevante sobre o utente, o farmacêutico poderá:
  - Indicar uma opção terapêutica para tratar ou aliviar o sintoma menor (MNSRM ou tratamento não farmacológico).
  - Oferecer ao doente outros serviços de cuidados farmacêuticos, como seguimento farmacoterapêutico ou educação para a saúde.
  - Encaminhar o doente ao médico ou a outro profissional de saúde, caso não se trate de um transtorno menor.
- Avaliação dos resultados clínicos: o processo de indicação farmacêutica deve ficar registado, se possível em sistema informático. A avaliação deste serviço e o conhecimento dos resultados da intervenção farmacêutica favorecem o processo de melhoria da indicação farmacêutica.

Ao longo do meu estágio, deparei-me com algumas situações passíveis de automedicação, tentando sempre obter o máximo de informação por parte do utente, de forma a indicar o

mais corretamente possível um tratamento e transmitir toda a informação relevante relativa à medicação, como posologia e modo de administração. Muitos dos aconselhamentos que fiz prenderam-se com estados gripais e constipações, tosse, rouquidão, congestão nasal, mas também afeções gastrointestinais. Relatando um exemplo, num atendimento a um senhor que se queixava de diarreia, aconselhei um antidiarreico de ação rápida e um restaurador da flora intestinal, após o relatar os sintomas, a duração dos mesmos e os seus problemas de saúde. Indiquei ao utente o modo de administração dos mesmos e a posologia. Adicionalmente, recomendei que bebesse muita água para não desidratar e comidas leves.

Não só neste caso específico, como em todos os atendimentos que realizei, tentei aplicar os princípios da indicação farmacêutica, pedindo sempre ajuda a uma farmacêutica quando tinha dúvidas ou quando não sabia o que aconselhar aos utentes.

Na área dos Cuidados Farmacêuticos é de extrema importância que o farmacêutico tenha bases científicas e técnicas, globalizadas e esteja em constante formação e atualização, para que possa aplicar esses mesmos conhecimentos no seu dia-a-dia, durante o aconselhamento aos utentes.

## **8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

### **8.1 Produtos cosméticos e de higiene oral**

O Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal. Nele encontra-se a definição de produtos cosméticos: *“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”*. Os produtos cosméticos não devem prejudicar a saúde humana quando aplicados em condições normais ou razoavelmente previsíveis de utilização [17].

Atualmente, o mercado da dermocosmética é bastante diversificado, sendo muito importante o farmacêutico conhecer bem os produtos que existem na farmácia, estando preparado para aconselhar e orientar o utente na escolha do produto mais adequado para o problema que apresenta. É necessário que o farmacêutico faça uma análise e identifique o problema dermatológico, tendo a noção de quando é mais indicado encaminhar o utente para o médico.

A farmácia de Bodiosa não possui uma vasta gama de produtos cosméticos, pois dada a sua localização e utentes, são produtos que não têm grande saída. No entanto, apesar de não haver uma grande variedade, a farmácia de Bodiosa disponibiliza aos seus utentes produtos de dermocosmética como protetores solares, cremes hidratantes, higiene capilar, higiene oral e produtos de perfumaria. Tanto as farmacêuticas, como as técnicas de farmácia conhecem as gamas que a farmácia tem disponíveis, prestando aconselhamento aos utentes que querem adquirir um produto. Sempre que novos produtos são adquiridos pela farmácia, todas as funcionárias procuram informações sobre os mesmos, de forma a que possam aconselhar os utentes com maior segurança e qualidade.

A farmácia é o local de preferência para a obtenção destes produtos, visto que o farmacêutico é um profissional com os conhecimentos necessários para realizar um aconselhamento apropriado e eficaz em pequenas afeções dermatológicas. O farmacêutico deve entrevistar o utente antes da indicação de qualquer produto, de forma a avaliar se o problema do utente requer o reencaminhamento do utente ao médico, ou se pode ser resolvido com indicação farmacêutica. No anexo III encontra-se uma lista com os produtos desta classe.

## **8.2 Produtos dietéticos para alimentação especial**

A definição dos produtos dietéticos para alimentação especial encontra-se no Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro. Segundo este documento, entende-se por *“Alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos 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 metabolitos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares”* [18].

De acordo com o Decreto-Lei n.º 227/99, de 22 de junho [19], a alimentação especial existe para satisfazer as necessidades nutricionais de:

- Indivíduos cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados;
- Indivíduos que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse motivo, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controladas de determinadas substâncias contidas nos alimentos;
- Lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde.

É o Decreto-Lei n.º 217/2008, de 11 de novembro, que regula as fórmulas para lactentes, sendo os géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas, destinados a lactentes

durante os primeiros meses de vida que satisfaçam as necessidades nutricionais até à introdução de alimentação complementar adequada [20].

### 8.3 Fitoterapia e suplementos nutricionais

A fitoterapia é a ciência que está relacionada com a utilização das propriedades das plantas, utilizando as mesmas na prevenção, alívio e cura de doenças. Esta forma de terapia pode ser utilizada em muitas situações. Na farmácia de Bodiosa os produtos mais procurados relacionavam-se com ansiedade e insónia (sendo o *Valdispert*® o produto mais requisitado), emagrecimento (*BeMAGRI*®, *Depuralina*®) e problemas gastrointestinais (*Agiolax*®, *Bekunis*®).

Apesar deste tipo de produtos serem naturais, não estão livres de contra-indicações e possíveis efeitos adversos. Cabe ao farmacêutico explicar ao utente as propriedades, posologia, duração do tratamento, assim como possíveis interações com medicação que o utente tome.

Os suplementos nutricionais, também designados por nutracêuticos, destinam-se a fornecer nutrientes que muitas vezes não são consumidos em quantidades suficientes, complementando o regime alimentar. Estes produtos são constituídos por vitaminas, minerais, ácidos gordos, antioxidantes, entre outros. Mais uma vez, o papel de aconselhamento do farmacêutico é essencial, enfatizando ao utente que estes produtos não são desprovidos de efeitos adversos. Dentro destes produtos os mais dispensados são *Maxnésio*®, *Centrum*® e *Condotril*®.

### 8.4 Medicamentos de uso veterinário

*“Medicamento de uso veterinário é toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”*, segundo o Decreto-Lei n.º 314/ 2009, de 28 de outubro [21]. Os medicamentos de uso veterinário (MUV) podem ser classificados quanto à dispensa em:

- Medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária;
- Medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária;
- Medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários.

O Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro [22] define produto de uso veterinário (PUV) como a substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêutica ou profiláticas, destinada a:

- Promoção do bem-estar e estado higieno-sanitário;
- Ao diagnóstico médico-veterinário;
- Ao ambiente que rodeia os animais, designadamente às suas instalações.

Na farmácia de Bodiosa os MUV e PUV têm uma grande procura. Sendo uma farmácia de um meio pequeno, além dos animais domésticos de pequeno porte, também existe muitos utentes que fazem criação de animais, como galinhas, ovelhas e porcos. Assim, é necessário que a farmácia tenha produtos que satisfaçam a procura dos utentes, desde PUV de desparasitação externa e interna, até suplementos vitamínicos e vacinas.

