

**Atividade anti-*Candida* de óleos essenciais e
águas minerais naturais para o
desenvolvimento de um spray para o
tratamento da candidose oral**

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

Beatriz Bandeira Matos

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

Orientador: Prof. Doutora Joana Rolo
Coorientador: Mestre Ana Rita Gama

outubro de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Beatriz Bandeira Matos, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41969 de/o Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

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

Universidade da Beira Interior, Covilhã 09 /10 /2023

Beatriz Bandeira Matos

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Joana Rolo, e co-orientadora, Mestre Ana Rita Gama, por todo o auxílio e pela disponibilidade demonstrados nestes últimos meses. Sem elas não teria sido possível a realização deste trabalho.

Agradeço ao Dr. Luís Lima e a toda a equipa da Farmácia Barbosa pela maneira como me integraram e por todos os conhecimentos que me transmitiram no decorrer do estágio em Farmácia Comunitária.

Um agradecimento especial à minha família que esteve sempre lá para me apoiar, mesmo nos momentos mais complicados.

À Carolina, a minha companhia de todas as horas, que fez com que estes 5 anos fossem ainda mais especiais. Obrigada por tudo.

Este trabalho de investigação foi desenvolvido no âmbito dos projetos do CICS-UBI [UIDB/00709/2020] e [UIDP/00709/2020], financiados pela Fundação para a Ciência e Tecnoliga/MCTES (FCT). Foi também suportado pelo Projeto Aquae Vitae – ÁguaTermal como Fonte de Vida e Saúde, financiado pelo programa Promove da Fundação La Caixa, em parceria com o BPI e a FCT.

Resumo

A presente dissertação insere-se na unidade curricular Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior. Esta divide-se em duas partes, a de investigação e a do estágio em farmácia comunitária.

O primeiro capítulo diz respeito ao trabalho de investigação que foi realizado no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. O estudo realizado teve como objetivo a avaliação da atividade anti-*Candida* de diferentes óleos essenciais e águas minerais naturais com posterior desenvolvimento de uma formulação em spray para o tratamento da candidose oral.

A candidose oral é uma condição causada pelo fungo *Candida albicans*, que faz parte da flora comensal humana. Quando a imunidade do organismo está fragilizada, este microrganismo pode crescer em excesso e causar infeções, como a candidose oral. Para a escolha dos ingredientes ativos a utilizar numa formulação que pudesse tratar esta doença, foi determinada a concentração mínima inibitória de diferentes óleos essenciais, *Origanum vulgare*, *Thymus zygis* e *Thymus mastichina* e da água mineral natural de S. Pedro do Sul, recorrendo ao método de microdiluição em placas. As concentrações mínimas inibitórias obtidas para cada óleo essencial foram respetivamente 0,31% (v/v), 0,63% (v/v) e 2,50% (v/v). Foram também realizados ensaios cruzados de forma a avaliar a interação entre cada óleo essencial e a água mineral natural. Para a realização da formulação foi utilizado o óleo essencial que apresentava uma maior capacidade de inibição do crescimento de *Candida albicans*, o óleo essencial de *Origanum vulgare*, juntamente com a água mineral natural de S. Pedro do Sul, um agente tensioativo, um conservante e um *booster* de conservante. A formulação protótipo apresentou atividade relevante que foi avaliada, apresentando uma concentração mínima inibitória de 6,25% (v/v), o que mostra o potencial que estes ingredientes têm para serem utilizados em futuras formulações.

O segundo capítulo desta dissertação refere-se à experiência profissionalizante em farmácia comunitária, obtida através do estágio realizado na Farmácia Barbosa, localizada em Vila Nova de Anha, que decorreu de 6 de fevereiro a 24 de junho de 2023. Nesta secção estarão apontadas todas as atividades realizadas, assim como os conhecimentos adquiridos ao longo de todo o estágio curricular.

Palavras-chave

Atividade antimicrobiana; *Candida albicans*; Óleo essencial; Água mineral natural; *Origanum vulgare*; *Thymus zygis*; *Thymus mastichina*; Formulação; Farmácia comunitária.

Abstract

This dissertation is part of the Internship curricular unit of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences at the University of Beira Interior. This is divided into two parts, research and internship in community pharmacy.

The first chapter refers to the research work developed at the Health Sciences Research Center of the University of Beira Interior. The study aimed to evaluate the anti-*Candida* activity of essential oils and natural mineral waters and then develop a spray formulation for the treatment of oral candidosis.

Oral candidosis is a condition caused by the fungus *Candida albicans*, which is part of the human commensal flora. When the body's immunity is compromised, this microorganism can overgrow and cause infections, such as oral candidiasis. In order to select the active ingredients to be used in a formulation that could treat this disease, the minimum inhibitory concentration of different essential oils, *Origanum vulgare*, *Thymus zygis* and *Thymus mastichina* and S. Pedro do Sul natural mineral water, was determined, using the plate microdilution method. The minimum inhibitory concentrations obtained for each essential oil were 0.31% (v/v), 0.63% (v/v) and 2.50% (v/v), respectively. Cross-over tests were also carried out to evaluate the interaction between each essential oil and the thermal water. To create the formulation, the essential oil that had a greater capacity to inhibit the growth of *Candida albicans*, the *Origanum vulgare* essential oil, was used, together with the S. Pedro do Sul natural mineral water, a surfactant, a preservative and a preservative booster. The prototype formulation activity was evaluated, showing a great capacity to inhibit *Candida albicans* growth, with a minimum inhibitory concentration of 6.25% (v/v), suggesting the potential that these ingredients have to be used in future formulations.

The second chapter of this dissertation refers to the professional experience in community pharmacy, obtained through the internship performed at Farmácia Barbosa, located in Vila Nova de Anha, which took place from February 6th to June 24th, 2023. This section will highlight all the carried-out activities, as well as the knowledge acquired throughout the curricular internship.

Keywords

Antimicrobial activity; *Candida albicans*; Essential oil; Mineral natural water; *Origanum vulgare*; *Thymus zygis*; *Thymus mastichina*; Formulation; Community Pharmacy.

Índice

Capítulo I – Atividade anti-*Candida* de óleos essenciais e águas minerais naturais para o desenvolvimento de um spray para o tratamento da candidose oral

1.	Introdução	1
1.1.	Candidose oral	1
1.1.1.	Manifestações clínicas	1
1.1.2.	Fatores de risco	2
1.1.3.	Diagnóstico	2
1.1.4.	Tratamento	2
1.2.	<i>Candida albicans</i>	3
1.2.1.	Fatores de virulência	3
1.2.2.	Mecanismos de resistência	4
1.3.	Óleos essenciais	4
1.4.	Água mineral natural	6
1.5.	Formulação	6
2.	Objetivo do estudo	8
3.	Materiais e métodos	8
3.1.	Determinação da atividade antifúngica	8
3.1.1.	Reagentes	8
3.1.2.	Material de laboratório	8
3.1.3.	Equipamentos	9
3.1.4.	Estirpe	9
3.1.5.	Método de determinação da CMI	9
3.1.6.	Método de determinação da CMI cruzada	10
3.2.	Formulação	11
3.2.1.	Matérias-primas	11
3.2.2.	Material de laboratório	11
3.2.3.	Equipamento	11
3.2.4.	Preparação da formulação	12
3.3.	Tratamento de resultados	12
4.	Resultados e discussão	13
4.1.	Concentração mínima inibitória individual	13
4.1.1.	CMI visual	13
4.1.2.	CMI espectrofotômetro	14

4.2.	Concentração mínima inibitória nos testes cruzados	21
4.3.	Formulação	27
4.3.1.	Caracterização da formulação	27
4.3.2.	Atividade inibitória da formulação	28
5.	Conclusão	31
6.	Referências Bibliográficas	32
7.	Anexos	35

Capítulo II – Estágio em Farmácia Comunitária

1.	Introdução	43
2.	Organização da farmácia	44
2.1.	Localização e horário de funcionamento	44
2.2.	Espaço físico	44
2.2.1.	Espaço físico exterior	44
2.2.2.	Espaço físico interior	44
2.3.	Recursos humanos	45
2.4.	Recursos informáticos	45
3.	Informação e documentação científica	46
4.	Medicamentos e outros produtos de saúde	46
5.	Aprovisionamento e armazenamento	47
5.1.	Fornecedores	47
5.2.	Aquisição	48
5.3.	Receção de encomendas	48
5.4.	Preços	49
5.5.	Devoluções	50
5.6.	Armazenamento	50
6.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	51
6.1.	Farmacovigilância	51
6.2.	VALORMED	52
7.	Dispensa de Medicamentos	52
7.1.	Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica	52
7.2.	Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes	55
7.3.	Dispensa de medicação hospitalar	55
7.4.	Regimes de participação	56
7.5.	Dispensa de medicamentos genéricos	57
8.	Automedicação	57
9.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	58

9.1.	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	58
9.2.	Produtos dietéticos para alimentação especial e infantis	58
9.3.	Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	59
9.4.	Medicamentos de uso veterinário	59
9.5.	Dispositivos médicos	60
10.	Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Barbosa	61
10.1.	Determinação de parâmetros bioquímicos	61
10.2.	Preparação Individualizada da Medicação (PIM)	61
11.	Preparação de medicamentos	62
11.1.	Medicamentos manipulados	62
11.2.	Preparações extemporâneas	63
12.	Contabilidade e gestão	63
12.1.	Conferência do receituário	63
12.2.	Psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas	64
13.	Análise SWOT	64
13.1.	Pontos fortes	64
13.2.	Pontos fracos	65
13.3.	Oportunidades	65
13.4.	Ameaças	65
14.	Conclusão	67
15.	Referências Bibliográficas	68

Lista de Figuras

Capítulo I – Atividade anti-*Candida* de óleos essenciais e águas minerais naturais para o desenvolvimento de um spray para o tratamento da candidose oral

- Figura 1** - Morfologia de *C. albicans* onde é possível observar clamidoconídeos (seta preta), blastoconídeos (seta vermelha), hifas (seta azul) e pseudo-hifas (seta verde). Adaptado de [1]. 3
- Figura 2** - Estruturas químicas dos principais constituintes do óleo essencial de *Origanum vulgare*. Adaptado de [13]. 5
- Figura 3** - Estrutura química do 1,8-cineole. Adaptado de [16]. 6
- Figura 4** - Processos de destruturação das emulsões. Adaptado de [23]. 7
- Figura 5** - Crescimento microbiano (%) em função da concentração de DMSO (% (v/v)). 15
- Figura 6** - Crescimento microbiano (%) em função da concentração de óleo essencial de *Origanum vulgare* (% (v/v)). 17
- Figura 7** - Crescimento microbiano (%) em função da concentração de óleo essencial de *Thymus zygis* (% (v/v)). 18
- Figura 8** - Crescimento microbiano (%) em função da concentração de óleo essencial de *Thymus mastichina* (% (v/v)). 20
- Figura 9** - Crescimento microbiano (%) em função da concentração de água mineral natural S. Pedro do Sul (% (v/v)). 21
- Figura 10** - Representação esquemática da placa do teste do óleo essencial de *Origanum vulgare* e água mineral natural S. Pedro do Sul. 22
- Figura 11** - Representação esquemática da placa do teste do óleo essencial de *Thymus zygis* e da água mineral natural de S. Pedro do Sul. 22
- Figura 12** - Representação esquemática da placa do teste do óleo essencial de *Thymus mastichina* e da água mineral natural de S. Pedro do Sul. 23
- Figura 13** - Tubos *eppendorf* com formulação utilizados para comprovar a separação de fases. À esquerda, tubo que ficou em repouso, à direita, tubo que foi centrifugado. 28
- Figura 14** - Crescimento microbiano (%) em função da concentração da formulação (% (v/v)). 29

Capítulo II – Estágio em Farmácia Comunitária

Figura 15 - Classificação ATC da substância ativa paracetamol retirada do módulo de atendimento do Sifarma.

47

Lista de Tabelas

Capítulo I – Atividade anti-*Candida* de óleos essenciais e águas minerais naturais para o desenvolvimento de um spray para o tratamento da candidose oral

Tabela 1 - Ingredientes do protótipo da formulação.	12
Tabela 2 - Classificação da interação de acordo com o índice de FIC.	13
Tabela 3 - CMI visual para cada óleo essencial e água mineral natural.	13
Tabela 4 - Análise dos ensaios do DMSO.	14
Tabela 5 - Análise final dos ensaios do DMSO.	15
Tabela 6 - Análise dos ensaios do óleo essencial de <i>Origanum vulgare</i> .	16
Tabela 7 - Análise final dos ensaios do óleo essencial de <i>Origanum vulgare</i> .	16
Tabela 8 - Análise dos ensaios do óleo essencial de <i>Thymus zygis</i> .	17
Tabela 9 - Análise final dos ensaios do óleo essencial de <i>Thymus zygis</i> .	18
Tabela 10 - Análise dos ensaios do óleo essencial de <i>Thymus mastichina</i> .	19
Tabela 11 - Análise final dos ensaios do óleo essencial de <i>Thymus mastichina</i> .	19
Tabela 12 - Análise dos ensaios da água mineral natural de S. Pedro do Sul.	20
Tabela 13 - Análise final dos ensaios da água mineral natural de S. Pedro do Sul.	21
Tabela 14 - Crescimento celular (%) de acordo com as concentrações de óleo essencial de <i>Origanum vulgare</i> e água mineral natural de S. Pedro do Sul.	24
Tabela 15 - Crescimento celular (%) de acordo com as concentrações de óleo essencial de <i>Thymus zygis</i> e água mineral natural de S. Pedro do Sul.	25
Tabela 16 - Crescimento celular (%) de acordo com as concentrações de óleo essencial de <i>Thymus mastichina</i> e água mineral natural de S. Pedro do Sul.	26
Tabela 17 - Índice de FIC para cada um dos ensaios cruzados.	27
Tabela 18 - Características organolépticas do protótipo da formulação.	27
Tabela 19 - Análise dos ensaios da formulação.	29
Tabela 20 - Análise final dos ensaios da formulação.	29

Lista de Acrónimos

Capítulo I

CLSI	do inglês <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CMI	Concentração Mínima Inibitória
CO	Candidose Oral
FIC	do inglês <i>Fractional Inhibitory Concentration</i>
SDA	do inglês <i>Sabouraud Dextrose Agar</i>
TGI	Trato Gastrointestinal
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo II

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
ATC	do inglês <i>Anatomic Therapeutic Chemical</i>
BPF	Boas Práticas em Farmácia Comunitária
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CEDIME	Centro de Documentação e Informação de Medicamentos
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CIM	Centro de Informação do Medicamento
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DM	Diabetes Mellitus
DT	Diretor Técnico
FB	Farmácia Barbosa
FEFO	do inglês <i>First Expire First Out</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FP	Farmacopeia Portuguesa
IMC	Índice de Massa Corporal
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NIF	Número de Identificação Fiscal
OF	Ordem dos Farmacêuticos

PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
RSP	Receita Sem Papel
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats</i>
ULSAM	Unidade Local de Saúde do Alto Minho

Capítulo 1 – Atividade anti-*Candida* de óleos essenciais e águas minerais naturais para o desenvolvimento de um spray para o tratamento da candidose oral

1. Introdução

1.1. Candidose oral

A candidose oral (CO) refere-se a uma infeção da mucosa oral, causada pelo crescimento excessivo do fungo *Candida* spp, que habitualmente faz parte da flora saprófita da cavidade oral de indivíduos saudáveis. De todas as espécies, o agente mais comumente associado a esta doença é a *Candida albicans* (*C. albicans*), no entanto, na cavidade oral também podem estar presentes outras espécies de *Candida*: *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* e *C. pseudotropicalis*. Cerca de 80% da população possui este fungo na cavidade oral sem que cause qualquer tipo de sintoma ou infeção [1]–[3].

1.1.1. Manifestações clínicas

Os principais sintomas da CO manifestam-se principalmente na língua, no entanto também podem aparecer pelo palato, garganta e dentro das bochechas. Dependendo do tipo de candidose, caracterizam-se pelo aparecimento de manchas brancas pelas mucosas que quando raspadas originam sangue, vermelhidão, dor ao comer e/ou ao engolir, perda do sabor, dor nos cantos da boca associado a fissuras; no entanto a CO pode ser classificada por manifestações agudas ou crónicas [4].

Nas manifestações agudas, está incluída a **candidose aguda pseudomembranosa**, que se caracteriza pelas placas esbranquiçadas em toda a mucosa oral, constituídas por células epiteliais e células do sistema imunitário, juntamente com leveduras e hifas do fungo. Estas placas, quando raspadas, originam vermelhidão. O aparecimento desta doença está maioritariamente relacionado com o uso de corticosteroides inalados e com imunodeficiência. Também se inclui nas manifestações agudas a **candidose aguda eritematosa** caracterizada por lesões dolorosas avermelhadas que podem surgir com a descamação das placas da candidose pseudomembranosa. Esta forma de candidose é frequente nos doentes que apresentam uma redução da flora bacteriana oral, normalmente devido ao uso de antibióticos de largo espetro [2].

No que se refere às manifestações crónicas da doença, existe a **candidose eritematosa crónica** que consiste numa extensão da forma aguda. É encontrada em doentes HIV positivos assim como associada à estomatite protética. A **queilite angular** afeta os cantos da boca, na medida em que se formam fissuras, maceração, eritema e/ou crostas, sendo normalmente bilateral, mas podendo

ser unilateral. A queilite angular também se encontra associada à estomatite protética. A **queilocandidíase** é outra forma da doença e caracteriza-se pela formação de crostas e ulceração dos lábios. Deve-se à aplicação contínua de produtos à base de vaselina e/ou comportamentos crônicos que promovam um ambiente húmido como lambe os lábios e chuchar no dedo. A **candidose crónica hiperplástica** surge habitualmente na mucosa bucal anterior próxima às comissuras anteriores, mas também pode ocorrer na lateral da língua. É caracterizada pela presença de leucoplasias bem marcadas ou placas brancas levantadas com fissuras. Esta síndrome é prevalente em fumadores do sexo masculino de meia-idade. Infelizmente, esta condição aumenta o risco de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas. Por fim, a **glossite romboide mediana** consiste no aparecimento de uma lesão eritematosa na língua que também se encontra associada ao uso de corticosteroides inalados e ao uso do tabaco [2].

1.1.2. Fatores de risco

Os fatores de risco relacionam-se com a utilização de próteses dentárias, má higiene oral, utilização de antibióticos que destruam a flora habitual, disfunção salivar, utilização de corticosteroides incluindo os inalados, terapia imunossupressora, cancro, tabaco, doenças imunossupressoras como o vírus do HIV, deficiência nutricional e disfunção endócrina [2], [4].

1.1.3. Diagnóstico

O diagnóstico da candidose é essencialmente clínico, devido à presença das placas características. Pode também ser realizada uma leve raspagem com o auxílio de uma zaragatoa nas placas brancas para posteriormente ser feita uma cultura e análise [2], [3]. No caso da candidose crónica hiperplástica, é recomendada a realização de uma biopsia devido ao risco de desenvolvimento maligno [2], [5].