Em termos de desparasitação interna, além de produtos para cão e gato, também se pode encontrar uma variedade de produtos para suínos, caprinos e ovinos. Suplementos vitamínicos para qualquer tipo de animal, sob a forma de pó ou injetável; contraceptivos; anti-histamínicos; anti-inflamatórios; colírios e antibióticos, também podem ser encontrados na farmácia.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de dispensar vários PUV, desde pipetas de desparasitação externa para cão (*Advantix®*, *Frontline®*) e gato (*Frontline®*, *Advantage®*), até pó para desparasitação interna de porcos (*SPVermes®*). No aconselhamento destes produtos, é necessário ter em conta o peso/idade do animal, explicando que se deve utilizar o desparasitante adequado a cada tipo de animal, assim como a facilidade de administração dos produtos. É preciso também ter o cuidado de explicar sempre o modo de utilização dos produtos.

A farmácia de Bodiosa tem uma parceria com a *Globalvet®* que presta apoio técnico, estando sempre disponível um médico-veterinário para responder às questões que as funcionárias tenham. Em parceria com uma das associações culturais da freguesia, durante o meu período de estágio foi organizada uma sessão de esclarecimentos acerca de animais de criação.

## 8.5 Dispositivos médicos

Segundo o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho [23], um dispositivo médico (DM) é qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo, utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente par 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.

Os DM estão divididos em 4 classes, tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da sua utilização [24]:

- DM de classe I - dispositivos de baixo risco (ex.: sacos coletores de urina, meias de compressão, pensos oculares, seringas sem agulhas, algodão hidrófilo, entre outros);
- DM de classe IIa - dispositivos de baixo médio risco (ex.: cateteres urinários, termómetro, lancetas, entre outros);
- DM de classe IIb - dispositivos de alto médio risco (ex.: canetas de insulina, preservativos masculinos, entre outros);
- DM de classe III - dispositivos de alto risco (ex.: teste de gravidez, pensos com medicamentos, preservativos com espermicida, entre outros).

Na farmácia de Bodiosa os DM mais frequentemente dispensados, durante o meu período de estágio, eram meias de compressão, seringas sem agulhas, lancetas e tiras para a determinação da glicemia.

Uma gama de DM disponível na farmácia de Bodiosa é do grupo *Aboca*®. Este grupo possui produtos como xaropes para a tosse (*GrinTuss*® - classe IIa), produtos para dor de garganta (*Salvigol*®), protetores da mucosa gástrica (*neoBioanacid*® - classe IIa), clisteres (*Melilax*® - classe IIb), entre muitos outros. Os produtos deste grupo também eram frequentemente dispensados.

## 9. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia

A farmácia não é só um local de dispensa de medicamentos, mas também um local de prestação de outros cuidados de saúde, como a determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, que são realizados com o objetivo de monitorizar determinadas doenças e avaliar a eficácia da terapêutica instituída e a *compliance* do utente. Na farmácia de Bodiosa estão disponíveis diversos serviços de saúde como medição da pressão arterial, glicemia capilar, colesterol total, entre outros que vão ser analisados mais detalhadamente de seguida.

## 9.1 Antropometria

Como já foi referido anteriormente, a farmácia de Bodiosa possui na sala de atendimento ao público uma balança eletrónica que permite determinar o peso, altura e IMC. O utente pode ser acompanhado quando utiliza a balança, sendo que findo o processo de medição, é emitido um talão resumo com as medições efetuadas. O talão é posteriormente analisado pelo utente com ajuda de uma das funcionárias, que pode dar breves aconselhamentos ao utente relativamente aos resultados obtidos.

## 9.2 Medição da pressão arterial

A farmácia de Bodiosa possui no gabinete do utente um aparelho medidor da pressão arterial, *TensoCare B100®*. A medição é gratuita, sendo por isso um procedimento que se realiza com muita frequência, tendo tido a oportunidade de acompanhar muitos utentes na realização do mesmo. A medição da pressão arterial deve ser realizada da seguinte maneira:

- A primeira medição deve ser feita em ambos os braços, de modo a selecionar o braço de referência, ou seja, aquele em que a medição revelou um valor mais alto. Nas medições posteriores, a medição deve ser feita no braço de referência.
- O utente deve sentar-se numa cadeira com apoio para a coluna, num local confortável, como é o gabinete do utente, e deve repousar 5 minutos antes da medição.
- O doente deve evitar, se possível, fumar, ingerir alimentos ou bebidas cafeinadas na última meia hora, falar ou mover-se durante a medição, mantendo-se relaxado e tranquilo.
- Questionar o utente acerca de patologias que tenha, medicação que tome (especialmente corticosteroides orais, anti-inflamatórios, descongestionantes orais e nasais, contraceptivos orais, entre outros) pois podem interferir com o valor da pressão arterial.
- O braço, despido de roupa apertada, apoiado numa mesa é posicionado à altura do peito (coração).
- A braçadeira, de dimensões adequadas à largura do braço do doente, é colocada em torno do braço, de modo a que o bordo inferior fique 2 a 3 centímetros acima da prega do cotovelo e a mangueira aponte na direção da artéria braquial.
- Premir o botão para insuflar automaticamente a braçadeira.
- Aguardar pela leitura dos valores de pressão arterial e pulsação, e registar os mesmos no cartão de registo dos parâmetros fisiológicos do utente, que é disponibilizado ao mesmo aquando da primeira medição. Este cartão deve ser trazido pelo utente, sempre que o mesmo que dirija à farmácia para a medição da pressão arterial, permitindo assim um registo dos valores e consequentemente um melhor acompanhamento do estado de saúde do utente.

Os valores de referência da pressão arterial podem ser encontrados na Norma da Direção-Geral da Saúde para a Hipertensão Arterial, estando descritos na tabela 3 [25]:

Tabela 3 - Valores de referência da pressão arterial.

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)		Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	e	< 80
Normal	120 - 129	e/ou	80 - 84
Normal-alta	130 - 139	e/ou	85 - 89
Hipertensão de grau 1	140 - 159	e/ou	90 - 99
Hipertensão de grau 2	160 - 179	e/ou	100 - 109
Hipertensão de grau 3	≥ 180	e/ou	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	e	< 90

Após o registo dos valores obtidos no cartão de registo, são discutidos os resultados com o utente, e prestados os devidos aconselhamentos. Durante o estágio deparei-me com uma variedade de situações, desde hipotensão, a hipertensão medicada e controlada e até a hipertensão medicada e descontrolada.

### 9.3 Medição de parâmetros fisiológicos

Como já referido anteriormente, a farmácia de Bодiosa disponibiliza aos seus utentes medição de glicemia capilar, colesterol total e triglicéridos e ácido úrico.