1.1.4. Tratamento

O tratamento da candidose oral pode ser localizado ou sistémico, quando o tratamento tópico não foi suficiente. O tratamento de primeira linha, por norma, consiste na administração de 5mL de uma suspensão de **nistatina** a 100 000 UI/mL quatro vezes por dia [6], [7]. Este fármaco exerce a sua ação ao ligar-se aos esteróis da membrana celular, provocando, desta forma, alterações na permeabilidade celular, e posterior saída dos componentes intracelulares [7]. No caso de tratamento sistémico, é utilizado **fluconazol** numa dose de 50-100 mg por dia [6], [8]. O seu mecanismo de ação consiste na inibição da desmetilação do 14-alfa-lanosterol que é mediada pelo citocromo P-450 fúngico, que é um passo importante na síntese do ergosterol. Este processo vai levar à falta de ergosterol da membrana celular, provocando acumulação de esteróis 14-alfa-metil [8]. Também pode ser utilizado o **itraconazol** 100 mg, uma vez por dia durante 15 dias. O itraconazol modifica a síntese de ergosterol das células fúngicas [9]. O fármaco **voriconazol** também está indicado nos casos de candidose invasiva grave. Neste caso faz-se uma administração de uma dose de carga de 400 mg de 12/12h no primeiro dia e depois 200 mg duas vezes por dia [10]. O mecanismo deste fármaco também se encontra relacionado com a síntese do ergosterol da mesma maneira que o fluconazol [10].

1.2. *Candida albicans*

Candida spp é uma das causas mais comuns de infecções fúngicas oportunistas, especialmente *C. albicans*. Este microrganismo coloniza habitualmente diversos locais do organismo humano, nomeadamente o trato gastrointestinal (TGI), vagina, uretra, pele e debaixo das unhas [1].

Trata-se de um fungo leveduriforme que produz gémulas ou blastoconídeos, havendo a possibilidade de formação de hifas e pseudo-hifas. No caso específico de *C. albicans* ocorre a formação de tubos germinativos e clamidoconídeos terminais de parede espessa. Relativamente às culturas, as colónias possuem cor branca, são lisas e convexas [1].

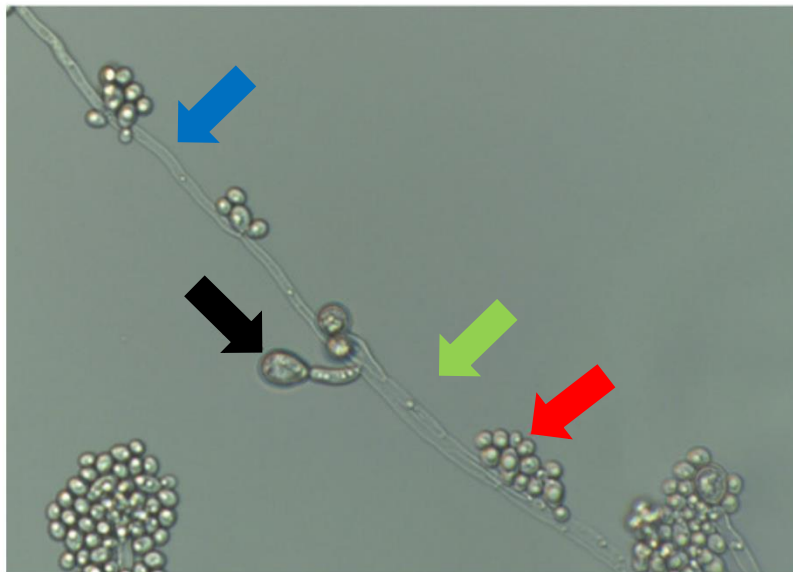


Figura 1 - Morfologia de *C. albicans* onde é possível observar clamidoconídeos (seta preta), blastoconídeos (seta vermelha), hifas (seta azul) e pseudo-hifas (seta verde). Adaptado de [1].

Assim, como já referido anteriormente, a principal proveniência da infecção é **endógena**, quando as defesas do corpo se encontram fragilizadas ou, no caso das infecções sistémicas, quando a mucosa do TGI se encontra danificada e existe um crescimento excessivo do fungo nesse local, ocorrendo disseminação para a corrente sanguínea. No entanto, a infecção por *Candida* spp também pode ser de origem **exógena**, sendo as principais causas da transmissão exógena a utilização de soluções contaminadas, nutrição parenteral, uso de cateteres e válvulas cardíacas, entre outros. Além disso, a transmissão nosocomial também pode ocorrer dos profissionais de saúde para o paciente ou mesmo entre pacientes [1].

1.2.1. Fatores de virulência

Os fatores de virulência da espécie prendem-se com diversos fatores, a nomear, a sua capacidade de adesão aos tecidos que está relacionada com mecanismos específicos, interações entre as células, e inespecíficos, forças eletrostáticas de van der Waals. A composição da sua superfície celular, nomeadamente o tipo e o grau de glicosilação das nanoproteínas aí presentes, afeta a hidrofobicidade e a resposta imune contra a célula, contribuindo assim para a adesão celular. Essa

hidrofobicidade é assegurada pelos tubos germinativos que *C. albicans* possui, enquanto as glicoproteínas da superfície contribuem para a supressão da resposta imune [1].

O facto de possuir a capacidade de mudança fenotípica, isto é, da transformação de levedura em hifa também contribui para a infeção. Essa transformação é dependente do pH e da temperatura, ou seja, deve-se a alterações do ambiente. Essas hifas características da *C. albicans* conferem-lhe uma particularidade, denominada de tigmotropismo, a capacidade de se desenvolver através de poros, que contribui para a penetração de superfícies epiteliais [1].

Várias espécies de *Candida* secretam diversas enzimas, como aspartil proteinases, que hidrolisam proteínas do hospedeiro relacionadas com os mecanismos de defesa. Este processo vai levar à destruição de tecido conjuntivo. Além destas enzimas, também são produzidas fosfolipases que causam dano nas células do hospedeiro [1].

1.2.2. Mecanismos de resistência

Apesar de acontecer de maneira diferente, os fungos também desenvolveram mecanismos de resistência aos agentes antifúngicos. Ao contrário das bactérias, os genes de resistência aos antifúngicos não se transmitem de célula para célula, nem possuem a capacidade de modificar ou destruir os antifúngicos. Além disso, este tipo de resistência desenvolve-se mais lentamente do que as resistências aos agentes antibacterianos [1].

Os mecanismos de resistência de *C. albicans* aos fármacos são relativos à **anfotericina B**, sendo que ocorre uma diminuição do ergosterol, substituição dos esteróis que se ligam aos poliénicos e disfarce do ergosterol; no caso da **flucitosina**, há uma perda de atividade da permease, da citosina desaminase e da uracil fosforribosil-transferase; relativamente ao **fluconazol**, ocorre superexpressão ou mutação da 14-alfa-demetilase, das bombas de efluxo e dos genes CDR e MDR e, por fim, nas **equinocandinas**, ocorre mutação no gene *fksl* [1].

1.3. Óleos essenciais

Cada vez mais se recorre ao uso de substâncias naturais ou provenientes de produtos naturais. Os óleos essenciais são definidos como produtos obtidos de matérias-primas naturais de origem vegetal, por destilação a vapor, processos mecânicos a partir do epicarpo de frutas cítricas ou por destilação a seco, após separação da fase aquosa (se aplicável) por processos físicos, sendo que podem ainda passar por tratamentos físicos desde que não alterem significativamente a sua composição [11]. Estes produtos possuem variados usos desde a área da cosmética em perfumes, sabões e champôs e na área alimentar como em produtos de confeitaria, aromatizantes, antioxidantes e conservantes. Na área farmacêutica, os óleos essenciais são conhecidos pelas suas propriedades antimicrobianas, descongestionantes e expetorantes, analgésicas, antissépticas e anti-acne. São também utilizados como aromatizantes de algumas formulações e também em aromaterapia [12].

O óleo essencial de *Origanum vulgare* é produzido numa estrutura localizada à superfície do caule, das folhas e das flores, os tricomas glandulares peltados. Ele é conhecido pelas suas propriedades antibacterianas, antifúngicas, antiparasitárias, antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumorais, hipoglicémicas, anti-Alzheimer e pelos efeitos benéficos em patologias da pele. Os principais constituintes do óleo essencial de *Origanum vulgare* são carvacrol, timol, linalool, γ -terpinene, *p*-cymene, β -caryophyllene e germacrene D [13].

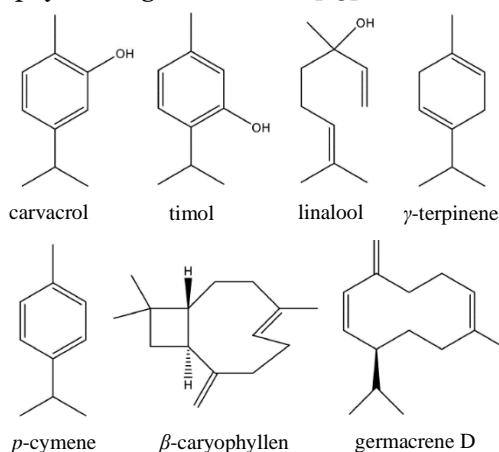
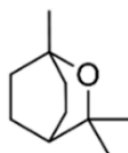


Figura 2 - Estruturas químicas dos principais constituintes do óleo essencial de *Origanum vulgare*. Adaptado de [13].

A sua atividade antifúngica prende-se com a presença de timol e carvacrol na sua constituição. Esta está relacionada com a disrupção da integridade da parede celular fúngica e com a interferência na síntese do ergosterol. Foi demonstrado, em concentrações de 1%, 5% e 10%, que o óleo essencial de *Origanum vulgare* conseguia diminuir a produção da enzima fosfolipase produzida por *C. albicans* [13].

Os óleos essenciais de *Thymus zygis* e de *Thymus mastichina* também são obtidos a partir das partes aéreas da planta [14]. Além das suas folhas serem muito utilizadas como condimento na culinária, o óleo essencial de *Thymus zygis* possui propriedades antimicrobianas, inseticida, larvicida e antiparasitárias, assim como atividade farmacológica ao nível de algumas desordens do TGI e na gripe [15]. O *Thymus mastichina* também é utilizado como condimento, no entanto o seu óleo essencial é utilizado na perfumaria e na cosmética, possuindo propriedades antimicrobianas, antifúngicas, antioxidantes, antitumorais, anti-Alzheimer, antivirais, inseticidas, repelentes e anti-inflamatórias [16].

Segundo um estudo, os compostos encontrados em maior concentração no óleo essencial de *Thymus zygis* foram o timol, o *p*-cymene e o γ -terpinene, ao contrário do óleo essencial de *Thymus mastichina*, que possuía maioritariamente o composto 1,8-cineole. Foi demonstrado que o primeiro óleo possuía uma maior capacidade de inibição do crescimento de *C. albicans* do que o segundo, o que foi justificado pela falta dos compostos fenólicos timol e carvacrol (que são os mais ativos) no óleo essencial de *Thymus mastichina* e pela reduzida atividade associada ao 1,8-cineole. Os mecanismos de ação destes óleos também estavam relacionados com distúrbios metabólicos, lesões na membrana celular e inibição da formação do tubo germinativo [14].



1,8-Cineole

Figura 3 - Estrutura química do 1,8-cineole. Adaptado de [16].

1.4. Água mineral natural

As águas termais são conhecidas há muito tempo pelas suas diversas aplicações terapêuticas, por exemplo, no sistema digestivo, no aparelho respiratório, em distúrbios endócrinos, dermatológicos, etc [17], [18]. Uma água mineral natural é aquela que se distingue das demais da região devido à sua composição físico-química, nomeadamente no que toca à sua mineralização, aos valores de pH ou à sua temperatura [18].

Em 2009 foi realizado um estudo das propriedades da água mineral natural de S. Pedro do Sul na irritação da pele, no qual se observou uma redução do dano da barreira cutânea na maioria dos indivíduos quando comparada com a água normal. Estes efeitos estão associados à sua composição mineralizada [19].

A água mineral natural de S. Pedro do Sul caracteriza-se pela sua constituição em enxofre (21,2mg/L), estando incluída assim no grupo das águas sulfúreas. Além do enxofre possui bicarbonato (117,2mg/L), sódio (89,9mg/L), fluoreto (17,5mg/L) e sílica (73,8mg/L) [20], [21]. A água emerge a uma temperatura média de 68,7°C, classificando-se assim, segundo o Instituto de Hidrologia de Lisboa, como uma água hipertermal [19], [21].

1.5. Formulação

Neste trabalho será formulada uma emulsão para pulverização bucal. A Farmacopeia Portuguesa define como preparação líquida para instilação bucal, pulverização bucal ou pulverização sublingual as “soluções, emulsões ou suspensões destinadas a exercerem ação local ou sistémica”. Tratando-se de uma emulsão para pulverização bucal, esta é administrada por pulverização na cavidade oral ou num local específico da cavidade oral [22].

Uma emulsão consiste numa dispersão de dois líquidos imiscíveis ou parcialmente imiscíveis, estando um deles (fase descontínua) disperso no outro (fase contínua) na forma de gotículas. Um dos líquidos é uma fase aquosa e o outro é uma fase oleosa. Assim sendo, as emulsões podem ser óleo em água (O/A), no caso de a fase contínua ser aquosa e a fase descontínua ser oleosa, ou água em óleo (A/O), caso a fase contínua seja oleosa e a descontínua aquosa [23].

Este tipo de formulações é formado recorrendo a agitação, no entanto, quando esta é cessada, ocorrem fenómenos de *creaming*, floculação, coalescência, amadurecimento de *Ostwald*, inversão de fases e/ou separação de fases, que consistem em processos através dos quais as fases

voltam ao seu estado inicial. Para que esta situação não aconteça, é necessária a adição de agentes emulsionantes à emulsão. Estes agentes têm como função manter o estado disperso, ou seja, as fases misturadas, por um longo período de tempo após a paragem da agitação [23]. Os agentes emulsivos atuam baixando a tensão interfacial entre a água e o óleo, ou seja, diminuem a energia necessária para dispersar um líquido noutro. Estes compostos criam um filme adsorvido à superfície das duas fases que retarda o fenómeno de coalescência [24].

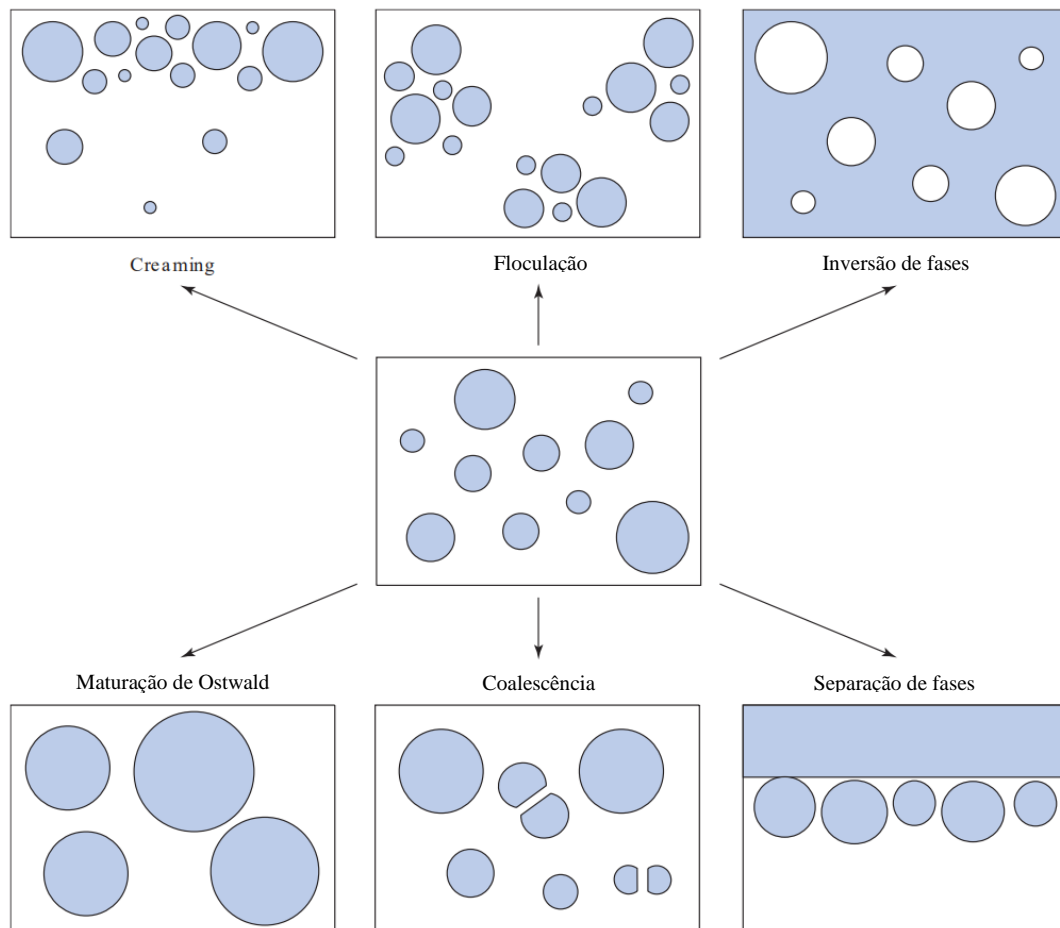


Figura 4 - Processos de destruturação das emulsões. Adaptado de [23].

A utilização de um conservante é essencial para garantir que não ocorre contaminação uma vez que, além de ser um perigo por si só, as propriedades físico-químicas da formulação podem ser alteradas pelos microrganismos [23]. Além de conservantes, podem ser adicionados às formulações *boosters* de conservantes, que irão melhorar a ação do conservante.

2. Objetivo do estudo

O principal objetivo da presente dissertação e da investigação é a avaliação da atividade anti-fúngica de óleos essenciais e águas minerais naturais para a elaboração de uma formulação em spray, de aplicação oral, para utilização no tratamento da candidose oral. Para isso foram determinadas as concentrações mínimas inibitórias (CMI) de três óleos essenciais diferentes (óleo essencial de *Origanum vulgare*, óleo essencial de *Thymus zygis* e óleo essencial de *Thymus mastichina*) e de uma água mineral natural, água mineral natural de S. Pedro do Sul, através do método de microdiluição em placas. Foram também efetuados ensaios cruzados com cada óleo e com a água mineral natural de forma a avaliar a atividade em conjunto.

3. Materiais e métodos

3.1. Determinação da atividade antifúngica

3.1.1. Reagentes

- SDA (VWR Chemicals, Estados Unidos da América)
- RPMI-1640 (Sigma-Aldrich®, Estados Unidos da América)
- Tampão MOPS (Fisher bioreagents™, China)
- Água Milli-Q® (Milli-Q®, Alemanha)
- Solução de NaCl a 0,85% (NaCl – Thermo Scientific, Massachusetts, Estados Unidos da América)
- DMSO (Sigma-Aldrich®, Estados Unidos da América)
- Óleo essencial de *Origanum vulgare* (F. J. Campos, Portugal)
- Óleo essencial de *Thymus zygis* (Biover, Bélgica)
- Óleo essencial de *Thymus mastichina* (Centro de Biotecnologia de Plantas, Castelo Branco, Portugal)
- Água mineral natural de S. Pedro do Sul (Termalitur – Termas de S. Pedro do Sul EM, SA, Portugal)

3.1.2. Material de laboratório

- Placas de *Petri*
- Ansa Estéreis
- Tubos de ensaio de vidro
- *Eppendorfs* de 2mL
- Tubos *Falcon* de Plástico de 10mL
- Tubos *Falcon* de Plástico de 50 mL
- Suporte para *Eppendorfs*
- Suporte para tubos *Falcon*
- Pontas para Micropipetas P20, P200, P1000
- Bico de *Bunsen*
- Fita de Autoclavagem

- Papel de Alumínio
- Algodão
- Microplacas

3.1.3. Equipamentos

- Estufa (BINDER®, Alemanha)
- Densitômetro (DEN-1 GRANT-BIO®, Inglaterra)
- Vórtex (Labnet international, Estados Unidos da América)
- Câmara de fluxo laminar (BIO AIR® aura 2000 MAC, Itália)
- Espectrofotômetro de microplacas (BIO-RAD xMark™, Estados Unidos da América)
- Balança de precisão (RADWAG®, Polónia)
- Sistema de água Milli-Q® (Milli-Q®, Alemanha)
- Aparelho de medição de pH (CRISON® GLP 21, Barcelona)

3.1.4. Estirpe

Foi utilizada a estirpe ATCC10231 de *C. albicans*. A estirpe encontra-se conservada a -80°C, em meio BHI suplementado com glicerol a 20% (v/v). Antes da realização de cada ensaio, fez-se a repicagem de *C. albicans* em meio SDA, incubando-se durante 24h.

3.1.5. Método de determinação da CMI

Para a realização deste estudo utilizou-se o método de referência da microdiluição em caldo do CLSI para determinar a CMI do óleo essencial de *Origanum vulgare*, óleo essencial de *Thymus zygis*, óleo essencial de *Thymus mastichina* e de água mineral natural de S. Pedro do Sul [25], [26]. A CMI é a concentração mais baixa de uma substância que inibe o crescimento dos microrganismos.

Começou-se por preparar o meio de cultura SDA para repicagem da *C. albicans*, segundo as instruções do fabricante. Posteriormente procedeu-se à preparação do meio líquido RPMI-1640 para utilização em microplacas, igualmente seguindo as instruções do fabricante. Para a preparação de 500 mL deste meio juntou-se 5,2 g de RPMI, 17,265 g de MOPS e água Milli-Q® necessária para perfazer os 500 mL. Acertou-se o pH a pH 7,0.

Inicialmente foi necessário proceder à esterilização da microplaca a utilizar na câmara de fluxo laminar com luz UV durante 15 minutos. Este procedimento foi realizado para todas as microplacas usadas ao longo desta investigação. Foi realizado um ensaio teste com DMSO utilizando o mesmo procedimento dos óleos e da água mineral natural, diferindo apenas na amostra a testar, que consistiu em 200 µL de DMSO + 800 µL de meio RPMI-1640, ficando o poço mais concentrado a 10,00% (v/v). Para cada um dos óleos começou-se com a concentração de 2,50% (v/v) e para a água mineral natural com a concentração de 50,00% (v/v). Assim sendo, para a obtenção da mistura inicial do óleo a uma concentração de 5,00% (v/v), num *ependorff* colocaram-se 1800 µL de meio RPMI-1640, 100 µL de DMSO e 100 µL do óleo essencial a ser

testado. Posteriormente, em 2 poços da linha A colocaram-se 200 µL da amostra preparada e em todos os poços seguintes das colunas escolhidas colocaram-se 100 µL de meio RPMI-1640 para assim ser possível a realização da diluição seriada 1:2 até aos poços F. Com esta diluição obtivemos no final como concentração mais alta de óleo essencial em teste 2,50% (v/v) (poços da linha A), depois 1,25% (v/v) e assim sucessivamente até ao valor de 0,08% (v/v). Por fim procedeu-se à preparação da suspensão de *C. albicans*: num tubo de ensaio estéril colocou-se uma quantidade suficiente de uma solução de NaCl a 0,85% e com uma ansa estéril retirou-se uma porção de *C. albicans* da placa anteriormente inoculada. Esta suspensão teve de ser calibrada no densitómetro até apresentar um valor de 0,5 MacFarland e foi ressuspensa no vórtex. A suspensão de trabalho foi obtida recorrendo a duas diluições: a primeira com uma diluição de 1:50, ou seja, 10 µL da suspensão anterior em 490 µL de meio RPMI-1640 e a segunda uma diluição de 1:20, ou seja, 100 µL desta última em 1900µL de meio RPMI-1640. Adicionaram-se então em todos os poços das duas colunas exceto nos da linha H 100 µL desta suspensão, sendo adicionado nos 2 poços da linha H apenas 100 µL de meio RPMI-1640. No caso da água mineral natural, aplicaram-se diretamente 100 µL da água nos dois poços A, sendo os restantes 100 µL referentes à suspensão de *C. albicans*, procedendo-se da forma supracitada. Colocou-se a microplaca identificada na estufa a 37°C e ao fim de 24h observou-se a CMI visual e leu-se as absorvâncias a 600 nm dos poços no espectrofotómetro de microplacas.

3.1.6. Método de determinação da CMI cruzada

Considerando os resultados obtidos da CMI para cada óleo essencial, procedeu-se à realização de ensaios que testavam a atividade de cada óleo quando utilizados em simultâneo com a água mineral natural, de forma a analisar um potencial sinergismo entre os dois compostos. Para a realização de cada ensaio utilizou-se uma microplaca completa sendo que ao longo da direção horizontal e da direção vertical diminuía, respetivamente, a concentração de óleo essencial e a concentração de água mineral natural em conjunto.

Primeiramente preparou-se uma quantidade suficiente de amostra do óleo a utilizar para que ficasse a 10,00% (v/v), juntando-se 100 µL do óleo, 100 µL de DMSO e 800 µL de meio RPMI-1640. Seguidamente prepararam-se *ependorfs* com a água mineral natural a diferentes concentrações. As concentrações preparadas foram as seguintes (v/v): 50,00%; 25,00%; 12,50%; 6,25%; 3,13% e 1,56%. Quando colocadas na placa, todas as concentrações sofreram uma diluição de 1:4 em relação à concentração inicial, sendo usada a água mineral natural pura para a concentração final de 25,00%.

Estando as amostras preparadas, começou-se por colocar 100 µL da amostra de óleo essencial a 10,00% em cada um dos poços A1, B1, C1, D1, E1, F1, G1 e H1. De seguida, e recorrendo à pipeta multicanal de 200 µL, colocou-se 50 µL de meio RPMI-1640 em todos os restantes poços, fazendo de seguida, com a mesma pipeta, a diluição de 1:2 ao longo das colunas da microplaca, até à coluna 11 (inclusive), descartando os 50 µL que no final ficam na ponta da pipeta. Seguidamente colocaram-se 50 µL de cada uma das soluções da água mineral natural anteriormente preparadas

nos seguintes poços: a água mineral natural a 100,00% (v/v) (sem qualquer diluição) em cada um dos poços da fila A, a que se encontrava a 50,00% (v/v) em cada um dos poços da fila B, a de 25,00% (v/v) em cada um dos poços da fila C, a de 12,50% (v/v) em cada um dos poços da fila D, a de 6,25% (v/v) em cada um dos poços da fila E, a de 3,13% (v/v) em cada um dos poços da fila F e a que se encontrava a 1,56% (v/v) em cada um dos poços da fila G. Por fim preparou-se a suspensão de *C. albicans*, procedendo-se da mesma forma dos ensaios em separado citados anteriormente. Considerando que foi necessário um maior volume desta suspensão, foi utilizado todo o volume resultante da primeira diluição (500 µL) para a obtenção de uma suspensão final de 10 mL (500 µL da primeira diluição + 9,5 mL de meio RPMI-1640). Desta suspensão foram adicionados 100 µL em todos os poços. No poço H12 colocaram-se 50 µL de meio RPMI-1640 para fazer os 200 µL de volume. Identificou-se a placa e colocou-se na estufa a 37°C. Passadas 24h observou-se a CMI visual e leram-se as absorvâncias a 600 nm no espectrofotómetro de microplacas.

3.2. Formulação

3.2.1. Matérias-primas

- Óleo essencial de *Origanum vulgare* (F. J. Campos, Portugal)
- Água mineral natural de S. Pedro do Sul (Termalistur – Termas de S. Pedro do Sul EM, SA, Portugal)
- PEG-7 Glyceryl cocoate (Escuder, Espanha)
- Aqua, Sodium Benzoate, Potassium Sorbate (Thor, Reino Unido)
- Pentylene Glycol (Escuder, Espanha)

3.2.2. Material de laboratório

- Pipetas de *Pasteur*
- Copos
- Boião de plástico

3.2.3. Equipamento

- Balança de precisão (ADAM® Highland™ HCB123, Reino Unido)
- Agitador (Heidolph® RZR 2041, Alemanha)
- Centrífuga (Hettich® MIKRO 200R, Alemanha)

3.2.4. Preparação da formulação

Tabela 1 - Ingredientes do protótipo da formulação.

	Ingrediente	Categoria	Concentração
Fase aquosa	Água mineral natural de S. Pedro do Sul	Solvente	94,48% (m/m)
	Aqua, Sodium Benzoate, Potassium Sorbate	Conservante	2,38% (m/m)
	Pentylene Glycol	<i>Booster</i> de conservante	2,02% (m/m)
Fase oleosa	Óleo essencial de <i>Origanum vulgare</i>	Ingrediente ativo	1,20% (m/m)
	PEG-7 Glyceryl cocoate	Agente tensioativo	2,08% (m/m)

Para o protótipo da formulação prepararam-se separadamente a fase aquosa e a fase oleosa. Para a fase aquosa, num copo e com a ajuda da balança, juntou-se a água mineral natural, o conservante e o *booster* de conservante. De seguida preparou-se a fase oleosa juntando num copo o óleo essencial ao agente tensioativo. Colocou-se a fase aquosa no agitador a cerca de 600 rpm e juntou-se a fase oleosa com o agitador em movimento. A preparação continuou a ser agitada até ficar uniforme.

3.3. Tratamento de resultados

Todos os dados necessários para a elaboração das tabelas e dos gráficos foram tratados em Excel (Microsoft Excel® Microsoft 365). A elaboração dos esquemas das placas foi realizada no Adobe Photoshop 2021.

Para a avaliação da relação entre os dois compostos testados em cada teste cruzado recorreu-se ao índice de FIC. Através deste índice é possível determinar o impacto na atividade de dois antibióticos quando usados em conjunto, relativamente ao seu uso em separado. Para realizar o cálculo do índice de FIC utilizou-se a seguinte fórmula [27]:

$$\frac{A}{MIC_A} + \frac{B}{MIC_B} = FIC_A + FIC_B = \text{índice de FIC},$$

Sendo, neste caso, A e B a CMI da água mineral natural e do óleo essencial, respetivamente, no teste cruzado e MIC_A e MIC_B a CMI da água mineral natural e do óleo essencial, respetivamente, no teste individual. Consoante o valor obtido, classifica-se a relação entre os compostos de acordo com a tabela 2.

Tabela 2 - Classificação da interação de acordo com o índice de FIC [27].

Classificação	Índice de FIC
Sinergismo	<0,50
Antagonismo	>4,00
Aditivo ou indiferença	0,50 – 4,00

4. Resultados e discussão

4.1. Concentração mínima inibitória individual

4.1.1. CMI visual

Para que os resultados das CMI sejam válidos, todos os controlos dos testes realizados nas microplacas têm de estar coerentes, ou seja, o controlo positivo tem de apresentar crescimento e o controlo negativo não pode apresentar crescimento, tendo de estar límpido. Após a confirmação dos controlos, procedeu-se à visualização da CMI, obtendo-se os seguintes resultados:

Tabela 3 - CMI visual para cada óleo essencial e água mineral natural.

Ensaio	CMI visual (% (v/v))
Óleo essencial de <i>Origanum vulgare</i>	0,31
Óleo essencial de <i>Thymus zygis</i>	0,63
Óleo essencial de <i>Thymus mastichina</i>	2,50
Água mineral natural de S. Pedro do Sul	-

Como se vê na tabela 3, o óleo essencial de *Origanum vulgare* apresentou uma CMI visual de 0,31% (v/v), o óleo essencial de *Thymus zygis* expressou uma CMI visual de 0,63% (v/v), e o óleo essencial de *Thymus mastichina* apresentou uma CMI visual de 2,50% (v/v). Não foi possível definir uma CMI para a água mineral natural uma vez que apresentou crescimento em todos os poços, embora no poço correspondente à concentração de 50,00% (v/v) o crescimento aparentou ser um pouco menor que nos restantes.

4.1.2. CMI espectrofotómetro

Todos os dados em bruto das absorvâncias lidas no espectrofotómetro de placas encontram-se no Anexo.

DMSO

Para avaliar a interferência do DMSO nos ensaios foi realizado um ensaio individual com esta substância.

Com o recurso ao espectrofotómetro mediram-se as absorvâncias de cada um dos poços para que se pudesse determinar o crescimento microbiano. Para fazer a análise dos ensaios calculou-se para cada um deles a média das absorvâncias para cada concentração e a percentagem de crescimento foi calculada em relação ao controlo positivo. Este procedimento foi realizado em todos os compostos testados.

Tabela 4 - Análise dos ensaios do DMSO.

Concentração de DMSO (% (v/v))	Ensaio 1		Ensaio 2	
	Média de absorvância	Crescimento microbiano (%)	Média de absorvância	Crescimento microbiano (%)
10,00	0,76	63,98	0,11	32,15
5,00	0,98	82,18	0,25	70,27
2,50	1,20	100,76	0,43	121,76
1,25	1,22	102,31	0,46	130,16
0,63	1,18	99,24	0,50	141,39
0,31	1,19	99,62	0,50	143,24
Controlo positivo	1,19	100,00	0,35	100,00

Feita a análise para cada ensaio procedeu-se à análise total dos dados de ambos os ensaios, calculando-se a média de ambas as percentagens de crescimento. Foi também calculado o desvio padrão dos dados.

Tabela 5 - Análise final dos ensaios do DMSO.

Concentração de DMSO (% (v/v))	Média do crescimento microbiano (%) de ambos os ensaios	Desvio Padrão
10,00	48,06	22,51
5,00	76,22	8,42
2,50	111,26	14,85
1,25	116,23	19,69
0,63	120,32	29,81
0,31	121,43	30,85

Tendo em conta as médias do crescimento microbiano obtidas foi construído um gráfico de barras para que a sua visualização fosse mais fácil.

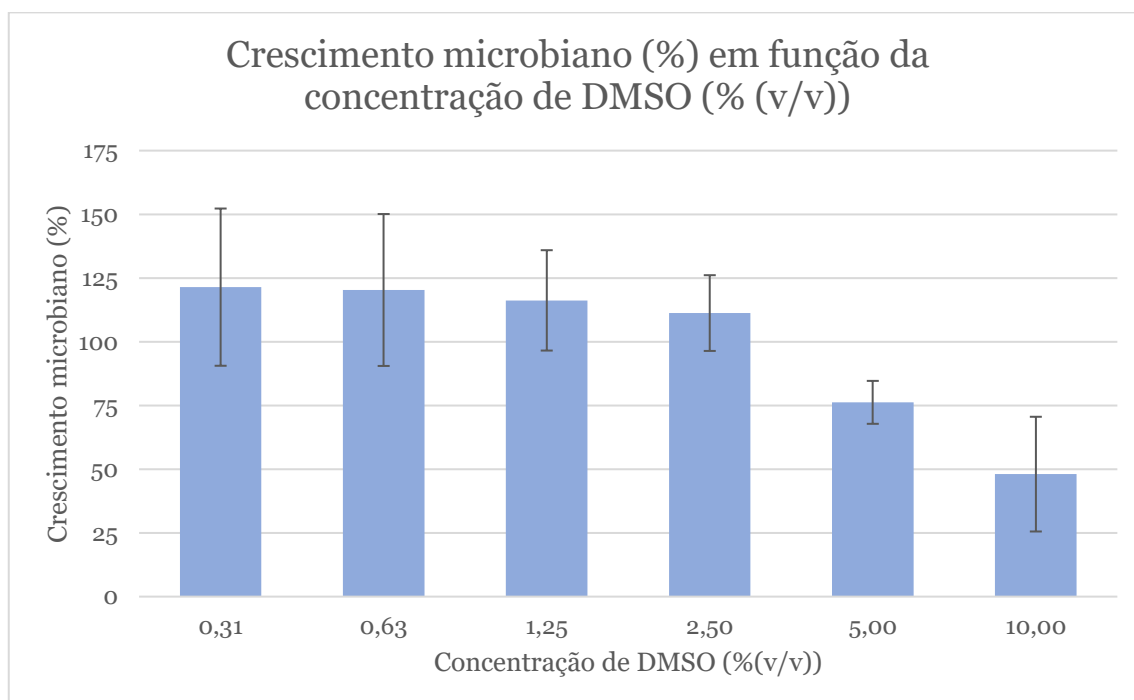


Figura 5 - Crescimento microbiano (%) em função da concentração de DMSO (% (v/v)).

Concluiu-se que o DMSO apresentava uma ligeira interferência no crescimento de *C. albicans*, sendo relevante ter em conta este facto nos ensaios seguintes.

Óleo essencial de *Origanum vulgare*

Tabela 6 - Análise dos ensaios do óleo essencial de *Origanum vulgare*.

Concentração de óleo (% (v/v))	Ensaio 1		Ensaio 2	
	Média de absorvância	Crescimento microbiano (%)	Média de absorvância	Crescimento microbiano (%)
2,50	0,14	18,68	0,10	23,00
1,25	0,10	17,22	0,10	21,65
0,63	0,11	18,34	0,10	21,42
0,31	0,14	23,39	0,11	25,70
0,16	0,37	62,64	0,32	71,03
0,08	0,51	87,75	0,39	86,75
Controlo positivo	0,58	100,00	0,44	100,00

Tabela 7 - Análise final dos ensaios do óleo essencial de *Origanum vulgare*.