#### 9.3.1 Glicemia capilar

Na farmácia de Bодiosa a medição da glicemia capilar é realizada através de um teste rápido no aparelho *Glucocard G+ meter®*. Antes de se proceder a este teste, o operador deve colocar luvas. O procedimento consiste em:

- Desinfetar um dos dedos do utente;
- Ligar o aparelho para permitir a calibração prévia e colocar a tira de teste;
- Com uma lanceta, fazer uma pequena picada na extremidade de um dedo do utente, de preferência na mão não dominante;
- Obter uma amostra de sangue com quantidade suficiente para a quantificação;
- Esperar uns segundos até o aparelho mostrar o valor de glicemia (em mg/dl);
- Descartar o material utilizado em recipiente próprio.

O resultado obtido é analisado e registado no cartão de registo de parâmetros fisiológicos do utente, prestando-se ao mesmo o melhor aconselhamento possível, de acordo com o resultado. Na tabela 4 encontram-se os valores de referência para a glicemia capilar em jejum e pós-prandial, de acordo com a Sociedade Portuguesa de Diabetologia.

Tabela 4 - Valores de referência para a glicémia capilar.

Glicémia em jejum		Glicémia pós-prandial	
Concentração de glucose (mg/dl)	Classificação	Concentração de glucose (mg/dl)	Classificação
126	Elevado	140	Elevado
110 a 125	Alto		
70 a 109	Normal	<140	Normal
<70	Baixo		

### 9.3.2 Colesterol total e triglicéridos

Na farmácia de Bодiosa o aparelho utilizado para estas medições é o *Accutrend Plus®*. Como o aparelho é o mesmo, consoante a análise que se pretende efetuar é necessário definir a mesma no aparelho, introduzindo a tira com o respetivo código do teste a realizar. O protocolo do teste é o mesmo que o acima referido para a glicemia capilar, sendo importante que o utente se encontre em jejum para se proceder a estas determinações.

Também aqui, após a obtenção dos resultados, os mesmos são analisados com o utente e registados no cartão de registo dos parâmetros fisiológicos. Na tabela 5 encontram-se os valores de referência para o colesterol total e triglicéridos, de acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia.

Tabela 5 - Valores de referência para o colesterol total e triglicéridos.

Parâmetros	Valores de referência (mg/dl)
Colesterol Total	<190
Triglicéridos	<150

### 9.3.3 Ácido úrico

Durante o meu estágio não tive a oportunidade de realizar este teste, contudo, o mesmo é efetuado no aparelho *MultiSure®*.

## 9.4 Teste de gravidez

A farmácia de Bодiosa põe à disposição das utentes a possibilidade de realização do teste de gravidez, sendo o *Biotest hCG Ultra®* o utilizado. Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de realizar este teste. A utente fez recolha da sua primeira urina da manhã, com a qual realizei o teste, seguindo o procedimento descrito no mesmo:

- Remover a tampa do teste.

- Manter a ponta absorvente debaixo do fluxo de urina durante, pelo menos, 10 segundos.
- Esperar 3 minutos, mantendo o teste na posição horizontal.
- Ler o resultado. Uma linha vertical apenas na janela de controlo: não grávida. Uma linha vertical na janela de controlo e outra na janela teste: grávida.

O resultado obtido na realização deste teste foi negativo, não se encontrando a utente grávida.

## **9.5 Aconselhamento de nutrição e de podologia**

Outros dos serviços disponibilizados pela farmácia de Bodiosa são os aconselhamentos de nutrição e de podologia. Estes estão disponíveis a todos os utentes, podendo ser sugeridas aquando de um atendimento em que se verifique a necessidade de reencaminhar o utente para um profissional mais especializado, ou pode o utente por iniciativa própria pedir para ser acompanhado.

O aconselhamento de podologia é indicado para utentes que têm afeções recorrentes do pé, sendo especialmente usufruídas por doente diabéticos. O aconselhamento de nutrição destina-se aos utentes que queiram controlar o seu peso e levar a cabo escolhas na alimentação mais saudáveis. Na farmácia de Bodiosa, existe uma maior afluência dos utentes para o aconselhamento de podologia.

## **9.6 Administração de injetáveis**

Segundo a Deliberação n.º 145/CD/2014, de 4 de novembro [26], a administração de vacinas é da responsabilidade do diretor técnico da farmácia e deve ser executada por farmacêuticos com formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos. Além disto, é necessário que a farmácia disponha de instalações adequadas e do equipamento adequado para tal: marquesa ou cadeira reclinável até à posição horizontal; armário ou estrutura adequada à arrumação do material a utilizar no processo de vacinação; superfície de trabalho que permita a manipulação para preparação da vacina; contentores de recolha de resíduos adequados; contentor com tampa e pedal para lixo comum; desinfetante de mãos, desinfetante de superfície, álcool a 70°, compressas, luvas e pensos rápidos.

A farmácia de Bodiosa possui o gabinete de utente equipado com os itens descritos, sendo administradas vacinas que não estejam contidas no plano nacional de vacinação, assim como outros medicamentos injetáveis. A administração destes produtos é executada exclusivamente pelas farmacêuticas.

## **9.7 Parceria com o Centro de Dia de Bodiosa**

Tal como já foi referido, a farmácia de Bodiosa encontra-se localizada perto do Centro Social de Bodiosa, que engloba creche, centro de dia e USF. A farmácia de Bodiosa possui uma parceria com o centro de dia, tratando de toda a medicação dos utentes que usufruem deste serviço, que se encontram no centro e de alguns que recebem apoio domiciliário do mesmo. Para tal, todas as segundas-feiras de manhã, uma das funcionárias da farmácia dirige-se ao centro para preparar a medicação unidose dos utentes para toda a semana. Cada utente que usufrui deste serviço possui uma caixa de medicamentos e uma ficha de utente, onde consta a fotografia do mesmo, os seus dados, o nome do médico de família, toda a medicação que o mesmo toma, assim como a posologia (Anexo VI). De acordo com estas fichas, são preparadas as caixas unidose dos medicamentos dos utentes que se encontram no centro de dia, cujas tomas são controladas pelas funcionárias do centro, e as caixas dos utentes de apoio domiciliário que são entregues a estes aquando da entrega do almoço. Os medicamentos de todos os utentes encontram-se armazenados num armário, organizados pelos nomes dos utentes alfabeticamente e de acesso reservado aos membros da farmácia. Este serviço só é efetuado aos utentes que assim o desejam. Também todos os meses uma das funcionárias da farmácia dirige-se ao centro para medição da pressão arterial, da glicemia capilar, colesterol total e triglicéridos, cujos valores são registados nos cartões de registo de parâmetros fisiológicos de cada utente.

Durante o meu estágio acompanhei todas as segundas-feiras uma das funcionárias da farmácia para a ajudar a preparar a medicação dos utentes, assim como ajudei na medição da pressão arterial e dos parâmetros fisiológicos. Também durante o meu estágio foram substituídas as fichas dos utentes para as atuais (representada no anexo VI), tendo sido eu a preenchê-las de acordo com as guias de tratamento antigas.

## **9.8 Eventos para a comunidade**

Além de todos os serviços prestados pela farmácia de Bodiosa, uma das missões a que esta se propõe é promover a saúde e prevenção de doenças pela adoção de estilos de vida saudável. Assim sendo, todos os anos a farmácia de Bodiosa organiza duas caminhadas: uma no início do mês de maio (na qual pude participar) e outra no início do mês de setembro. Esta iniciativa tem como objetivo não só a sensibilização da comunidade para a prática de exercício, como possibilita o convívio entre todos os participantes. O percurso destas caminhadas tem sempre aproximadamente 8km, passando por locais menos conhecidos da freguesia, apostando nos caminhos pela floresta. Este ano a caminhada de maio contou com a parceria da Junta de Freguesia e de uma das associações recreativas, acabando com uma pequena aula de zumba e um almoço convívio.

Além das caminhadas, a farmácia também organiza algumas formações/sessões de esclarecimentos, sendo que durante o meu período de estágio organizou uma sessão de esclarecimentos na área da veterinária, com o tema “Cuidados de saúde e higiene das instalações dos animais de criação”. Esta sessão foi conduzida por um médico veterinário que deu ênfase às galinhas e coelhos, explicando à plateia as doenças mais frequentemente encontradas nestes animais. Os participantes puderam aprender mais sobre os seus animais, assim como ver algumas das suas dúvidas respondidas.

Também ao longo do meu estágio, foram realizados na farmácia de Bodiosa alguns rastreios como um rastreio de saúde oral e um rastreio vascular.

## 10. Preparação de medicamentos

As normas relativas às boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados quer em farmácia comunitária, quer em farmácia hospitalar, encontram-se descritas na Portaria n.º 54/2004, de 2 de junho [27]. Segundo esta Portaria, medicamento manipulado é *“qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”*. Assim sendo, estes medicamentos podem ser preparados numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o nome do doente, designando-se por fórmula magistral, ou podem ser preparados segundo as indicações de uma farmacopeia ou de um formulário, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes, sendo estes designados por preparados oficiais.

Entende-se por manipulação o *“conjunto de operações de carácter técnico, que englobam a elaboração da forma farmacêutica, a sua embalagem e o seu controlo”*, sendo uma tarefa exclusiva do farmacêutico, pois é o profissional de saúde com mais preparação e conhecimentos técnico-científicos relativos a esta área. Contudo, a preparação de medicamentos manipulados já não é tão frequente devido ao desenvolvimento da indústria farmacêutica, estando reservada para situações muito específicas, como a associação de substâncias ativas não disponíveis no mercado.

Os medicamentos manipulados podem ser comparticipados quando ocorre uma das seguintes condições [28]:

- Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida;
- Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria.

Na prescrição médica deve ser indicada a substância ou substâncias ativas, respetiva concentração, excipiente ou excipientes e forma farmacêutica. As prescrições médicas que façam referência a marcas de medicamentos, produtos de saúde ou outros produtos, estão isentas de comparticipação.

### **10.1 Matérias-primas e material de laboratório**

Para a preparação de medicamentos na farmácia comunitária, esta deve estar munida de um laboratório convenientemente iluminado e ventilado, com temperatura e humidade adequadas, que no caso da farmácia de Bодiosa são controladas através de um termohigrómetro. Além das condições referidas, também deve estar equipada com todos os materiais necessários e matérias-primas.

O material necessário encontra-se descrito na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro [29], que aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, de entre os quais se encontram, a título de exemplo, almofarizes de vidro e porcelana; espátulas metálicas e não metálicas; pedra para a preparação de pomadas; entre outros.

As matérias-primas têm de estar de acordo com as especificações descritas no FGP, contribuindo para a qualidade dos medicamentos preparados. Na preparação de medicamentos manipulados, só podem ser utilizadas matérias-primas inscritas na Farmacopeia Portuguesa, nas farmacopeias de outros Estados Partes na Convenção Relativa à Elaboração de Uma Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia Europeia ou na documentação científica compendial [30].

Cada vez que uma matéria-prima chega à farmácia, deve-lhe ser atribuído um número de matéria-prima e verificado a conformidade do seu boletim de análise, assim como, verificar a ficha de segurança e o prazo de validade, acondicionar a mesma de acordo com as especificações do produto e arquivar o seu boletim de análise. Na farmácia de Bодiosa, existe um dossiê onde se arquivam os boletins de análise, escrevendo-se em cada um o número de matéria-prima, fornecedor, número da fatura de onde proveio a matéria-prima, PVF e IVA.

### **10.2 Manipulação**

O método de preparação de medicamentos manipulados deve seguir procedimentos de manipulação normalizados, encontrados em formulários galénicos, farmacopeias ou outra fonte bibliográfica adequada.

Sempre que um medicamento manipulado é preparado, deve ser preenchida uma ficha de preparação contendo o nome do produto; substâncias utilizadas, quantidades e respetivos lotes; método de preparação; dados do utente e prescritor; prazo de utilização; condições de

conservação e cálculo do respetivo PVP, de acordo com a legislação em vigor. Após a preparação do manipulado, deve proceder-se às verificações necessárias para garantir a boa qualidade final do produto, incluindo, no mínimo, a verificação dos caracteres organoléticos (cor, aspeto) e do volume ou massa final de medicamento a dispensar, que deve corresponder à quantidade prescrita. Por último, o medicamento deve ser acondicionado em recipiente próprio, que depende do estado físico, forma farmacêutica e volume de preparação, devendo o mesmo ser devidamente rotulado, contendo: nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral); fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico; número do lote atribuído ao medicamento preparado; prazo de utilização; condições de conservação; instruções especiais, como “agitar antes de usar” ou “uso externo” (em fundo vermelho); via de administração; posologia; identificação da farmácia e identificação do diretor técnico [27].

Durante o meu estágio na farmácia de Bodiosa, tive a oportunidade de auxiliar na preparação de uma fórmula magistral de uma pomada de ácido salicílico para um utente com psoríase, de uma pomada de vaselina enxofrada para um utente com sarna, e ainda de uma suspensão oral de trimetoprim a 1% para uso pediátrico numa infeção urinária.

### **10.3 Regimes de preços**

O PVP dos medicamentos manipulados preparados nas farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem, segundo a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho [31]. O cálculo dos honorários da preparação tem por base um fator (F), que é atualizado anualmente, e varia consoante a forma farmacêutica do produto e a quantidade preparada. O valor referente às matérias-primas é determinado pelo valor da aquisição multiplicado por um fator, consoante a maior das unidades em que for dispensada ou utilizada (quilograma, hectograma, grama, etc.). O valor dos materiais de embalagem é determinado pelo valor da aquisição, multiplicado pelo fator 1,2. Assim, o PVP é o resultado da aplicação da seguinte fórmula: (valor dos honorários + valor das matérias-primas + valor dos materiais de embalagem) x 1,3, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor.