Concentração de óleo (% (v/v))	Média do crescimento microbiano (%) de ambos os ensaios	Desvio Padrão
2,50	20,84	3,05
1,25	19,43	3,13
0,63	19,88	2,18
0,31	24,55	1,63
0,16	66,83	5,93
0,08	87,25	0,70

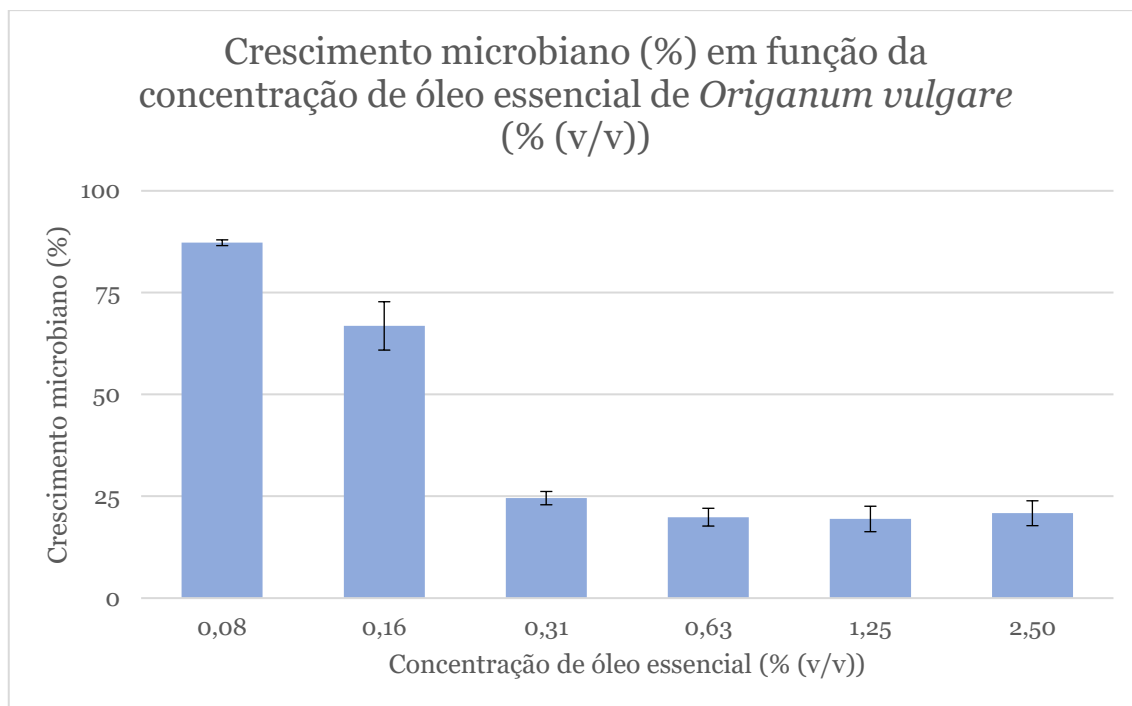


Figura 6 - Crescimento microbiano (%) em função da concentração de óleo essencial de *Origanum vulgare* (% (v/v)).

Com a observação do gráfico da figura 6, é possível deduzir que a CMI visual e a CMI₅₀ (concentração que inibe pelo menos 50% do crescimento celular) foi coincidente para o óleo essencial de *Origanum vulgare*: 0,31% (v/v). Estudos anteriores já descreveram a capacidade de inibição do crescimento de *C. albicans* associada a este óleo essencial. Elansary *et al.* mostrou a atividade do óleo essencial de *Origanum vulgare* para diferentes espécies de microrganismos, sendo um deles *C. albicans*. Nesse estudo, este óleo essencial apresentou um CMI de 0,26 mg/mL [28]. Tampieri *et al.* expôs o valor de 500 ppm como CMI após 48h de crescimento [29].

Óleo essencial de *Thymus zygis*

Tabela 8 - Análise dos ensaios do óleo essencial de *Thymus zygis*.

Concentração do óleo (% (v/v))	Ensaio 1		Ensaio 2	
	Média de absorvância	Crescimento microbiano (%)	Média de absorvância	Crescimento microbiano (%)
2,50	0,13	27,81	0,10	17,90
1,25	0,11	23,14	0,20	36,24
0,63	0,21	45,54	0,41	74,28
0,31	0,36	77,07	0,50	89,66
0,16	0,42	88,22	0,56	101,17
0,08	0,46	97,35	0,54	97,75
Controlo positivo	0,47	100,00	0,56	100,00

Tabela 9 - Análise final dos ensaios do óleo essencial de *Thymus zygis*.

Concentração do óleo (% (v/v))	Média do crescimento microbiano (%) de ambos os ensaios	Desvio Padrão
2,50	22,85	7,01
1,25	29,69	9,26
0,63	59,91	20,32
0,31	83,36	8,90
0,16	94,69	9,16
0,08	97,55	0,29

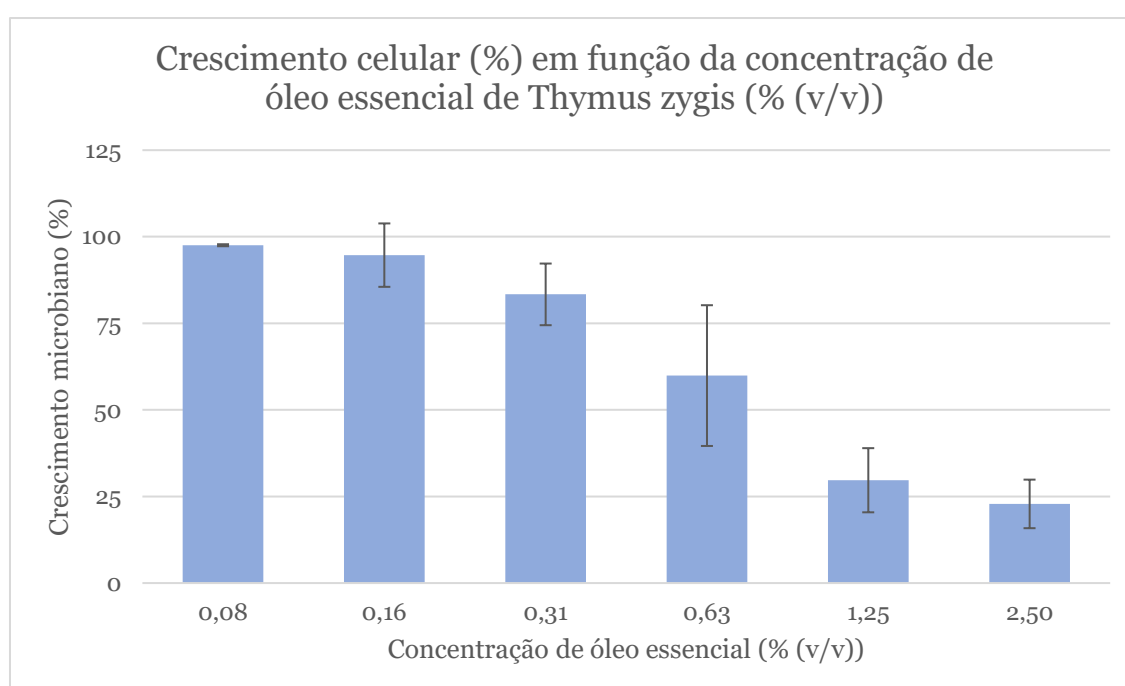


Figura 7 - Crescimento microbiano (%) em função da concentração de óleo essencial de *Thymus zygis* (% (v/v)).

O óleo essencial de *Thymus zygis* apresentou uma CMI₅₀ de 1,25% (v/v). Os resultados obtidos podem ser comparados aos de um outro estudo, no qual se utilizou a mesma estirpe de *C. albicans*. Nesse estudo, foi obtido como CMI o valor de 0,16-0,32 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (v/v) [14]. Cutillas *et al.* demonstrou a atividade anti-*Candida* do óleo essencial de *Thymus zygis* num estudo onde a CMI variava entre 1,3 e 2,5% $\mu\text{L}/\text{mL}$ [30].

Óleo essencial de *Thymus mastichina*

Tabela 10 - Análise dos ensaios do óleo essencial de *Thymus mastichina*.

Concentração do óleo (% (v/v))	Ensaio 1		Ensaio 2	
	Média de absorvância	Crescimento microbiano (%)	Média de absorvâncias	Crescimento microbiano (%)
2,50	0,10	18,24	0,10	24,01
1,25	0,14	24,26	0,10	24,13
0,63	0,27	48,25	0,17	38,98
0,31	0,44	78,53	0,29	64,50
0,16	0,47	84,37	0,38	88,86
0,08	0,52	92,90	0,35	80,63
Controlo positivo	0,56	100,00	0,43	100,00

Tabela 11 - Análise final dos ensaios do óleo essencial de *Thymus mastichina*.

Concentração do óleo (% (v/v))	Média do crescimento microbiano (%) de ambos os ensaios	Desvio Padrão
2,50	21,13	4,08
1,25	24,19	0,09
0,63	43,61	6,55
0,31	71,51	9,92
0,16	86,61	3,18
0,08	86,76	8,68

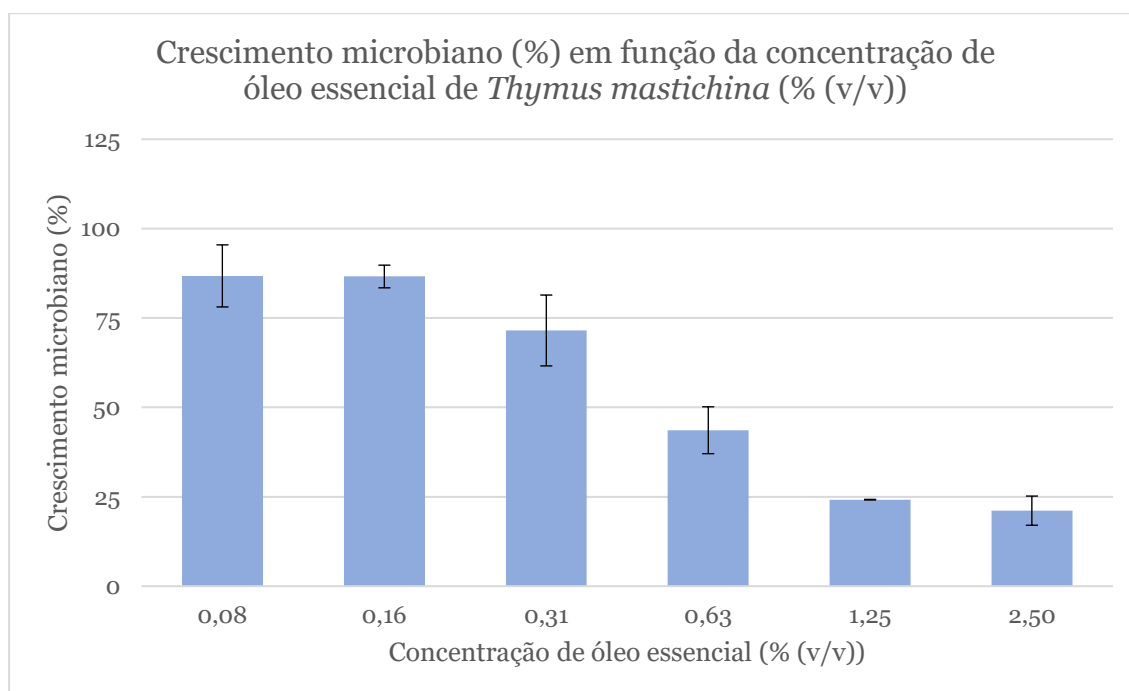


Figura 8 - Crescimento microbiano (%) em função da concentração de óleo essencial de *Thymus mastichina* (% (v/v)).

O óleo essencial de *Thymus mastichina* apresentou uma CMI₅₀ de 1,25% (v/v). Pina-Vaz *et al.* demonstrou a atividade deste óleo essencial, apresentando uma CMI de 2,5 µL/mL [14]. Cutillas *et al.* observou que a CMI para este óleo variava entre 2,3 a 4,7 µg/mL [31].

Água mineral natural de S. Pedro do Sul

O mesmo procedimento foi efetuado para a água mineral natural.

Tabela 12 - Análise dos ensaios da água mineral natural de S. Pedro do Sul.

Concentração da água mineral natural (% (v/v))	Ensaio 1		Ensaio 2	
	Média de absorvâncias	Crescimento microbiano (%)	Média de absorvâncias	Crescimento microbiano (%)
50,00	0,37	94,33	0,40	63,18
25,00	0,40	101,51	0,55	87,70
12,50	0,46	116,25	0,61	96,81
6,25	0,49	124,31	0,65	103,04
3,13	0,40	100,38	0,64	101,52
1,56	0,45	113,48	0,64	102,48
Controlo positivo	0,40	100,00	0,63	100,00

Tabela 13 - Análise final dos ensaios da água mineral natural de S. Pedro do Sul.

Concentração da água mineral natural (% (v/v))	Média do crescimento microbiano (% de ambos os ensaios)	Desvio Padrão
50,00	78,76	22,03
25,00	94,61	9,77
12,50	106,53	13,75
6,25	113,67	15,04
3,13	100,95	0,81
1,56	107,98	7,78

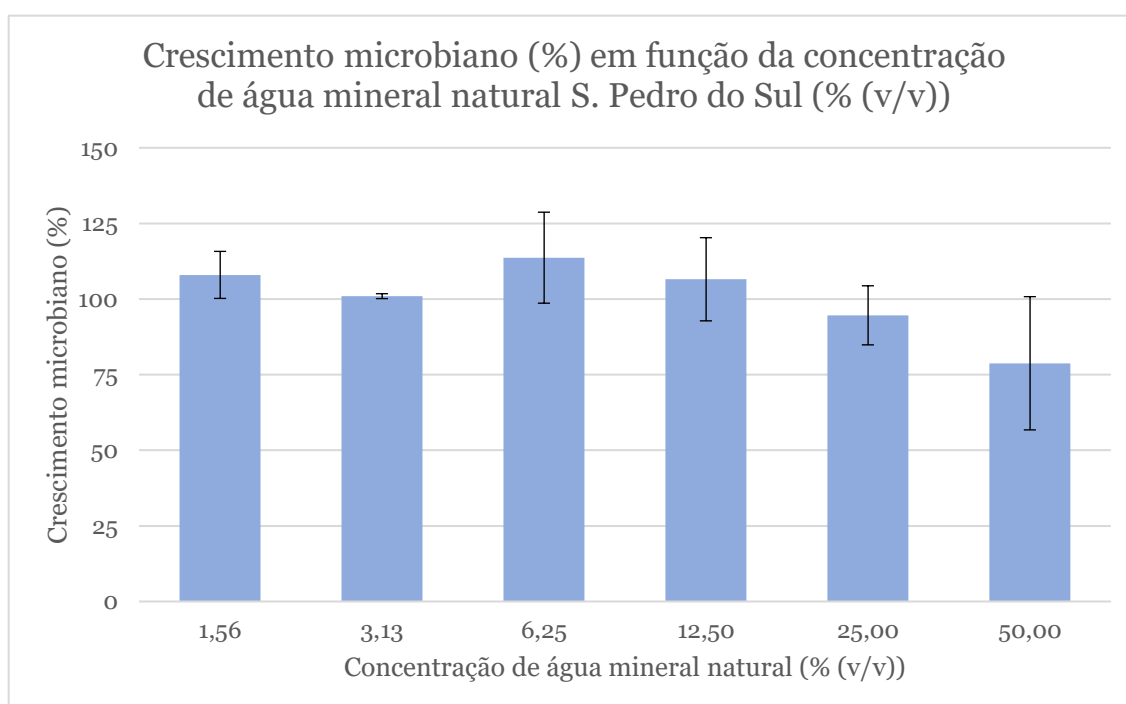


Figura 9 - Crescimento microbiano (%) em função da concentração de água mineral natural S. Pedro do Sul (% (v/v)).

A água mineral natural não apresentou CMI visual. Tal foi confirmado pelos valores de absorvância obtidos. Conclui-se assim que a água mineral natural não tem atividade relevante na inibição do crescimento de *C. albicans*.

4.2. Concentração mínima inibitória nos testes cruzados

Após a conclusão dos ensaios de cada um dos óleos e da água mineral natural procedeu-se à realização dos ensaios cruzados, onde se utilizou cada óleo essencial com a água mineral natural. Nos esquemas seguintes é possível ver onde se observou crescimento microbiano visível. Os círculos a sombreado representam os poços onde se observou crescimento, sendo que quanto mais escuro o sombreado, mais perceptível foi o crescimento. Os círculos não sombreados são aqueles que não apresentaram crescimento visível.

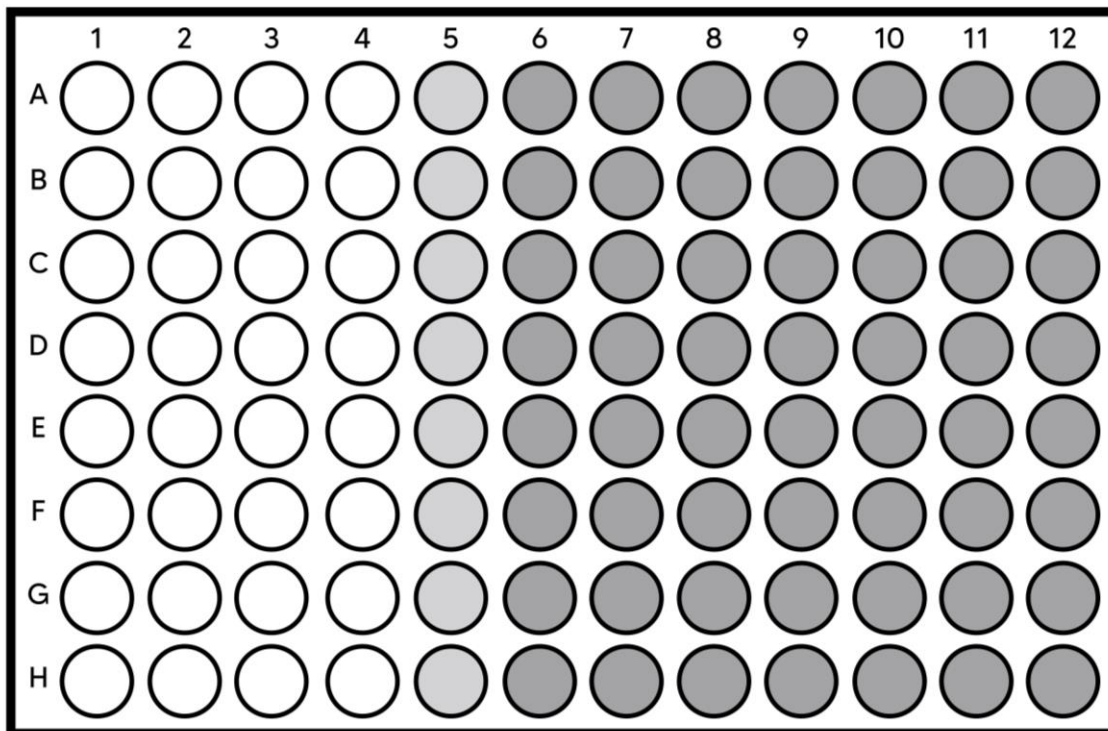


Figura 10 - Representação esquemática da placa do teste do óleo essencial de *Origanum vulgare* e água mineral natural S. Pedro do Sul.