### **10.4 Preparações extemporâneas**

As preparações extemporâneas dizem respeito a substâncias ativas em pó, instáveis em água, requerendo a sua suspensão em água purificada, sendo adicionada apenas no momento da dispensa. Regra geral, está impressa no rótulo do frasco uma marca até à qual se deve perfazer com água, ou é indicada especificamente pelo fabricante a quantidade de água que é necessária adicionar, de modo a obter a concentração correta de fármaco. Se o utente preferir, também pode preparar o medicamento em casa, devendo o farmacêutico nestas

situações transmitir todas as informações necessárias para a preparação do mesmo. Também devem ser referidas algumas informações relativas ao medicamento, tais como [32]:

- Necessidade de agitar o frasco para garantir uma dose correta de fármaco, por se tratar de uma suspensão;
- Alteração do prazo de validade, que para preparações líquidas que contêm água, preparadas com substâncias ativas sólidas é de 14 dias;
- Armazenamento no frigorífico.

Por diversas vezes, tive também a oportunidade de proceder à elaboração de preparações extemporâneas, antibióticos orais para uso pediátrico, como o *Clamoxyl®* e *Clavamox ES®*.

## 11. Contabilidade e gestão

### 11.1 Legislação laboral

O uso do título de farmacêutico e o exercício da profissão farmacêutica ou a prática de atos próprios desta profissão, dependem da inscrição na Ordem dos Farmacêuticos como membro efetivo, segundo o artigo 5.º do Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos [33]. Este também estipula que a inscrição na ordem é sempre obrigatória desde que a admissão na carreira profissional, pública ou privada, pressuponha a licenciatura em Farmácia ou Ciências Farmacêuticas e a prática de atos próprios da profissão farmacêutica.

A legislação laboral aplicada aos farmacêuticos encontra-se no Contrato Coletivo de Trabalho publicado no Boletim do Trabalho e Emprego n.º 33, de 8 de setembro de 2010. Neste documento estão descritos os parâmetros legais laborais da atividade farmacêutica, incluindo as categorias profissionais; comissão de Serviço; duração e organização do tempo de trabalho; tabela de remunerações mínimas; entre outros.

### 11.2 Receituário e faturação

Para que o reembolso das participações dos diversos organismos seja enviado à farmácia, é necessário o envio mensal do receituário, após sua conferência e organização.

O processo de faturação tem início aquando da dispensa dos medicamentos prescritos, em que no verso da receita médica é impresso o documento para faturação, contendo os seguintes dados:

- Identificação da farmácia e diretor técnico;
- Data da dispensa;
- Código do operador que aviou a receita;
- Código do organismo de participação;

- Número da receita, lote e série;
- Número de venda e respetivo código de barras;
- Nome do medicamento, código, dosagem, forma farmacêutica, tamanho da embalagem e quantidade dispensada;
- PVP, participação, preço a pagar pelo utente e preço de referência.

Tal como já foi referido anteriormente, o utente assina no verso da receita como comprovativo de que lhe foram dispensados os medicamentos constantes da receita ou que lhe foi concedido o direito de opção. Após o aviamento da receita, o próprio operador faz uma breve conferência, de modo a detetar algum eventual erro que possa ter ocorrido, carimbando, assinando e datando o documento, sendo que uma conferência final é realizada por uma das farmacêuticas. Na conferência final é prestada atenção a todos os aspetos: dados do utente; presença e correta localização da assinatura do prescritor; validade da receita; se os medicamentos prescritos e os dispensados coincidem; aplicação do correto organismo de participação e se a receita está devidamente datada, carimbada e assinada pelo operador que procedeu ao aviamento. Após a conferência final, as receitas são separadas por organismo, agrupadas por lotes e organizadas por ordem numérica de receita. Os lotes são atribuídos automática e sequencialmente pelo sistema informático em função das entidades participantes, contendo cada lote 30 receitas.

No final de cada mês emite-se um Verbete de Identificação de Lote através do sistema informático, sendo este verbete específico para cada lote. No verbete devem estar as seguintes informações:

- Entidade;
- Organismo de participação - código informático, nome e sigla;
- Nome da farmácia, respetivo código ANF e carimbo;
- Mês e ano;
- Código tipo e número sequencial do lote;
- Quantidade de receitas (no máximo 30) e produtos;
- Valor total do lote em PVP, preço a pagar pelos utentes e participação do organismo.

Cada verbete é carimbado e anexado ao respetivo lote de receitas.

Também no final de cada mês é necessário efetuar-se o fecho de todos os lotes dos organismos aos quais tenha sido faturada qualquer receita no decorrer do mês. Para tal, tem de se emitir a Relação de Resumo de Lotes referente a cada organismo, documento este que diz respeito a todos os lotes de um determinado organismo, e as faturas aos diversos subsistemas de saúde. Ambos devem ser impressos em quadruplicado: os originais e duplicados são enviados juntamente com o receituário, o triplicado é enviado para a ANF e o

quadruplicado permanece na farmácia para efeitos contabilísticos. A faturação é enviada até ao dia 10 de cada mês, para o CCF do SNS.

O receituário pertencente a outras entidades participantes que não o SNS, é enviado até dia 15 para a ANF, que se encarrega da sua distribuição pelas diferentes entidades. Neste caso, cada organismo paga o valor de participação à ANF, que por sua vez paga à farmácia.

As receitas depois de serem enviadas são conferidas pelos organismos participantes, que caso detetem algum erro, devolvem a respetiva receita à farmácia com a devida justificação do motivo da devolução. Quando as irregularidades são passíveis de ser corrigidas, cabe à farmácia proceder à correção necessária, podendo a receita ser incluída no receituário do mês seguinte, com vista à obtenção do reembolso por parte da entidade participadora.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de conferir as receitas por mim aviadas após a dispensa, assim como fazer a conferência final e colaborar no fecho dos lotes, emitindo os Verbetes de Identificação de Lotes e o Resumo Mensal de Lotes.

### **11.3 Documentos contabilísticos**

Sendo a farmácia um estabelecimento de atividade comercial, é imprescindível ao farmacêutico conhecer os documentos contabilísticos, descritos na tabela 6 [34,35]:

Tabela 6 - Documentos contabilísticos.

Documentos Contabilísticos	Definição
Guia de Remessa	Documento emitido pelo vendedor que acompanha a mercadoria expedida para o comprador poder conferir a carga. Apresenta os dados do fornecedor; dados da farmácia; data e hora de envio; número da guia; dados dos produtos (código, quantidade encomendada, quantidade enviada, PVP, PVF e IVA), total da guia.
Fatura	Documento emitido pelo vendedor, do qual constam as condições gerais da transação e o apuramento a pagar pelo comprador. Contém os mesmos dados que a Guia de Remessa. A emissão de uma fatura implica que um pagamento é devido ao fornecedor, devendo o mesmo ser efetuado tendo em conta os termos acordados (incluindo possíveis descontos, prazos, entre outros).
Recibo	Declaração em que se afirma ter recebido alguma coisa.
Nota de Devolução	Documento que acompanha produtos devolvidos, com as informações do produto e motivo da devolução. A entidade transportadora também deve ter cópia desta nota, justificativa da movimentação do produto e pronta a ser entregue no caso de uma fiscalização.
Nota de Crédito	Documento comercial comprovativo de que um vendedor devolve crédito ao comprador. Contém: dados do vendedor e do comprador, data, código, condições de pagamento, produtos com respetivo preço e quantidade, e total do crédito. Pode ainda referir o número de fatura correspondente e justificação da devolução do crédito.
Nota de Encomenda	Documento emitido pelo comprador do qual constam as espécies, as quantidades e os preços das mercadorias desejadas, bem como outras condições relativas à transação.
Inventário	Enumeração e descrição dos bens que pertenceram ou pertencem a uma pessoa ou empresa.
Balancete	Documento elaborado normalmente para períodos inferiores a um ano, que se destina a verificar a igualdade dos movimentos a débito e a crédito.

### 11.4 Incidência fiscal

Sendo a farmácia um estabelecimento de atividade comercial, é necessário que o Estado sobre ela incida fiscalidade e que regule o preço dos medicamentos. Assim, também a farmácia possui a obrigação fiscal de devolver ao Estado o IVA dos produtos movimentados.

As pessoas singulares estão sujeitas ao Imposto de Rendimento de pessoas Singulares (IRS) e as coletividades ao Imposto de pessoas Coletivas (IRC). Tanto o IRS como o IRC são calculados da mesma forma: balanço entre as contribuições e as despesas.

Sob os produtos disponíveis na farmácia pode recair uma taxa de incidência mínima ou máxima: IVA a 6% para medicamentos e outros produtos que o utente poderá classificar como despesas de saúde em IRS (incidência mínima) ou IVA a 23% para produtos que apenas são dedutíveis em IRS mediante receita médica (incidência máxima). O utente, como pagador final, acolhe a despesa do IVA pagando-o à farmácia, que no final de cada ano faz o balanço do IVA pago aos fornecedores e o recebido dos utentes. No final das contas, se o saldo for positivo a farmácia terá de devolver ao Estado o valor de IVA em excesso, se o saldo for negativo, o Estado reembolsará a farmácia no valor de IVA em falta.

### **11.5 Formação dirigida à equipa de trabalho da farmácia**

Durante o meu estágio na farmácia de Bodiosa tive a oportunidade de assistir a duas formações, uma delas organizada pela farmácia de Bodiosa sobre “Animais de criação: suas instalações e cuidados” (anteriormente referida) e outra sobre a receita eletrónica.

A partir da formação de veterinária tive a oportunidade de com a ajuda da Diretora Técnica elaborar um resumo dos conhecimentos adquiridos, de forma a auxiliar as funcionárias da farmácia no aconselhamento dos produtos e dos utentes. No Anexo VII encontra-se o resumo elaborado.

Sempre que um delegado de saúde se dirigia à farmácia, fazia questão de dar uma breve sessão de esclarecimentos acerca dos seus produtos. Durante o meu estágio tive a oportunidade de ser esclarecida acerca de produtos da *Benaderma*®, *Aboca*® e *Juzo*®.

## 12. Conclusão

O estágio curricular em farmácia comunitária é o culminar de 4 anos e meio de estudos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, surgindo como o primeiro contato com a realidade da profissão farmacêutica.

Para mim, o estágio na farmácia de Bodiosa foi uma experiência extremamente positiva e enriquecedora, não só do ponto de vista técnico-científico, como ao nível das minhas capacidades sociais e de comunicação, que foram melhoradas. Isto só foi possível graças à equipa competente que me recebeu, e que gentilmente partilhou todos os seus conhecimentos.

Durante estes meses de estágio aprendi e executei da melhor maneira possível, tarefas ao nível do circuito do medicamento (encomenda, armazenamento, dispensa), medição de parâmetros fisiológicos, faturação, interação com os utentes, entre outras, que num futuro próximo me permitirão exercer a atividade farmacêutica com rigor, qualidade e segurança. Aprendi que a pessoa mais importante numa farmácia comunitária é o utente, devendo ser a principal preocupação do farmacêutico atendê-lo da melhor maneira possível. O saber trabalhar em equipa também se reforçou durante o estágio, sendo fundamental o bom relacionamento entre todos. Por último, aprendi que se deve partilhar conhecimentos e que em momento algum sabemos tudo: devemos manter-nos informados e atualizados, querendo sempre aprender mais.

## 13. Referências bibliográficas

1. Conselho Nacional da Qualidade, *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*, Ordem dos Farmacêuticos, 3.ª Edição, 2009.
2. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto: *Regime jurídico das farmácias de oficina*.
3. Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho.
4. Ordem dos Farmacêuticos: *Código Deontológico Farmacêutico*.
5. Deliberação n.º 414/CD/2007, de 29 de outubro.
6. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto: *Estatuto do medicamento*.
7. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.
8. Despacho n.º 21844/2004, de 2 de outubro.
9. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio.
10. Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro.
11. Associação Nacional das Farmácias. Ofício Circular n.º 1162/2013, de 26 de março. [Consultado a 2/05/2015]. Disponível em: [http://www.glintt.com/web/glinttfarma/GF\\_newsletter\\_10\\_01.pdf](http://www.glintt.com/web/glinttfarma/GF_newsletter_10_01.pdf).
12. Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de outubro.
13. Dispensa exclusiva em farmácias de oficina. INFARMED. [Consultado a 2/05/2015]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS\\_COMPARTICIPADOS/Dispensa\\_exclusiva\\_em\\_Farmacia\\_Oficina](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Oficina).
14. Nova Receita Eletrónica. Disponível em: <http://www.receitaeletronica.pt/#/>. Consultado a 7 de junho.
15. Associação Nacional de Farmácias. *Receita Médica Eletrónica no Sifarma*. [Consultado a 7/05/2015]. Disponível em: [e-formacao.anf.pt](http://e-formacao.anf.pt).
16. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho.
17. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro.
18. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro.
19. Decreto-Lei n.º 227/99, de 22 de junho.
20. Decreto-Lei n.º 217/2008, de 11 de novembro.
21. Decreto-Lei n.º 314/ 2009, de 28 de outubro.
22. Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro.
23. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho.
24. Dispositivos médicos na farmácia. INFARMED. [Consultado a 7/05/2015]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS/AQUISICAO\\_E\\_UTILIZACAO/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS\\_FARMACIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/AQUISICAO_E_UTILIZACAO/DISPOSITIVOS_MEDICOS_FARMACIA).
25. Norma da Direção-Geral da Saúde. *Hipertensão arterial: definição e classificação*.
26. Deliberação n.º 145/CD/2014, de 4 de novembro.
27. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.

28. Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro.
29. Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro.
30. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril.
31. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho.
32. Formulário Galénico Português. Associação Nacional de Farmácias, 2007.
33. Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro: Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos.
34. Infopédia - Dicionários Porto Editora. [Consultado a 8/05/15]. Disponível em: <http://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa>.
35. SydFact - Manual do utilizador. [Consultado a 8/05/2015]. Disponível em: <http://www.sydfact.com/doc/>

# Anexo I

Resumo da informação contida na Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio.