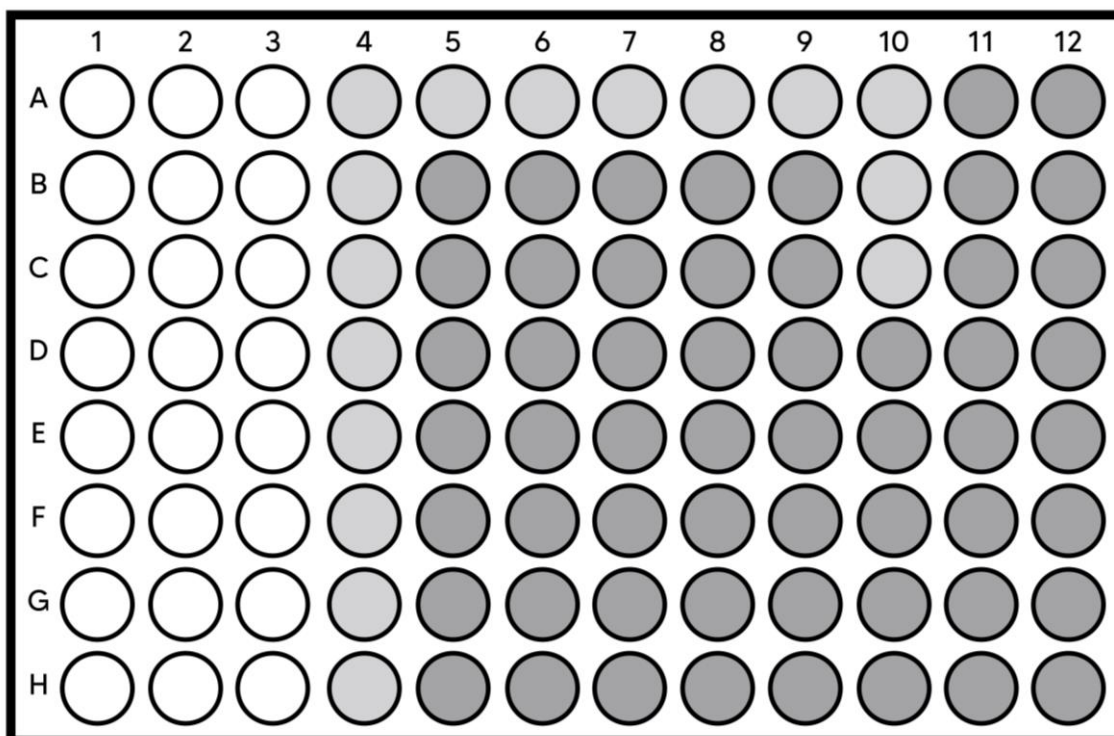


Figura 11 - Representação esquemática da placa do teste do óleo essencial de *Thymus zygis* e da água mineral natural de S. Pedro do Sul.

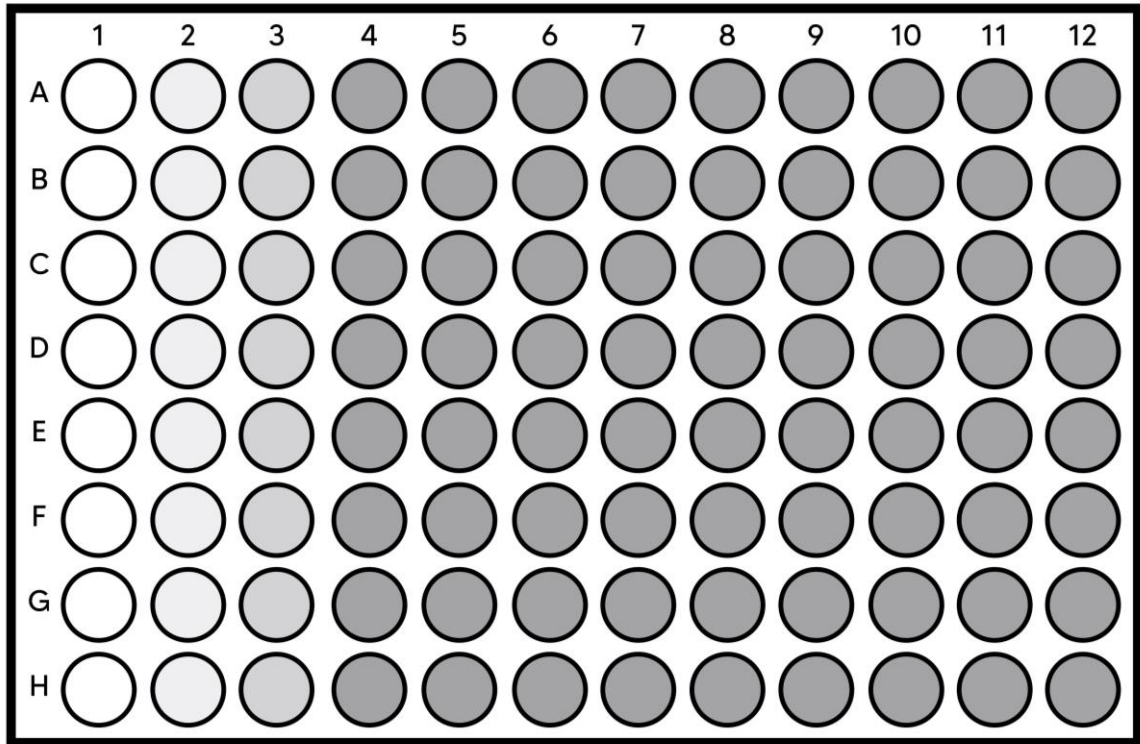


Figura 12 - Representação esquemática da placa do teste do óleo essencial de *Thymus mastichina* e da água mineral natural de S. Pedro do Sul.

Os valores de absorvância obtidos no espectrofotômetro encontram-se no anexo. Com esses valores foi calculado o crescimento microbiano, em percentagem, que se encontra indicado nas tabelas abaixo.

Tabela 14 - Crescimento celular (%) de acordo com as concentrações de óleo essencial de *Origanum vulgare* e água mineral natural de S. Pedro do Sul.

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
			Concentração óleo essencial (% (v/v))											Água mineral natural apenas
			2,50	1,25	0,63	0,31	0,16	0,08	0,04	0,02	0,01	0,00	0,00	
A	Concentração água mineral natural (%(v/v))	25,00	18,12	17,48	18,98	33,48	68,02	88,49	110,23	100,21	101,71	101,49	105,33	103,20
B		12,50	20,04	19,19	20,68	30,28	61,62	84,22	102,13	100,43	105,97	94,88	108,53	109,81
C		6,25	18,98	18,12	18,98	34,97	73,35	94,67	103,62	97,23	99,15	107,04	104,90	117,91
D		3,13	19,83	20,04	18,76	30,70	73,99	99,36	107,68	101,71	99,79	97,87	102,99	113,22
E		1,56	18,12	18,98	17,91	31,34	78,89	96,38	108,53	107,89	99,36	94,88	107,25	103,62
F		0,78	20,68	19,19	18,55	26,65	75,05	96,16	107,89	106,61	111,73	103,41	114,07	105,54
G		0,39	19,83	20,04	18,98	27,72	63,97	98,72	112,79	113,86	104,05	106,82	115,35	104,05
H	Óleo apenas	21,75	20,47	18,98	30,06	69,51	105,12	117,06	113,43	118,34	107,68	108,96	100,00	

Tabela 15 - Crescimento celular (%) de acordo com as concentrações de óleo essencial de *Thymus zygis* e água mineral natural de S. Pedro do Sul.

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
			Concentração óleo essencial (% (v/v))											Água mineral natural apenas
			2,50	1,25	0,63	0,31	0,16	0,08	0,04	0,02	0,01	0,00	0,00	
A	Concentração água mineral natural (%(v/v))	25,00	21,43	18,78	29,59	47,55	50,61	62,04	50,00	46,53	41,43	32,04	101,84	103,06
B		12,50	26,73	18,98	19,80	49,59	74,49	84,69	92,04	96,53	59,80	49,18	96,33	101,84
C		6,25	25,51	18,98	19,59	51,63	76,73	87,35	94,29	97,35	75,51	56,94	104,29	109,80
D		3,13	30,00	19,39	28,78	44,69	80,00	89,80	95,10	100,82	98,37	96,73	107,14	111,02
E		1,56	21,63	19,18	30,82	41,84	72,04	84,29	92,86	97,14	99,59	98,78	104,49	107,14
F		0,78	27,55	20,61	21,22	42,65	71,63	90,61	96,33	95,31	97,76	98,57	105,10	107,76
G		0,39	23,27	18,57	19,59	48,78	83,88	99,39	100,82	101,02	122,04	105,31	110,41	107,76
H	Óleo apenas	20,82	35,51	23,27	64,90	99,80	112,65	115,31	113,88	111,84	115,10	108,37	100,00	

Tabela 16 - Crescimento celular (%) de acordo com as concentrações de óleo essencial de *Thymus mastichina* e água mineral natural de S. Pedro do Sul.

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
			Concentração óleo essencial (% (v/v))											Água mineral natural apenas
			2,50	1,25	0,63	0,31	0,16	0,08	0,04	0,02	0,01	0,00	0,00	
A	Concentração água mineral natural (%(v/v))	25,00	19,07	21,89	66,67	77,61	82,75	88,23	70,65	78,11	79,27	95,19	98,51	99,00
B		12,50	26,37	22,22	58,71	73,63	84,91	82,42	82,92	87,56	87,23	88,23	99,50	108,46
C		6,25	18,08	21,06	61,19	76,29	88,72	84,58	93,70	82,26	91,54	93,86	100,33	94,20
D		3,13	16,58	20,56	56,05	75,29	80,93	85,90	88,72	79,44	86,73	94,69	102,65	91,54
E		1,56	25,37	21,39	58,71	81,26	88,06	90,71	92,87	80,60	91,04	92,54	101,82	95,36
F		0,78	20,07	23,05	63,68	79,27	85,74	85,24	95,36	85,74	93,03	99,50	94,03	95,36
G		0,39	19,24	20,90	59,70	77,28	80,43	79,27	97,01	85,57	92,21	92,70	95,02	94,36
H	Óleo apenas	15,26	29,02	72,64	84,91	93,70	13,60	88,06	86,40	93,53	96,85	89,22	100,00	

Uma limitação deste método foi o facto de a concentração de água mineral natural poder ser no máximo 25,00% (v/v), devido ao volume passível de colocar nos poços.

Possuindo todos os dados, foi realizado o cálculo do índice de FIC para cada um dos testes cruzados. Os resultados apresentam-se na tabela 17.

Tabela 17 - Índice de FIC para cada um dos ensaios cruzados.

Componentes testados	Índice de FIC
Óleo essencial de <i>Origanum vulgare</i> vs. Água mineral natural de S. Pedro do Sul	$\frac{25,00}{50,00} + \frac{0,31}{0,31} = 0,50 + 1,00 = 1,50$
Óleo essencial de <i>Thymus zygis</i> vs. Água mineral natural de S. Pedro do Sul	$\frac{25,00}{50,00} + \frac{0,63}{0,63} = 0,50 + 1,00 = 1,50$
Óleo essencial de <i>Thymus mastichina</i> vs. Água mineral natural de S. Pedro do Sul	$\frac{25,00}{50,00} + \frac{2,50}{2,50} = 0,50 + 1,00 = 1,50$

De acordo com os valores obtidos para o índice de FIC verificou-se que nenhum dos ensaios apresentou sinergismo nem antagonismo, todos foram classificados como aditivos ou indiferença, o que significa que a combinação dos dois compostos não provoca um aumento da atividade inibitória ou, aumenta ligeiramente [27].

4.3. Formulação

Para a realização da formulação foram tidas em conta as CMI dos óleos essenciais para que se pudesse utilizar aquele que possuísse uma maior atividade inibitória, uma vez que após os ensaios cruzados se verificou que todos possuíam o mesmo tipo de interação, “aditivos ou indiferença”. Desta forma foi utilizado o óleo essencial de *Origanum vulgare* que apresentou um CMI de 0,31% (v/v).

4.3.1. Caracterização da formulação

Na tabela 14 encontram-se as características organoléticas da formulação elaborada.

Tabela 18 - Características organoléticas do protótipo da formulação.

Características organoléticas	
Odor	Orégãos
Cor	Esbranquiçado
Aspetto	Líquido opaco
pH	7

Após a elaboração da formulação, a mesma foi submetida a uma centrifugação a 3000RPM durante 30 minutos, para avaliar a sua estabilidade física. O resultado encontra-se na figura 13. O *ependorf* da esquerda contém a formulação não centrifugada, enquanto o da direita contém a formulação centrifugada. É possível observar uma ligeira separação de fases no *ependorf* da direita. Não sendo o objetivo principal deste trabalho a formulação de produto final, consideramos este protótipo para os seguintes ensaios realizados. Uma vez que a separação foi ligeira, a mesma foi posteriormente resolvida com o aumento do agente tensioativo.



Figura 13 - Tubos *ependorf* com formulação utilizados para comprovar a separação de fases. À esquerda, tubo que ficou em repouso, à direita, tubo que foi centrifugado.

Efetivamente, é importante salientar que este protótipo inicial de formulação terá de ser adaptado posteriormente à utilização oral, uma vez que o agente tensioativo e respetivos conservante e *booster* de conservante não podem ser ingeridos. Apesar da formulação não ser necessariamente para ser deglutida, como se prevê a administração na cavidade oral, todas as matérias-primas terão de ser apropriadas a esta aplicação.

4.3.2. Atividade inibitória da formulação

A formulação apresentou uma CMI visual de 6,25% (v/v). Depois de avaliar visualmente o resultado da inibição de crescimento com a formulação obtida, leram-se as absorvâncias no espectrofotómetro de placas. Com os valores de absorvância obtidos calculou-se a percentagem de crescimento microbiano.

Devido à opacidade da formulação, os poços que continham maior concentração apresentaram valores de absorvância mais elevados, que não correspondem à presença de crescimento de *C. albicans*.

Tabela 19 - Análise dos ensaios da formulação.

Concentração da formulação (% (v/v))	Ensaio 1		Ensaio 2	
	Média de absorvância	Crescimento microbiano (%)	Média de absorvância	Crescimento microbiano (%)
50,00	0,59	104,54	0,89	181,53
25,00	0,26	46,35	0,41	83,57
12,50	0,18	31,14	0,17	34,49
6,25	0,14	24,91	0,12	23,78
3,13	0,16	28,29	0,16	33,16
1,56	0,28	50,62	0,36	72,65
Controlo positivo	0,56	100,00	0,49	100,00

Tabela 20 - Análise final dos ensaios da formulação.

Concentração da formulação (% (v/v))	Média do crescimento microbiano (%) de ambos os ensaios	Desvio Padrão
50,00	143,03	54,44
25,00	64,96	26,32
12,50	32,81	2,37
6,25	24,34	0,80
3,13	30,73	3,44
1,56	61,64	15,58

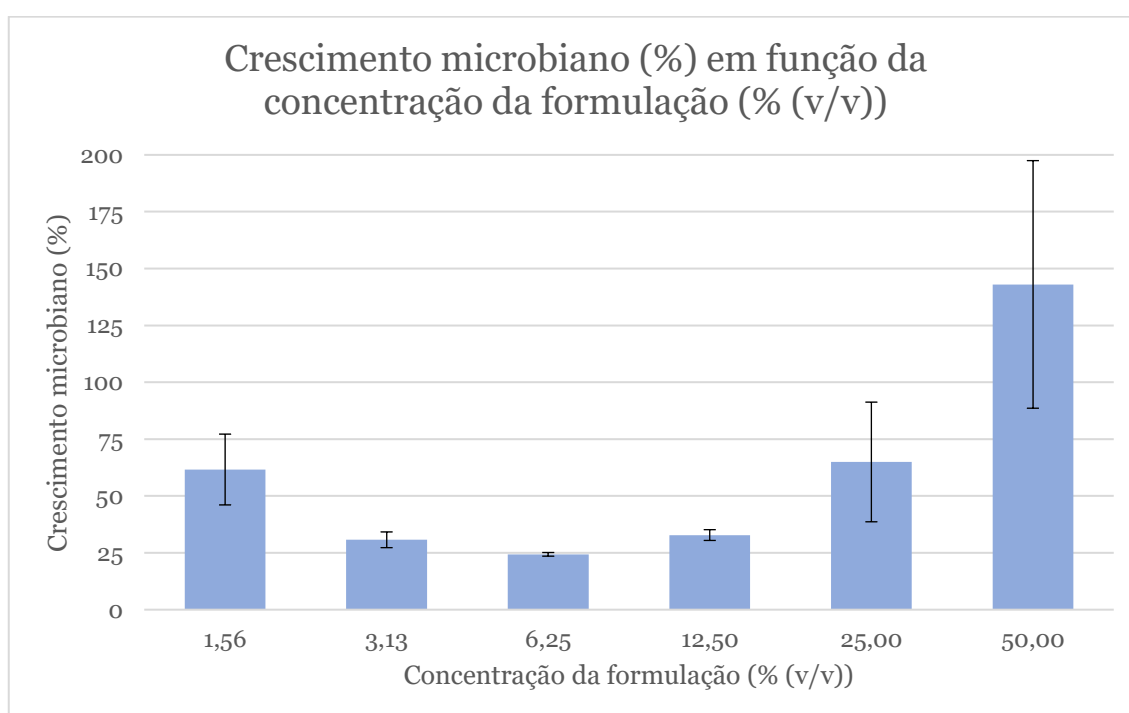


Figura 14 - Crescimento microbiano (%) em função da concentração da formulação (% (v/v)).

De facto, o gráfico de barras apresenta uma forma em “U” que seria expectável devido à opacidade da formulação.

5. Conclusão

A descoberta de novos compostos que possuam atividade antimicrobiana é de elevada importância para a elaboração de futuras formulações, nomeadamente compostos de origem natural como é o caso dos óleos essenciais e da água mineral natural.

O óleo essencial de *Origanum vulgare* apresentou uma maior capacidade de inibir o crescimento de *C. albicans* (CMI = 0,31% (v/v)), relativamente aos óleos essenciais de *Thymus zygis* e de *Thymus mastichina*, que, apesar de ser necessária uma maior concentração para que estes tenham efeito, também apresentaram atividade anti-*Candida* relevante. A água mineral natural de S. Pedro do Sul não mostrou atividade inibitória considerável. O cruzamento da água mineral natural com cada um dos óleos essenciais não mostrou diferenças significativas na capacidade inibitória. Uma limitação do método foi o facto de só poder ter sido utilizada uma concentração máxima de 25,00% (v/v) de água mineral natural.

O objetivo secundário deste estudo era a realização de uma formulação contendo um óleo essencial e água mineral natural, capaz de inibir o crescimento de *C. albicans*. Para que fosse conseguido, utilizou-se o óleo essencial que demonstrou possuir uma maior atividade inibitória, o óleo essencial de *Origanum vulgare*, juntamente com a água mineral natural testada. Como excipientes, foi adicionado um agente emulsivo, um conservante e um *booster* de conservante para que a formulação fosse viável. Obteve-se um líquido opaco, esbranquiçado, com cheiro a orégãos, que, após ser testado apresentou uma CMI de 6,25% (v/v).