Regras gerais de prescrição
<ol style="list-style-type: none"><li>1. É obrigatória a respetiva DCI da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, apresentação e posologia.</li><li>2. É feita por via eletrónica, podendo excecionalmente ser feita por via manual.</li><li>3. Podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, não podendo em caso algum o número total de embalagens ultrapassar o limite de duas por medicamento, nem o total de quatro embalagens (à exceção de medicamentos em quantidade individualizada).</li><li>4. A prescrição de medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica, não pode constar de receita onde sejam prescritos outros medicamentos</li></ol>
Prescrição de medicamentos participados
<p>Aplicam-se as regras anteriores.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Pode, excecionalmente, incluir a denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular da AIM, nas seguintes situações:<ol style="list-style-type: none"><li>1.1. Prescrição de medicamento com substância ativa para a qual não exista medicamento genérico participado ou para a qual só exista original de marca e licenças;</li><li>1.2. Justificação técnica do prescriptor quanto à insuscetibilidade de substituição do medicamento prescrito:<ol style="list-style-type: none"><li>a) Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED, I.P.;</li><li>b) Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, I.P., de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial - nesta situação deverá ser assinalado em local próprio da receita pelo prescriptor “Reação adversa prévia”;</li><li>c) Prescrição de um medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias - nesta situação deverá ser assinalado em local próprio pelo prescriptor “Continuidade de tratamento superior a 28 dias”.</li></ol></li></ol></li><li>2. Quando a prescrição se destina a um pensionista abrangido pelo regime especial de participação, deve constar na receita a sigla “R” junto dos dados do utente, e para o regime especial de participação de medicamentos em função da patologia deve constar a sigla “O” no mesmo local, sendo ainda obrigatória, no campo da receita relativo à designação do medicamento, a menção ao despacho que consagra o respetivo regime.</li></ol>
Prescrição de medicamentos não participados
<p>Aplicam-se as regras gerais de participação.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. A prescrição pode incluir a denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular da AIM.</li><li>2. O prescriptor pode indicar na receita as justificações técnicas (as mesmas dos medicamentos participados) que impedem o direito de opção do doente em relação ao medicamento prescrito.</li></ol>
Prescrição excecional por via manual
<ol style="list-style-type: none"><li>1. A prescrição por esta via pode-se realizar nas seguintes situações - devendo ser assinalada pelo prescriptor a alínea aplicável:<ol style="list-style-type: none"><li>1.1. Falência do sistema informático;</li></ol></li></ol>

<p>1.2. Inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional;</p> <p>1.3. Prescrição ao domicílio - não sendo aplicável a locais de prescrição em lares de idosos;</p> <p>1.4. Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.</p>	
Validação da prescrição	
Via eletrónica	Via manual
<p>A receita só é válida se:</p> <p>a) Número da receita;</p> <p>b) Local de prescrição;</p> <p>c) Identificação do médico prescritor;</p> <p>d) Nome e número de utente ou de beneficiário de subsistema;</p> <p>e) Entidade financeira responsável;</p> <p>f) Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos;</p> <p>g) DCI da substância ativa;</p> <p>h) Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;</p> <p>i) Se aplicável, designação comercial do medicamento;</p> <p>j) Se e consoante aplicável, justificação técnica;</p> <p>k) Se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos;</p> <p>l) Data de prescrição;</p> <p>m) Assinatura do prescritor.</p> <p>A receita é válida pelo prazo de 30 dias a contar da data da sua emissão ou pode ser renovável, contendo até três vias, com prazo de validade de seis meses para cada via, contando desde a data de prescrição.</p>	<p>A receita só é válida se:</p> <p>a) Se aplicável, vinheta identificativa do local de prescrição;</p> <p>b) Vinheta identificativa do médico prescritor;</p> <p>c) Identificação da especialidade médica, se aplicável, e contato telefónico do prescritor;</p> <p>d) Identificação da exceção para a prescrição por via manual;</p> <p>e) Nome e número de utente e, sempre que aplicável, de beneficiário de subsistema;</p> <p>f) Entidade financeira responsável;</p> <p>g) Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos;</p> <p>h) DCI da substância ativa;</p> <p>i) Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;</p> <p>j) Se aplicável, designação comercial do medicamento;</p> <p>k) Se e consoante aplicável, justificação técnica;</p> <p>l) Se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos;</p> <p>m) Data de prescrição;</p> <p>n) Assinatura do prescritor.</p> <p>Não é admitida mais do que uma via da receita manual.</p>
Informação ao utente	
<p>É disponibilizada ao utente a guia de tratamento juntamente com a prescrição eletrónica, contendo informação impressa sobre os preços dos medicamentos comercializados que cumpram os critérios da prescrição. No momento de dispensa o farmacêutico, ou seu colaborador devidamente habilitado, deve informar ao utente sobre o medicamento que apresente o preço mais baixo, desde que cumpra a prescrição.</p>	
Opção do utente	
<p>O utente tem direito de escolha de entre os medicamentos que cumpram a prescrição médica, exceto:</p> <p>1. Nas situações em que o medicamento possui margem ou índice terapêutico estreito ou quando existe fundada suspeita de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;</p>	

2. Em medicamentos compartilhados e não compartilhados na situação em que o medicamento prescrito contém uma substância ativa para qual não exista medicamento genérico compartilhado ou para a qual só exista original de marca e licenças.

No caso de prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias, está limitado a medicamentos com preço inferior ao do medicamento prescrito.

O exercício, ou não, do direito de opção do utente, é demonstrado através da respetiva assinatura, ou de quem o represente, em local próprio da receita médica, no momento da dispensa.

#### Dispensa de medicamentos

1. As farmácias devem ter disponíveis para venda, pelo menos três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo (PVP5).

2. As farmácias devem dispensar o medicamento de menor preço de entre os referidos anteriormente, salvo se for outra a opção do utente. No entanto, no âmbito da prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias, é vedada às farmácias a dispensa de medicamento com preço superior ao do medicamento prescrito.

3. No ato de dispensa de medicamentos, o farmacêutico ou o coadjuvante, deve datar, assinar e carimbar a receita médica, devendo ser impressos informaticamente os respetivos códigos indetificadores.


4. No ato de dispensa de medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica, o farmacêutico verifica a identidade do adquirente e anota no verso da receita o nome, 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, indicando a data de entrega e assinando de forma legível. O farmacêutico pode aceitar outros documentos desde que tenham fotografia do titular, devendo, nesse caso, recolher a assinatura deste.

5. Se o adquirente não souber ou não puder assinar, cabe ao farmacêutico mencionar na receita.

6. As farmácias devem conservar em arquivo adequado, pelo período de três anos, uma reprodução em papel ou em suporte informático das receitas que incluam medicamentos estupefaciente ou psicotrópicos, ordenadas por data de aviamento.

# Anexo II

Modelo de receita médica prescrita por via eletrónica e guia de tratamento constante do Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro.