Uma limitação do estudo foi a utilização de excipientes que não devem ser deglutidos, devido à sua toxicidade. Desta forma, para que a formulação possa efetivamente ser aplicada na cavidade oral, é um objetivo futuro a realização de uma formulação com os mesmos ingredientes ativos, mas recorrendo a diferentes excipientes.

Para que se possa avaliar a sua capacidade num modelo mais semelhante à realidade, seria importante testar a formulação em modelos de células infetadas com *C. albicans*, para posteriormente serem realizados ensaios em animais e ensaios clínicos.

6. Referências Bibliográficas

- [1] P. Murray, K. Rosenthal, e M. Pfaller, *Medical Microbiology*, 8.^a ed. 2016.
- [2] T. Vila, A. S. Sultan, D. Montelongo-Jauregui, e M. A. Jabra-Rizk, «Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity», *Journal of Fungi*, vol. 6, n. 1, p. 15, Jan. 2020, doi: 10.3390/jof6010015.
- [3] A. Singh, R. Verma, A. Murari, e A. Agrawal, «Oral candidiasis: An overview», *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, vol. 18, n. 4, p. 81, 2014, doi: 10.4103/0973-029X.141325.
- [4] «Candida infections of the mouth, throat, and esophagus | Fungal Diseases | CDC». Acedido: 6 de Julho de 2023. [Em linha]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/thrush/index.html>
- [5] T. M, B. M, e R. A, «Oral Candidiasis», *StatPearls*, Ago. 2019, Acedido: 10 de Julho de 2023. Disponível em: <http://europepmc.org/books/NBK545282>
- [6] C. Garcia-Cuesta, MG. Sarrion-Perez, e JV. Bagan, «Current treatment of oral candidiasis: A literature review», *J Clin Exp Dent*, vol. 6, n. 5, pp. e576–e582, 2014, doi: 10.4317/jced.51798.
- [7] INFARMED, «Resumo das Características do Medicamento, Mycostatin 100 000UI/mL suspensão oral». 2021.
- [8] INFARMED, «Resumo das Características do Medicamento, Diflucan 150 mg cápsulas». 2022.
- [9] INFARMED, «Resumo das Características do Medicamento, Sporanox 100 mg cápsulas». 2022.
- [10] INFARMED, «Resumo das Características do Medicamento, Vfend 200 mg comprimidos revestidos por película». 2023.
- [11] «ISO 9235:2021(en), Aromatic natural raw materials – Vocabulary». Acedido: 8 de Julho de 2023. Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/en/#iso:std:iso:9235:ed-3:v1:en>
- [12] J. L. Ríos, «Essential Oils: What They Are and How the Terms Are Used and Defined», *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*, pp. 3–10, Jan. 2016, doi: 10.1016/B978-0-12-416641-7.00001-8.
- [13] A. Lombrea *et al.*, «A Recent Insight Regarding the Phytochemistry and Bioactivity of *Origanum vulgare* L. Essential Oil», *Int J Mol Sci*, vol. 21, n. 24, p. 9653, Dez. 2020, doi: 10.3390/ijms21249653.

- [14] C. Pina-Vaz *et al.*, «Antifungal activity of Thymus oils and their major compounds», *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 18, n. 1, pp. 73–78, Jan. 2004, doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00886.x.
- [15] A. Coimbra, S. Ferreira, e A. P. Duarte, «Biological properties of Thymus zygis essential oil with emphasis on antimicrobial activity and food application», *Food Chem*, vol. 393, p. 133370, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.foodchem.2022.133370.
- [16] M. Rodrigues *et al.*, «Thymus mastichina: Composition and Biological Properties with a Focus on Antimicrobial Activity», *Pharmaceuticals*, vol. 13, n. 12, p. 479, Dez. 2020, doi: 10.3390/ph13120479.
- [17] S. Cacciapuoti *et al.*, «The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature», *J Clin Med*, vol. 9, n. 9, p. 3047, Set. 2020, doi: 10.3390/jcm9093047.
- [18] *Manual das Boas Práticas dos Estabelecimentos Termais*. 2009.
- [19] M. O. Ferreira, P. C. Costa, e M. F. Bahia, «Effect of São Pedro do Sul thermal water on skin irritation», *Int J Cosmet Sci*, vol. 32, n. 3, pp. 205–210, Jun. 2010, doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00527.x.
- [20] «Ficha de Informação Técnica - Água Mineral de S. Pedro do Sul». 2022.
- [21] «Água mineral natural – Termas de S. Pedro do Sul». Acedido: 6 de Julho de 2023. Disponível em: <https://termas-spsul.com/termas-s-pedro-do-sul/agua-mineral-natural/>
- [22] INFARMED, *Farmacopeia Portuguesa IX*, 9.^a ed. 2008.
- [23] *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*, 4.^a ed. 2013.
- [24] *Tecnologia Farmacêutica*, 8.^a ed., vol. 1. 2011.
- [25] A. Palmeira-de-Oliveira *et al.*, «The anti-Candida activity of Thymbra capitata essential oil: Effect upon pre-formed biofilm», *J Ethnopharmacol*, vol. 140, n. 2, pp. 379–383, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.jep.2012.01.029.
- [26] CLSI, «M27: Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts». 2017.
- [27] «Antimicrobial Synergy Study – Checkerboard Testing - Emery Pharma». Acedido: 13 de Julho de 2023. Disponível em: <https://emerypharma.com/solutions/cell-microbiology-services/antimicrobial-synergy-study-checkerboard-testing/>

- [28] H. O. Elansary, S. A. M. Abdelgaleil, E. A. Mahmoud, K. Yessoufou, K. Elhindi, e S. El-Hendawy, «Effective antioxidant, antimicrobial and anticancer activities of essential oils of horticultural aromatic crops in northern Egypt», *BMC Complement Altern Med*, vol. 18, n. 1, p. 214, Dez. 2018, doi: 10.1186/s12906-018-2262-1.
- [29] M. P. Tampieri *et al.*, «The inhibition of *Candida albicans* by selected essential oils and their major components», *Mycopathologia*, vol. 159, n. 3, pp. 339–345, Abr. 2005, doi: 10.1007/s11046-003-4790-5.
- [30] A.-B. Cutillas, A. Carrasco, R. Martinez-Gutierrez, V. Tomas, e J. Tudela, «Thyme essential oils from Spain: Aromatic profile ascertained by GC–MS, and their antioxidant, anti-lipoxygenase and antimicrobial activities», *J Food Drug Anal*, vol. 26, n. 2, pp. 529–544, Abr. 2018, doi: 10.1016/j.jfda.2017.05.004.
- [31] A.-B. Cutillas, A. Carrasco, R. Martinez-Gutierrez, V. Tomas, e J. Tudela, «Thymus mastichina L. essential oils from Murcia (Spain): Composition and antioxidant, antienzymatic and antimicrobial bioactivities», *PLoS One*, vol. 13, n. 1, p. e0190790, Jan. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0190790.

7. Anexos

Anexo 1 - Valores de absorvância obtidos para os ensaios do DMSO.

Concentração de DMSO (% (v/v))	Ensaio 1		Ensaio 2	
	1	2	1	2
10,00	0,69	0,84	0,13	0,10
5,00	0,99	0,96	0,25	0,25
2,50	1,20	1,19	0,46	0,40
1,25	1,19	1,25	0,45	0,46
0,63	1,11	1,25	0,51	0,48
0,31	1,20	1,18	0,51	0,50
Controlo positivo	1,18	1,20	0,30	0,41
Controlo negativo	0,42	0,48	0,09	0,09

Anexo 2 – Valores de absorvância obtidos para os ensaios do óleo essencial de *Origanum vulgare*.

Concentração de óleo (% (v/v))	Ensaio 1		Ensaio 2	
	1	2	1	2
2,50	0,11	0,11	0,11	0,10
1,25	0,10	0,10	0,10	0,10
0,63	0,11	0,10	0,09	0,10
0,31	0,12	0,15	0,12	0,11
0,16	0,34	0,39	0,33	0,30
0,08	0,50	0,52	0,47	0,44
Controlo positivo	0,56	0,61	0,42	0,47
Controlo negativo	0,10	0,12	0,09	0,09

Anexo 3 – Valores de absorvância obtidos para os ensaios do óleo essencial de *Thymus zygis*.

Concentração do óleo (% (v/v))	Ensaio 1		Ensaio 2	
	1	2	1	2
2,50	0,16	0,11	0,10	0,10
1,25	0,11	0,11	0,20	0,20
0,63	0,23	0,20	0,41	0,42
0,31	0,36	0,37	0,48	0,52
0,16	0,42	0,41	0,55	0,58
0,08	0,43	0,49	0,53	0,55
Controlo positivo	0,46	0,48	0,56	0,55
Controlo negativo	0,10	0,11	0,10	0,10

Anexo 4 – Valores de absorvância obtidos para os ensaios do óleo essencial de *Thymus mastichina*.

Concentração do óleo (% (v/v))	Ensaio 1		Ensaio 2	
	1	2	1	2
2,50	0,10	0,10	0,09	0,11
1,25	0,13	0,14	0,11	0,10
0,63	0,26	0,28	0,19	0,15
0,31	0,42	0,45	0,30	0,26
0,16	0,45	0,49	0,39	0,37
0,08	0,51	0,53	0,34	0,36
Controlo positivo	0,56	0,56	0,40	0,46
Controlo negativo	0,14	0,12	0,14	0,13

Anexo 5 – Valores de absorvância obtidos para os ensaios da água mineral natural de S. Pedro do Sul.

Concentração da água mineral natural (%(v/v))	Ensaio 1		Ensaio 2	
	1	2	1	2
50,00	0,38	0,37	0,40	0,39
25,00	0,38	0,43	0,52	0,58
12,50	0,48	0,45	0,60	0,61
6,25	0,47	0,52	0,60	0,69
3,13	0,40	0,40	0,60	0,67
1,56	0,45	0,45	0,61	0,68
Controlo positivo	0,41	0,39	0,61	0,65
Controlo negativo	0,09	0,09	0,089	0,09

Anexo 6 – Valores das absorvâncias do ensaio cruzado do óleo essencial de *Origanum vulgare* e da água mineral natural de S. Pedro do Sul.

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
			Concentração óleo essencial (% (v/v))											Água mineral natural apenas
			2,50	1,25	0,63	0,31	0,16	0,08	0,04	0,02	0,01	0,00	0,00	
A	Concentração água mineral natural (%(v/v))	25,00	0,09	0,08	0,10	0,16	0,32	0,42	0,52	0,47	0,48	0,48	0,49	0,48
B		12,50	0,09	0,09	0,10	0,14	0,29	0,40	0,48	0,47	0,50	0,45	0,51	0,52
C		6,25	0,09	0,09	0,09	0,16	0,34	0,44	0,49	0,46	0,47	0,50	0,49	0,55
D		3,13	0,09	0,09	0,09	0,14	0,35	0,47	0,51	0,48	0,47	0,46	0,48	0,53
E		1,56	0,09	0,09	0,08	0,15	0,37	0,45	0,51	0,51	0,47	0,45	0,50	0,49
F		0,78	0,10	0,09	0,09	0,13	0,35	0,45	0,51	0,50	0,52	0,49	0,54	0,50
G		0,39	0,09	0,09	0,09	0,13	0,30	0,46	0,53	0,53	0,49	0,50	0,54	0,49
H	Óleo apenas		0,10	0,10	0,09	0,14	0,33	0,49	0,55	0,53	0,56	0,51	0,51	0,47

Anexo 7 – Valores das absorvâncias do ensaio cruzado do óleo essencial de *Thymus zygis* e da água mineral natural de S. Pedro do Sul.

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
			Concentração óleo essencial (% (v/v))											Água mineral natural apenas
			2,50	1,25	0,63	0,31	0,16	0,08	0,04	0,02	0,01	0,00	0,00	
A	Concentração água mineral natural (%(v/v))	25,00	0,11	0,09	0,15	0,23	0,25	0,30	0,25	0,23	0,20	0,16	0,50	0,51
B		12,50	0,13	0,09	0,10	0,24	0,37	0,42	0,45	0,47	0,29	0,24	0,47	0,50
C		6,25	0,13	0,09	0,10	0,25	0,38	0,43	0,46	0,48	0,37	0,28	0,51	0,54
D		3,13	0,15	0,10	0,14	0,22	0,39	0,44	0,47	0,49	0,48	0,47	0,53	0,54
E		1,56	0,11	0,09	0,15	0,21	0,35	0,41	0,46	0,48	0,49	0,48	0,51	0,53
F		0,78	0,14	0,10	0,10	0,21	0,35	0,44	0,47	0,47	0,48	0,48	0,52	0,53
G		0,39	0,11	0,09	0,10	0,24	0,41	0,49	0,49	0,50	0,60	0,52	0,54	0,53
H	Óleo apenas		0,10	0,17	0,11	0,32	0,49	0,55	0,57	0,56	0,55	0,56	0,53	0,49

Anexo 8 – Valores das absorvâncias do ensaio cruzado do óleo essencial de *Thymus mastichina* e da água mineral natural de S. Pedro do Sul.

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
			Concentração óleo essencial (% (v/v))											Água mineral natural apenas
			2,50	1,25	0,63	0,31	0,16	0,08	0,04	0,02	0,01	0,00	0,00	
A	Concentração água mineral natural (%(v/v))	25,00	0,12	0,13	0,40	0,47	0,50	0,53	0,43	0,47	0,48	0,57	0,59	0,60
B		12,50	0,16	0,13	0,35	0,44	0,51	0,50	0,50	0,53	0,53	0,53	0,60	0,65
C		6,25	0,11	0,13	0,37	0,46	0,54	0,51	0,57	0,50	0,55	0,57	0,61	0,57
D		3,13	0,10	0,12	0,34	0,45	0,49	0,52	0,54	0,48	0,52	0,57	0,62	0,55
E		1,56	0,15	0,13	0,35	0,49	0,53	0,55	0,56	0,49	0,55	0,56	0,61	0,58
F		0,78	0,12	0,14	0,38	0,48	0,52	0,51	0,58	0,52	0,56	0,60	0,57	0,58
G		0,39	0,12	0,13	0,36	0,47	0,49	0,48	0,59	0,52	0,56	0,56	0,57	0,57
H	Óleo apenas		0,09	0,18	0,44	0,51	0,57	0,08	0,53	0,52	0,56	0,58	0,54	0,60

Anexo 9 - Valores de absorvância obtidos para os ensaios da formulação.


Concentração da formulação (% (v/v))	Ensaio 1		Ensaio 2	
	1	2	1	2
50,00	0,63	0,55	0,81	0,97
25,00	0,26	0,26	0,44	0,38
12,50	0,16	0,19	0,14	0,20
6,25	0,13	0,15	0,12	0,122
3,13	0,19	0,13	0,17	0,16
1,56	0,24	0,33	0,35	0,36
Controlo positivo	0,57	0,55	0,49	0,50
Controlo negativo	0,10	0,09	0,09	0,09

Anexo 10 – Certificado da divulgação de resultados no XVIII International CICS-UBI Symposium.



CERTIFICATE

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



The Organizing Committee

Capítulo II – Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A Farmácia é um pilar essencial no que respeita ao contacto do utente com o sistema de saúde, visto que o farmacêutico é muitas vezes o primeiro profissional de saúde a que o utente recorre. Assim sendo, é o profissional com quem se cria uma maior ligação, pois é aquele que a população normalmente tem um acesso mais facilitado e mais regular.

Sendo o profissional do medicamento, cabe ao farmacêutico promover o seu uso correto através de um aconselhamento completo. Além de todas as funções relacionadas com o medicamento, o farmacêutico encontra-se numa posição de elevada relevância para promover um estilo de vida saudável, oferecendo serviços de medição de parâmetros bioquímicos e referenciando ao médico sempre que necessário.

Este estágio teve como objetivo a integração dos conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), assim como obtenção de capacidades de interação com o utente, para posterior aplicação no exercício da profissão farmacêutica.

Neste relatório será descrito o meu percurso durante o estágio curricular, atividades realizadas e conhecimentos adquiridos na Farmácia Barbosa, localizada em Vila Nova de Anha, orientada pelo Dr. Luís Lima e por toda a restante equipa. O estágio decorreu desde o dia 6 de fevereiro até ao dia 24 de junho de 2023.

2. Organização da farmácia

2.1. Localização e horário de funcionamento

A FB localiza-se no Largo António Roleira Marinho, nº5, na freguesia de Vila Nova de Anha, que pertence ao concelho de Viana do Castelo. Encontra-se introduzida num dos principais largos da vila, ao lado da Junta de Freguesia e perto do Centro de Dia e do Lar de Idosos.

Tendo em conta a sua localização, a maioria dos utentes que frequentam a farmácia são idosos em busca da sua medicação habitual, no entanto, pessoas de outras faixas etárias também lá se dirigem, quer para o levantamento de medicamentos, quer para algum tipo de aconselhamento de produtos de venda livre. Como se localiza muito perto do Caminho Português da Costa para Santiago de Compostela, alguns peregrinos também visitam a farmácia essencialmente à procura de produtos de cuidados pessoais.

Tem o seguinte horário de funcionamento: das 8h45 até às 13h e das 14h até às 20h de segunda a sexta-feira e das 8h45 até às 13h aos sábados, cumprindo-se assim o limite mínimo de 44h semanais como disposto no artigo 2º da Portaria n.º 277/2012, de setembro de 2012 [1].

2.2. Espaço físico

As instalações da FB encontram-se de acordo com a Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos das Boas Práticas de Farmácia Comunitária (BPF) da Ordem dos Farmacêuticos (OF) [2].

2.2.1. Espaço físico exterior

A FB pode ser identificada pela cruz verde com a palavra “farmácia” afixada na parede onde se encontra a porta de entrada principal. Além disso possui uma placa com o nome do diretor técnico, o horário de funcionamento e contactos (incluindo um contacto de emergência).

O acesso ao interior da farmácia é possível a qualquer pessoa, mesmo que se trate de uma pessoa com mobilidade reduzida, de um idoso ou de uma criança num carrinho, uma vez que se encontra colocada uma rampa de metal à entrada do edifício.

2.2.2. Espaço físico interior

De acordo com o artigo 29º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, a farmácia deve conter instalações apropriadas para garantir a preparação, a segurança e a conservação dos medicamentos e a acessibilidade, a privacidade e a comodidade dos utentes e do pessoal técnico [3]. Essas instalações devem estar de acordo com a Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho [4].

A FB trata-se de uma farmácia relativamente pequena, mas bastante funcional, possuindo um espaço de atendimento constituído por três balcões, cada um com um computador, um leitor de códigos de barras e uma impressora, podendo ser atendidas três pessoas ao mesmo tempo. A zona

de espera é constituída por vários lineares com produtos de venda livre: produtos de dermocosmética, saúde oral e puericultura. Consoante a época do ano, a zona mais próxima da entrada é reorganizada, dando mais visibilidade aos produtos com potencial para serem mais procurados, como é o caso dos protetores solares nas estações primavera e verão. A parte de trás dos balcões possui gavetas que contêm material de penso, produtos de ortopedia, amostras e também as reservas. Atrás dos balcões encontram-se lineares com Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), produtos de venda livre e suplementos alimentares. O módulo de gavetas que contêm os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) também se encontra nesta zona.

Além da área de atendimento, a farmácia possui um gabinete de atendimento personalizado, onde são realizados os serviços que a farmácia dispõe aos utentes. Essa área tem uma porta de acesso ao exterior. A farmácia possui também um escritório para o Diretor Técnico. Existe também um WC para o pessoal técnico.

A FB possui um laboratório com os materiais necessários para a preparação de medicamentos manipulados, embora esse tipo de medicamentos não seja preparado na farmácia.

2.3. Recursos humanos

A FB possui uma equipa dinâmica constituída pelo Diretor Técnico, que é também o proprietário, duas farmacêuticas substitutas e uma técnica auxiliar de farmácia. Assim sendo, no que se refere a recursos humanos, a farmácia encontra-se de acordo com o artigo 23º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de agosto, onde é mencionado que as farmácias devem dispor no mínimo um diretor técnico e um farmacêutico e que a equipa deve ser maioritariamente constituída por farmacêuticos [3], [5].

2.4. Recursos informáticos

A FB utiliza como sistemas informáticos o Sifarma, para o módulo de atendimento, e o Sifarma 2000, para as restantes tarefas, dado que o Sifarma mais recente ainda não está completamente desenvolvido e possui algumas falhas. Ambos os softwares foram desenvolvidos pela Glintt® - Global Intelligent Technologies.

Estes softwares são capazes de fornecer muita informação relevante acerca de cada medicamento, desde posologias, a efeitos adversos, interações medicamentosas, entre outras.

No que se refere ao utente, uma mais valia é a possibilidade de criação de ficha do utente que, após a introdução dos seus dados, das próximas vezes que se dirija à farmácia apenas é necessário perguntar o seu nome para aceder à sua ficha, já que todas as informações se encontrarão nela, nomeadamente o NIF para quem o deseje. No caso de farmácias com um público que é maioritariamente habitual, esta funcionalidade é uma vantagem, pois permite ter um histórico de consumos que possibilita ao farmacêutico estar a par da situação do utente. O acesso a esse

histórico evita também que o utente com medicação crónica mude constantemente o laboratório do medicamento, que é uma situação que em muitos casos gera confusão e duplicação da medicação.

3. Informação e documentação científica

Para que todos os profissionais de saúde pertencentes à FB se mantenham devidamente instruídos e com conhecimento atualizado, a farmácia possui a Farmacopeia Portuguesa (FP) e o Formulário Galénico Português (FGP) em formato papel no gabinete do DT, estando em conformidade com artigo 37º do Decreto-lei n.º 307/2007 de 31 de agosto [3].

Além das supracitadas, a FB tem acesso a outras fontes de informação, como o Resumo das Características do Medicamento (RCM) que é acessível através do portal INFOMED pertencente ao INFARMED, o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME) da Associação Nacional de Farmácias (ANF) e o Centro de Informação do Medicamento (CIM) da OF.

De todas as mencionadas, a mais consultada por mim durante o estágio foi o portal INFOMED, porque, tratando-se de uma ferramenta de fácil acesso, conseguia rapidamente consultar o RCM dos medicamentos obtendo informação acerca dos parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos e dos excipientes.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

O Decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de agosto estabelece o regime jurídico do medicamento, assim como a definição de medicamento que 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].

Os medicamentos podem ser classificados segundo diferentes categorias. As classificações mais utilizadas em farmácia comunitária são a classificação farmacoterapêutica, a classificação pela forma farmacêutica e a classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC).

A classificação farmacoterapêutica consiste na divisão das substâncias ativas de acordo com o local onde atuam. O Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março apresenta os 20 grupos diferentes desta classificação e a sua correspondência com a classificação ATC, explicada adiante [7].

A classificação pela forma farmacêutica, agrupa os medicamentos de acordo com a sua forma final, ou seja, a forma na qual se vão encontrar aquando da administração.

A classificação ATC divide as substâncias ativas segundo o local onde atuam, tendo em conta as suas propriedades terapêuticas, químicas e farmacológicas [8]. A classificação é feita em grupos de cinco níveis diferentes sendo que o primeiro nível se refere ao grupo anatómico. O segundo nível diz respeito ao grupo terapêutico, o terceiro refere-se ao subgrupo farmacológico e o quarto refere-se ao subgrupo químico. O quinto e último nível menciona a substância ativa [9].

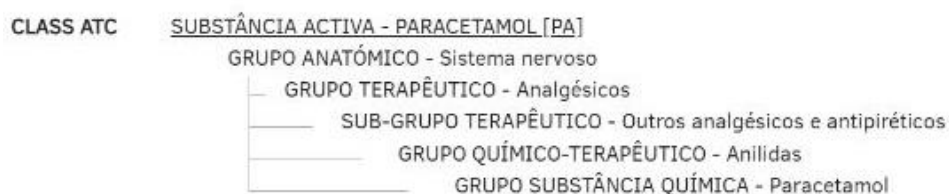


Figura 15 - Classificação ATC da substância ativa paracetamol retirada do módulo de atendimento do Sifarma.

Na FB os medicamentos encontram-se organizados pela forma farmacêutica e pela via de administração: na primeira secção encontram-se os comprimidos, cápsulas, comprimidos efervescentes, comprimidos dispersíveis e orodispersíveis, depois os semissólidos de aplicação tópica (pomadas, cremes, géis...), seguindo-se as ampolas, depois as saquetas, pós, toalhitas e soluções cutâneas, pílulas, vaginais, agulhas e lancetas, tiras e sensores e por fim os injetáveis. Em cada uma das categorias os medicamentos encontram-se organizados por ordem alfabética. As formulações líquidas orais encontram-se armazenadas separadamente, também por ordem alfabética.

5. Aprovisionamento e armazenamento

5.1. Fornecedores

Para garantir os stocks dos medicamentos, as farmácias necessitam de fornecedores. Os principais fornecedores da FB são a Alliance Healthcare e a Medicanorte – Medicamentos do Norte Lda. Além destes, a farmácia trabalha também com a Botelho & Rodrigues Lda e mais recentemente com a Cooprofar. Para determinadas marcas e produtos, a FB também fala diretamente com os comerciais da marca ou do laboratório uma vez que possuem preços mais atraentes.

O fornecedor é escolhido com base no tipo de produto, na urgência e no preço. Da Alliance Healthcare vêm os MSRM uma vez que se consegue um melhor preço. É deste fornecedor que também vêm os produtos com maior urgência uma vez que chegam duas encomendas diárias, uma a meio da manhã e outra ao início da tarde. Quando se trata de produtos de venda livre, normalmente encomendam-se na Medicanorte – Medicamentos do Norte Lda, já que nesse caso conseguem-se melhores preços. Dependendo da hora do dia em que é necessário um produto estas situações podem trocar, já que a encomenda diária deste último fornecedor chega ao final do dia. Por vezes alguns medicamentos encontram-se esgotados ou mais caros nos fornecedores principais e é nessas situações que a farmácia recorre aos outros.

5.2. Aquisição

Para que nunca faltem medicamentos ou outros produtos aos utentes, são feitas diversas encomendas ao longo do dia.

As encomendas diárias são efetuadas muito facilmente a partir do Sifarma 2000. Todos os dias são feitas três, uma de manhã e duas à tarde. Os stocks encontram-se pré-definidos com o stock máximo e o stock mínimo, o que é muito útil pois o sistema faz a gestão das quantidades necessárias encomendar. Cada produto tem um fornecedor também pré-definido, embora muitos deles sejam transferidos desse fornecedor para outro quando este ofereça melhores condições. É também necessário juntar os esgotados à encomenda.

Quando se trata de encomendas que não as diárias, estas podem ser feitas quer pelo Sifarma 2000 ou pelo Sifarma, como encomenda instantânea, que normalmente acontece no ato do atendimento, quando a farmácia não tem o produto pretendido pelo utente, quando algum medicamento tem tendência para ficar esgotado ou para encomendar um produto que possa substituir um esgotado.

Existe ainda a possibilidade de encomendar determinados medicamentos através de uma via excecional de aquisição. Estes medicamentos têm de pertencer ao projeto “Via Verde do Medicamento” para que possam ser adquiridos e é aplicável apenas para distribuidores aderentes sendo necessária a apresentação de uma receita médica válida [10].

Algumas aquisições são efetuadas por telefone, por e-mail ou até mesmo por mensagem pelo Whatsapp para os comerciais. Como estas não são realizadas no sistema, aquando da chegada e para que se possa realizar a sua receção, tem de ser criada uma encomenda manual no Sifarma 2000.

5.3. Receção de encomendas

Quando as encomendas chegam à farmácia a primeira tarefa a realizar é verificar que as encomendas entregues realmente são para a FB. Quando se encontra tudo confirmado colocam-se de imediato os produtos que necessitam de frio dentro do frigorífico (ainda dentro do saco para que não se confundam com os que já lá se encontram), para garantir a sua estabilidade. Mais tarde, no momento da sua receção é necessário ir buscá-los.

A receção de encomendas é realizada através do Sifarma 2000. Escolhe-se a encomenda que se quer dar entrada (no caso de serem várias na mesma fatura têm de se agrupar) e coloca-se o número da fatura e o valor total. Depois começa-se a fazer a leitura ótica dos produtos através do código de barras, do Código Nacional Português ou do DataMatrix¹, no caso de o possuírem.

¹ Código bidimensional que serve como identificador único de cada embalagem de um medicamento. Permite a verificação da autenticidade das embalagens e possui algumas informações relevantes sobre a embalagem [34].

Quando o produto é lido, é necessário verificar se a sua validade expira antes da data que já se encontra registada e, se for o caso, alterá-la para a que acaba mais cedo.

Após a leitura de todos os produtos confirma-se se o número total de unidades obtido no sistema corresponde ao descrito na fatura. Tendo essa confirmação procede-se à verificação dos Preços de Venda ao Público (PVP), quando aplicável, e à colocação dos Preços de Venda à Farmácia (PVF). Quando ocorrem mudanças de PVP o sistema alerta, ficando a célula a amarelo e é nessas situações que é necessário verificar os preços das embalagens que estão em stock, já que muitas vezes ainda existem embalagens com o preço antigo e é necessário manter esse preço até que essas embalagens sejam dispensadas. As embalagens com o preço novo são sinalizadas com elásticos e colocadas atrás das outras nas gavetas.

Após a colocação do PVF pode ser necessário colocar o FEE² nos casos em que este tenha sido cobrado.

Por fim verifica-se que o valor obtido é o colocado inicialmente, o sistema muda a cor da célula onde foi inserido o preço, que estando a amarelo passa a verde. A receção da encomenda dá-se então como terminada e a fatura é rubricada e arquivada pela pessoa que fez a sua receção.

A receção de encomendas foi uma das primeiras tarefas que aprendi a desempenhar no decorrer do meu estágio curricular. Foram rececionadas por mim imensas encomendas, o que me permitiu desde o início realizar esta tarefa sem constrangimentos.

5.4. Preços

Dependendo do tipo de produtos, a marcação de preços procede-se de forma diferente. Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) possuem um PVP fixado por lei, determinado pelo INFARMED, que não pode ser alterado. De acordo com o Decreto-Lei n.º 65/2007, de 14 de março, este PVP é constituído pelo preço de venda ao armazenista (PVA), pela margem de comercialização do distribuidor grossista, pela margem de comercialização do retalhista, pela taxa sobre a comercialização dos medicamentos e pelo imposto sobre o valor acrescentado (IVA) [11].

Os produtos de venda livre não possuem um preço fixado e é responsabilidade da farmácia definir o seu PVP. Este preço é definido tendo em conta o PVF e a margem de lucro. Nalguns casos, como os produtos de dermocosmética, é feita uma pequena pesquisa na internet para ver os preços dos produtos noutros locais de venda, e assim conseguir um preço dentro desse intervalo, apelativo para o público e com alguma margem para a farmácia.

² Taxa paga pelo serviço.

5.5. Devoluções

Muitas vezes são pedidos determinados produtos para utentes em específico que podem acabar por não os querer, ou que podem não corresponder ao pretendido, nesses casos, ou até noutros, como no caso de o produto chegar danificado, é necessário proceder à sua devolução.

Para a realização de devoluções utiliza-se o Sifarma 2000. É necessário criar uma nota de devolução e nela deve constar o fornecedor para o qual o produto será enviado, a hora de envio e a data da fatura onde este veio faturado. Após a colocação destes dados, coloca-se o produto, o número de unidades a devolver, o PVF a que foi comprado, o motivo da devolução e o número da fatura de origem.

Após o preenchimento dos dados supracitados, aprova-se a nota de devolução e imprime-se. Esta impressão resulta num original, um duplicado e um triplicado e todas as cópias devem ser assinadas e carimbadas pela pessoa que a realizou. O triplicado fica arquivado na farmácia (após assinatura do estafeta do fornecedor na recolha da devolução) para posterior regularização e o original e o duplicado seguem com o produto.

Caso seja aceite, a devolução pode resultar numa nota de crédito, onde o valor do produto é devolvido à farmácia, ou na troca da embalagem do produto, quando aplicável. Por outro lado, se não for aceite, são enviados de volta os produtos acompanhados por uma guia de transporte. Estes produtos são dados como quebras (visto que por norma são produtos já fora de validade).

Com a realização de devoluções torna-se necessário fazer a sua regularização, isto é, registar no sistema como é que a devolução foi regularizada. Realiza-se no Sifarma 2000 e basta selecionar o número da guia de devolução, os produtos a regularizar que nela se encontram e classificar como “Não Aceite” (envio do produto de volta), “Produtos” (envio de um novo produto) ou “Nota de Crédito” (envio do valor do produto).

Durante o estágio realizei a devolução de alguns produtos como foi o caso de umas latas de leite NAN HA1, uma vez que foram encomendadas e faturadas NAN HA2 e por engano chegaram as primeiras. Também tive a oportunidade de fazer regularizações de devoluções.

5.6. Armazenamento

Relativamente à monitorização da temperatura e da humidade, a FB possui dois termohigrómetros, um na zona de atendimento, que é a área onde se encontram o módulo de gavetas e a zona de armazenamento, e outro no frigorífico. A zona de atendimento não pode ultrapassar os 25°C no que se refere à temperatura nem os 60% de humidade. A temperatura do frigorífico tem de estar dentro do intervalo dos 2-8°C. O controlo destes valores é feito semanalmente com as leituras dos registos dos termohigrómetros pela farmacêutica responsável. Os dados são então guardados e impressos para que possam ser arquivados numa pasta para esse propósito durante 3 anos.

Os produtos são armazenados de acordo com o prazo de validade, *Fisrt-Expire, First-Out* (FEFO), já que muitas vezes, quando vêm de fornecedores diferentes, alguns produtos que chegam mais tarde possuem um prazo de validade mais curto do que o dos produtos que já se encontram em stock.

O controlo dos prazos de validade é feito todos os meses. É selecionado o mês em que nos encontramos e os dois meses seguintes. A seleção do mês em que nos encontramos é feita apenas como confirmação, já que a remoção desses produtos já foi feita em meses anteriores. Os produtos que estão com o prazo de validade a expirar, mas que se forem vendidos ainda podem ser terminados antes de acabar o prazo, são separados para que se tente efetuar a sua venda (quando aplicável).

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

A Farmácia Comunitária é o local mais facilmente acessível aos utentes no que refere à interação com profissionais de saúde. Desta forma, o farmacêutico tem o dever de zelar pela saúde e pelo bem-estar dos utentes e deve colocar o bem dos outros acima dos seus interesses pessoais ou comerciais, promovendo o acesso a um tratamento de qualidade, eficaz e seguro [12].

No atendimento é essencial uma boa comunicação entre o farmacêutico e o utente, para que toda a informação seja compreendida pelo utente, para que a terapêutica seja seguida e para garantir o uso correto do medicamento. É importante fornecer ao utente, de forma clara e com uma linguagem adaptada à sua compreensão, toda a informação relevante acerca da medicação, qual o propósito do medicamento, a posologia, interações e possíveis efeitos adversos. Com esse intuito, a informação é transmitida oralmente e também pela escrita, nomeadamente a posologia e alguma advertência relevante, de modo a garantir a correta adesão à terapêutica.

O farmacêutico possui o dever de sigilo profissional, que é a base para a relação com os seus utentes para que lhe depositem confiança e se sintam à vontade em expor os seus problemas.

6.1. Farmacovigilância

Sendo o farmacêutico o profissional do medicamento e além disso, aquele que tem maior contacto com o utente, é fundamental a sua atenção a reações adversas a medicamentos (RAMs). Uma RAM trata-se de uma resposta não intencional e nociva a um medicamento [13].

A Farmacovigilância tem como objetivo melhorar a segurança dos medicamentos, através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos [13]. Desta forma, foi criado, em 1992, o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) que tem como função a monitorização da segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado (AIM) nacional, a

avaliação de eventuais problemas relacionados com RAMs e a implementação de medidas de segurança quando necessário [13].

Desta forma, uma RAM pode ser notificada por profissionais de saúde ou por utentes no Portal RAM, no site do INFARMED [14]. Em primeiro lugar é necessário identificar quem está a notificar, se um utente, se um profissional de saúde. De seguida basta preencher os campos que se encontram na página. O formulário está dividido em cinco partes, a secção sobre a “Reação Adversa”, a do “Medicamento”, a do “Doente”, a do “Notificador” e uma secção para a colocação de “Outras Informações” que possam ser relevantes para a avaliação da notificação. Apenas alguns campos são de preenchimento obrigatório, no entanto, quanto mais completo este for preenchido, melhor será a avaliação da relação entre a RAM e o medicamento.

6.2. VALORMED

A VALORMED surgiu em 1999 como uma sociedade sem fins lucrativos, que tem como função a gestão de embalagens vazias de medicamentos e medicamentos fora de uso [15]. Trata-se de um sistema de recolha muito eficaz e acessível, uma vez que os utentes apenas têm de se fazer acompanhar destes produtos aquando da visita à farmácia e depositá-los no contentor que lá se encontra devidamente identificado. Na FB esta situação acontece regularmente, os utentes já reconhecem a importância da separação deste tipo de resíduos dos resíduos domésticos, quer por razões ambientais, quer por razões de saúde pública.

Quando o contentor fica cheio é necessário retirá-lo para que seja enviado à VALORMED através de um distribuidor. Para que isso aconteça é lido o código de barras que se encontra na lateral do contentor, que corresponde ao número de série deste, e é escolhido o distribuidor que o vai transportar (Alliance Healthcare). Com este procedimento é emitido um talão de recolha que é colado no topo contentor e assinado pelo profissional que efetuou a tarefa.