Receita Médica N.º		(representação em código de barras e caracteres)	
			
Utente: (N.º do utente em código de barras e caracteres) Telefone: R. C.: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)			
(N.º da ódula profissional, em código de barras e caracteres ou viafeta de prescriptor)	(Nome profissional) Especialidade: Telefone:	(Local de Prescrição) (representação em código de barras e caracteres)	
R <sub>x</sub> DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N.º Extensão Identificação Ótica			
1			
2			
3			
4			
Validade: 30 dias Data: aaaa-mm-dd		Pretendo exercer o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (assinatura do Utente)	

Guia de tratamento para o utente	
Receita Médica N.º: (representação em código de barras e caracteres)	
Local de Prescrição: Prescritor: Utente:	Telefone:
Código Acesso: (informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia)	Código Direto opção:
DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N.º	
1	
2	
3	
4	
Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica	
1 (*)	
2 (*)	
3 (*)	
4 (*)	
Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos: • Consulte «Pesquisa Medicamentos», no site do INFARMED (www.infarmed.pt); • Contacte a Linha de Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09:00-13:00 e 14:00-17:00); • Fale com o seu médico ou farmacêutico.	
Data: aaaa-mm-dd	
Processado por computador - software, versão - empresa	



## Anexo IV

Lista de possíveis situações passíveis de automedicação, de acordo com o Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho.

Lista de situações passíveis de automedicação	
Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Diarreia.</li><li>b) Hemorroidas (diagnóstico confirmado).</li><li>c) Pirose, enfartamento, flatulência.</li><li>d) Obstipação.</li><li>e) Vômitos, enjoo do movimento.</li><li>f) Higiene oral e da orofaringe.</li><li>g) Endoparasitoses intestinais.</li><li>h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites.</li><li>i) Odontalgias.</li><li>j) Profilaxia da cárie dentária.</li><li>k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio.</li><li>l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral.</li><li>m) Estomatite aftosa.</li></ul>
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações.</li><li>b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite).</li><li>c) Rinorreia e congestão nasal.</li><li>d) Tosse e rouquidão.</li><li>e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</li><li>f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica</li><li>g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal)</li></ul>
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares.</li><li>b) Verrugas.</li><li>c) Acne ligeiro a moderado.</li><li>d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas.</li><li>e) Micoses interdigitais.</li><li>f) Ectoparasitoses.</li><li>g) Picadas de insetos.</li><li>h) Pitiríase capitis (caspa).</li><li>i) Herpes labial.</li><li>j) Feridas superficiais.</li><li>l) Dermatite das fraldas.</li><li>m) Seborreia.</li><li>n) Alopecia.</li><li>o) Calos e calosidades.</li></ul>

	<p>p) Frieiras.</p> <p>q) Tratamento da pitiríase versicolor.</p> <p>r) Candidíase balânica.</p> <p>s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal.</p> <p>t) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.</p>
Nervoso/psique	<p>a) Cefaleias ligeiras a moderadas.</p> <p>b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar.</p> <p>c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio.</p> <p>d) Ansiedade ligeira temporária.</p> <p>e) Dificuldade temporária em adormecer.</p>
Muscular/ósseo	<p>a) Dores musculares ligeiras a moderadas.</p> <p>b) Contusões.</p> <p>c) Dores pós-traumáticas.</p> <p>d) Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite).</p> <p>e) Dores articulares ligeiras a moderadas.</p> <p>f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites.</p> <p>g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.</p>
Geral	<p>a) Febre (menos de três dias).</p> <p>b) Estados de astenia de causa identificada.</p> <p>c) Prevenção de avitaminoses.</p>
Ocular	<p>a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias.</p> <p>b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</p> <p>c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</p>
Ginecológico	<p>a) Dismenorreia primária.</p> <p>b) Contraceção de emergência.</p> <p>c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos.</p> <p>d) Higiene vaginal.</p> <p>e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfeção vaginal.</p> <p>f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual.</p> <p>g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato geniturinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareunia, secura e prurido.</p>
Vascular	<p>a) Síndrome varicosa – terapêutica tópica adjuvante.</p> <p>b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).</p>

## Anexo V

Lista indicativa por categorias ou modos de apresentação de produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo o regulamento em vigor, Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro:

- Cremes, emulsões, loções, leites, geles e óleos para a pele (mãos, rosto, pés, etc.).
- Máscaras de beleza (com exclusão de produtos abrasivos da superfície da pele, por via química).
- Bases coloridas (líquidos, pastas, pós).
- Pós para maquilhagem, *blush*, talcos, pós para aplicar depois do banho, pós para higiene corporal, etc.
- Sabonetes, sabões, desodorizantes, etc.
- Perfumes e águas-de-colónia (*eau-de-parfum* e *eau-de-toilette*).
- Preparações para banho e duche (geles, sais, espumas e óleos, gel-duche, etc.).
- Depilatórios.
- Desodorizantes e antitranspirantes (*roll-on*, *spray*, *stick*).
- Produtos capilares:
  - Tintas e descolorantes.
  - Produtos para ondulação, desfrisagem e fixação.
  - Produtos de *mise en plis* e *brushing*, *plix*.
  - Produtos de limpeza (loções, pós, champôs, etc.).
  - Produtos de manutenção do cabelo (loções, cremes e óleos, etc.).
  - Produtos para penteados (loções, lacas, brilhantinas, etc.).
  - Produtos para a barba (cremes, espumas, loções, sabões e *after-shave*, etc.).
- Produtos para maquilhagem (*eye-liner*, à prova de água, etc.) e desmaquilhagem do rosto e dos olhos.
- Produtos para aplicação nos lábios (*baton*, *lipgloss*, etc).
- Produtos para os cuidados dentários e bucais.
- Produtos para os cuidados e maquilhagem das unhas.
- Produtos para cuidados íntimos, de uso externo.
- Produtos para proteção solar e pós-solar.
- Produtos para bronzamento sem sol.
- Produtos para branquear a pele.
- Produtos antirrugas (*lifting*, *peeling*, etc.).



## Anexo VII

Documento elaborado após a sessão de esclarecimentos “Animais de criação: suas instalações e cuidados”, organizada pela farmácia de Bodiosa.



### PRODUTOS PARA COELHOS E GALINHAS

		COELHOS	GALINHAS
Desparasitação	Interna	CCVER - 10mL/L de água de 3 em 3 meses	SPVermes ou CCVER
	Externa	Acarene Spray	Acarene Spray
Vacinas	Mixomatose	Mixohipra - 1º mês e 2 vezes por ano (0,5mL)	_____
	Doença Vírica Hemorrágica	Cylap - 1º mês e 1 vez por ano (1mL)	_____
Doenças respiratórias		_____	Anticoriza Moureau - 2 colheres de chá/L de água
Diarreias infecciosas		Agribon - 3 g/L de água durante 6 dias	Agribon - 2 g/L de água durante 6 dias
Vitaminas		Anima Strath - 1 colher de chá/L de água	
Cálcio		Sycaval complex - 2 a 5 g/dia	
Higiene das instalações		Sytraz - 80mL/10L de água	