7. Dispensa de Medicamentos

Os medicamentos podem ser divididos em MSRM, MNSRM e medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF). Os MSRM necessitam de uma receita médica, prescrita por um médico para que possam ser dispensados pelo farmacêutico ao utente. Por outro lado, os MNSRM são de venda livre, ou seja, podem ser dispensados sem uma prescrição médica. Os MNSRM-EF são medicamentos que necessitam de uma intervenção farmacêutica para a sua dispensa e, por isso, só podem ser dispensados em farmácias [16]. Em qualquer um dos casos, o farmacêutico deve transmitir o aconselhamento necessário para a correta utilização dos medicamentos, para evitar o comprometimento da saúde dos utentes.

7.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica

Estão sujeitos a receita médica, segundo o artigo 114º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, todos os medicamentos que se enquadrem nos seguintes tópicos:

- “Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Possam constituir um risco direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- Destinem-se a ser administrados por via parentérica” [6].

Uma prescrição médica pode encontrar-se numa de três apresentações: receita manual, receita eletrónica materializada e receita eletrónica desmaterializada ou receita sem papel [17].

Atualmente as **receitas manuais** são escassas, uma vez surgido o Despacho n.º 2935-B/2016, de 24 de fevereiro, que obriga que as prescrições sejam feitas através de receita eletrónica desmaterializada [18]. Contudo, o médico prescriptor pode ainda prescrever através de uma receita manual, mas apenas quando se aplicar uma das seguintes justificações: falência do sistema informático, inadaptação fundamentada pelo prescriptor (previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional), prescrição ao domicílio ou outras situações até um máximo de 40 receitas por mês [19].

Uma receita manual deve conter o nome e o número de utente, assim como a entidade responsável pela participação. Quando aplicável, deve conter também o número de beneficiário da entidade financeira responsável. Se for o caso, é necessário indicar o regime especial de participação, que é representado pelas letras “R” e “O”. O “R” representa os pensionistas que são abrangidos pelo regime especial de participação e/ou beneficiários do Complemento Solidário para Idosos. O “O” representa os utentes que são abrangidos por outro regime especial de participação. A receita deve conter a vinheta do médico prescriptor assim como a sua especialidade e o local de prescrição. Deve constar também a data de emissão da receita e a assinatura do médico prescriptor.

Em cada receita manual podem ser prescritos até quatro medicamentos diferentes, fazendo um total de quatro embalagens por receita. Podem ser prescritas duas embalagens por cada linha da receita. Excepcionalmente, no caso dos medicamentos se apresentarem em embalagem unitária, podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento. Apesar de recentemente ter sido aprovada uma portaria onde é mencionado que a validade destas receitas passa a ser de doze meses a partir da data de emissão, durante o período de estágio todas as receitas manuais com as quais contactei possuíam ainda validade de 30 dias [20]. Outro aspeto importante é que não podem ter rasuras, estar escritas com canetas diferentes ou a lápis nem ter caligrafias diferentes.

A prescrição em **receita eletrónica materializada**, além de conter os pontos acima citados, também nela deve constar o tipo de receita de que se trata e, apesar de ser eletrónica, a assinatura

do médico prescritor deve ser manual. No caso de um tratamento de longa duração, estas receitas podem ser renovadas, podendo ter até 3 vias, encontrando-se mencionada na receita qual a via correspondente: “1ª via”, “2ª via” ou “3ª via”. Relativamente ao número de embalagens que podem ser prescritas, aplicam-se as regras anteriormente mencionadas para as receitas manuais, embora nos tratamentos de longa duração possam ser prescritas doze embalagens no caso de embalagens unitárias. Tal como nos outros casos, a validade destas receitas passou a ser doze meses a partir do dia seguinte à data da prescrição, no entanto, no decorrer do estágio as receitas eletrônicas desmaterializadas ainda possuíam validade de 6 meses [20].

No que concerne às **receitas eletrônicas desmaterializadas**, podem ser prescritas no máximo duas embalagens de medicamentos destinados a tratamentos de curta duração e seis embalagens para tratamentos de longa duração. Podem ser prescritas até quatro embalagens de medicamentos em embalagem unitária ou até doze no caso de tratamentos de longa duração. Podem, contudo, ser prescritos números de embalagens superiores aos citados anteriormente mediante justificação médica. Seja qual for a duração do tratamento as receitas apresentam uma validade de doze meses a partir do dia seguinte à data de emissão da receita. A assinatura do médico encontra-se em formato digital. Neste caso, podem ser dispensadas, no máximo, duas embalagens por mês de medicamentos similares e, caso sejam medicamentos em embalagem unitária, quatro embalagens por mês. Por vezes são necessárias mais do que duas embalagens por mês para que o utente consiga cumprir a sua posologia e por isso, nesses casos é possível fazer a dispensa de um número superior de embalagens. Em casos de extravio, perda ou roubo da medicação, dificuldade de deslocação à farmácia ou ausência prolongada do país também podem ser dispensadas mais embalagens de medicamentos [17].

Os medicamentos devem estar identificados na receita pela Denominação Comum Internacional (DCI) ou substância ativa, pela dosagem, pela forma farmacêutica e pela apresentação. Deve conter o número de embalagens em cardinal (e por extenso no caso das receitas manuais), assim como a posologia (dose, intervalo entre doses, e duração do tratamento). Em determinados casos, é possível a prescrição pelo nome de marca. Tratam-se de situações excecionais que devem estar devidamente identificadas na receita médica. Essas situações são as seguintes:

- Prescrição de medicamento com substância ativa para a qual não exista medicamento genérico participado ou para o qual só exista original de marca e licenças;
- Medicamentos que, por razões de propriedade industrial, apenas podem ser prescritos para determinadas indicações terapêuticas;
- Justificação técnica do prescritor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito sendo que na receita deve estar mencionada a respetiva justificação:
 - “Exceção a) do n.º 3 do art. 6.º” – quando se trate de medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito;

- “Exceção b) do n.º 3 do art. 6.º” – quando reportada ao INFARMED uma reação adversa prévia;
- “Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias” – quando o tratamento for superior a 28 dias [17].

7.2. Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes

Devido ao perigo que acarretam, os psicotrópicos e os estupefacientes possuem um maior controlo no ato da sua dispensa.

Os medicamentos que estão classificados como psicotrópicos ou estupefacientes são prescritos seguindo as mesmas regras dos restantes medicamentos, no entanto, caso se trate de uma receita manual ou eletrónica materializada este tipo de medicamentos deve estar prescrito isoladamente.

Para que a dispensa desta medicação seja possível, a pessoa que a levanta deverá ter obrigatoriamente idade superior a dezoito anos e ser portadora do seu documento de identificação.

Durante o atendimento, o farmacêutico necessita de registar o seguinte conjunto de dados no Sifarma: nome, morada e código-postal do utente e nome, morada, código-postal, tipo documento de identificação, número e validade do mesmo e a idade do adquirente. O nome do médico e o número da sua cédula profissional, assim como o número da receita ficam inseridos automaticamente. Quando termina o atendimento é imitado um talão denominado “documento de psicotrópicos” que possui dados do médico prescriptor, do utente e do adquirente.

7.3. Dispensa de medicação hospitalar

Para evitar deslocações desnecessárias dos utentes ao hospital durante a pandemia da COVID-19, a FB começou a receber medicação hospitalar de dois locais distintos, da Unidade Local de Saúde do Alto Minho (ULSAM), e do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). O procedimento é muito semelhante, excetuando um pequeno passo descrito a seguir.

Quando a medicação vem da ULSAM é recebido um e-mail denominado “Operação luz verde” a avisar que esta será entregue, sendo a entrega feita através de transporte interno. No caso do CHUC, a medicação chega através de uma transportadora. Tendo a medicação na farmácia um dos farmacêuticos liga ao utente medicado para o avisar de que o medicamento já pode ser levantado na farmácia. Para proceder à dispensa seleciona-se a ficha do utente e seleciona-se a opção “Dispensa de medicamentos hospitalares”, o que vai abrir um formulário que é necessário preencher. Os dados seguintes são de preenchimento obrigatório: nome e número de utente de saúde, data de nascimento, tipo de identificação e número do documento e sexo. Caso a medicação seja levantada por outra pessoa que não o utente, é necessário colocar o seu nome, o tipo de identificação e o número do documento. Coloca-se o hospital de origem do medicamento, o contacto e o ID da dispensa hospitalar. O formulário possui também um campo onde se assinala

se ocorreu agravamento da doença ou efeitos indesejáveis relacionados com o uso do medicamento e se sim, possui um espaço de escrita livre para explicar a ação adotada. Além de tudo o descrito, seleciona-se a designação, a quantidade (unitária), o lote e a validade do produto. Por fim resta colocar a data e hora da dispensa, o operador e a sua carteira profissional e o método de entrega. Ao aplicar o formulário são impressos uns talões que o utente ou a pessoa que faz o levantamento tem de assinar de como lhe foi entregue a medicação. No caso da ULSAM é necessário enviar por mail este talão digitalizado.

7.4. Regimes de participação

Graças ao Sistema Nacional de Saúde, uma grande porção dos medicamentos está sujeita a participação feita pelo Estado, para que os utentes tenham um acesso mais facilitado à terapêutica que necessitam. O regime geral de participação divide-se em 4 escalões diferentes, organizados de acordo com a sua classificação farmacoterapêutica [21]:

- Escalão A – 95% de participação;
- Escalão B – 69% de participação;
- Escalão C – 37% de participação;
- Escalão D – 15% de participação.

Quanto ao regime especial de participação, a quem for beneficiário é acrescida uma percentagem de 5% caso seja um medicamento pertencente ao escalão A e acrescida uma percentagem de 15% caso seja um medicamento pertencente a um dos restantes escalões. Alguns medicamentos destinados ao tratamento de determinadas patologias também possuem um regime de participação específico a definir por despacho. Este despacho deve estar mencionado na receita. Cidadãos estrangeiros com estatuto de refugiados ou com direito a asilo em Portugal possuem acesso gratuito ao SNS para situações de urgência e por isso têm os medicamentos participados a 100%. Os medicamentos manipulados que são participados possuem uma percentagem de participação de 30%.

Determinados medicamentos/produtos de saúde possuem uma participação diferente, que é o caso dos produtos que se destinam ao autocontrolo da diabetes mellitus, dos produtos dietéticos com carácter terapêutico, das câmaras expansoras e dos dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados e/ou com incontinência/retenção urinária.

Por outro lado, a participação pode ser realizada por outras entidades que não o Estado, pela marca, como é o caso do Entresto®, um anti-hipertensor que é uma combinação de sacubitril/valsartan ou por um subsistema e, para que ela possa ser efetuada, o utente necessita de apresentar o seu cartão que contém o número de beneficiário. Um destes regimes está representado no Sifarma por J1 e refere-se ao Serviço de Assistência Médico-Social (SAMS) do Sindicato dos Bancários do Norte.

7.5. Dispensa de medicamentos genéricos

Um medicamento genérico define-se como “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” [6]. Assim sendo, sempre que exista genérico no mercado e sempre que na receita o medicamento venha prescrito segundo a DCI, o utente pode optar por escolher um medicamento genérico no lugar do medicamento de referência. Para isso, as farmácias devem no mínimo possuir três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo e deve ser dispensado ao utente o medicamento de preço mais baixo dos anteriores, exceto se o utente preferir outro [22].

Estes medicamentos são facilmente identificados graças à marcação “MG” na sua embalagem.

8. Automedicação

Entende-se por automedicação “a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (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” [23].

É bastante frequente que os utentes se dirijam à farmácia em busca de um tratamento para situações ligeiras que não justifiquem a intervenção médica. As situações passíveis de automedicação encontram-se no anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho [23]. Muitos utentes já solicitam medicamentos específicos devendo-se esse facto ao aumento da escolha dos MNSRM e à evolução do acesso à sua informação. É de extrema importância a intervenção do farmacêutico neste tipo de situações para assegurar a correta utilização dos medicamentos e assim evitar possíveis problemas. Para isso, o farmacêutico deve avaliar atentamente a situação, questionando sobre os sintomas e a sua duração, se já efetuou algum tipo de tratamento, patologias pré-existentes e se está a fazer algum tipo de medicação, para que com esta informação o farmacêutico possa determinar o melhor tratamento caso se trate de uma situação ligeira, ou se necessário, recomendar uma consulta ao médico. No primeiro caso, deve ser indicado ao utente o modo de administração, a posologia, a duração e precauções de utilização. Devem fazer parte do aconselhamento medidas não-farmacológicas e alterações no estilo de vida que melhorem a situação do utente. Além disso, deve ser sublinhado que caso não ocorra melhoria dos sintomas deve consultar um médico.

No começo do estágio senti alguma dificuldade no aconselhamento dos MNSRM e, para combater essa dificuldade, dediquei-me à realização de uma pesquisa sobre muitos destes medicamentos para que me sentisse mais confiante no atendimento. Procurei informações sobre a indicação terapêutica, a idade alvo e a posologia para cada faixa etária e possíveis contraindicações.

As situações mais frequentes no decorrer do estágio com as quais me deparei foram: diarreia/obstipação, mau estar digestivo, tosse, estados gripais, constipações, candidíase vaginal, afeções dermatológicas, insónias e dores musculares.

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Um produto cosmético é, segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, “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” [24].

A FB possui diversas marcas de produtos cosméticos, apresentando assim uma escolha diversificada para o utente. No que se refere à **dermocossmética** a FB trabalha com bastantes marcas, no entanto as mais trabalhadas são as seguintes: Caudalie®, ISDIN®, Nuxe®, Uriage®. Nos produtos de **puericultura** destacam-se as seguintes marcas: Chicco®, Curaprox®, ISDIN®, Libero®, Medela® e Suavinex®. Dentro dos produtos de **higiene íntima**, as marcas mais trabalhadas são: D’AVEIA®, ISDIN®, Lactacyd®, Leti fem®, Saforelle® e Uriage®. Relativamente à **higiene oral**, produtos das marcas Arthrodon®, Bexident®, Corega®, Curaprox®, Elgydium®, Eludril® e Parodontax® podem ser adquiridos na FB.

Durante o estágio, tive a oportunidade de realizar algumas formações acerca dos produtos destas marcas, nomeadamente da Caudalie® e da ISDIN®, que considero relevantes para que os profissionais se mantenham a par dos novos lançamentos e da inovação.

É importante que haja diversidade na opção de compra devido às diferentes situações que as pessoas trazem à farmácia. De todos os produtos, os que mais aconselhei foram os protetores solares, no entanto, também surgiram casos de pele atópica, dermatite seborreica e acne. Os produtos de higiene e saúde oral, assim como os de higiene íntima eram procurados maioritariamente por indicação médica.

9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial e infantis

Determinadas patologias podem levar à necessidade de utilização de produtos de alimentação especial, nomeadamente os doentes oncológicos, uma vez que a sua alimentação pode não possuir a quantidade de nutrientes necessária. A FB trabalha com a Fresubin®, que possui produtos em

diversos formatos (pó, pudim e líquido) e sabores para que possam satisfazer as necessidades de cada utente.

Relativamente à alimentação infantil, a FB trabalha com a Aptamil®, possuindo leites de fórmula e com a Nestlé®, que além dos leites NAN, possui também snacks infantis e pacotinhos de fruta. Estas marcas possuem diferentes gamas, indicadas para diferentes situações. Por exemplo, as fórmulas NAN possuem uma gama denominada “total confort”, que está indicada para bebés com distúrbios intestinais como cólicas, obstipação e regurgitação.

Durante o aconselhamento destes produtos é importante transmitir a informação necessária para a preparação do leite, ou seja, a quantidade de água e pó necessárias, os cuidados de esterilização dos biberões e das tetinas e informar que o leite materno possui muitos benefícios para o desenvolvimento do bebé.

9.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Um medicamento fitoterapêutico, ou medicamento à base de plantas, define-se, segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” [6]. A FB trabalha nomeadamente com as marcas Arkopharma®, BioActivo® e Tilman®, que possuem produtos que podem ser indicados para diferentes situações como dores musculares, problemas relacionados com o sono, stress, distúrbios gastrointestinais, sistema imunitário, entre outros. Este tipo de produtos é cada vez mais procurado pelos utentes, sendo por isso importante conhecer bem os produtos de modo a prestar o melhor aconselhamento.

Os suplementos nutricionais/alimentares definem-se, pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), como “géneros alimentícios que se destinam a complementar ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, comercializadas em forma doseada e que se destinam a ser tomados em unidades de medida de quantidade reduzida” [25]. Absorvit®, BioActivo® e Centrum® são as marcas mais aconselhadas na FB. Possuem uma larga gama de produtos que vão complementar a dieta de forma a assegurar a ingestão da quantidade nutricional necessária, nos casos que assim não aconteça.

9.4. Medicamentos de uso veterinário

Segundo o Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, considera-se um medicamento veterinário “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-

veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [26]. Estes medicamentos são facilmente identificados pela designação “USO VETERINÁRIO”, que se encontra com fundo verde, na embalagem do medicamento.

Durante o meu estágio realizei a dispensa de alguns destes medicamentos, nomeadamente, desparasitantes externos e internos para cães e gatos e pílulas contraceptivas para gatas. Para que conseguir fazer o correto aconselhamento destes medicamentos foi essencial perguntar ao utente qual o animal em questão, a sua idade e o peso.

9.5. Dispositivos médicos

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

- i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- iv) Controlo da conceção” [27].

De acordo com a vulnerabilidade do corpo humano e tendo em conta os potenciais riscos da conceção técnica e do fabrico, os dispositivos médicos estão agrupados em diferentes classes: classe I, classe IIa, classe IIb e classe III. Independentemente da sua classificação, todos eles devem possuir a marcação CE, que implica que estes obedeçam aos requisitos legais para colocação no mercado [27].

No decorrer do estágio curricular fiz a dispensa de muitos dispositivos médicos como tiras de medição da glicémia, lancetas, testes de gravidez, termómetros e material de penso. Uma marca que considero importante mencionar é a Aboca®. Trata-se de um laboratório que elabora produtos naturais, muitos deles classificados como dispositivos médicos devido ao seu modo de atuação. Possui produtos como xaropes para a tosse, produtos para obstipação, diarreia, indisposição gástrica, entre outros.

10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Barbosa

10.1. Determinação de parâmetros bioquímicos

Uma farmácia é um local de acesso mais facilitado para os utentes e por isso é um ótimo lugar para que lhes sejam disponibilizados determinados serviços sem que haja a necessidade de recorrer a um outro local de cuidados de saúde com esse único propósito. A FB tem alguns destes serviços ao dispor do utente, sendo eles a medição da glicémia capilar, a medição do colesterol total, a medição da pressão arterial (PA), a determinação do peso e do Índice de Massa Corporal (IMC).

As medições da glicémia capilar, do colesterol total e da pressão arterial são realizadas no gabinete de atendimento, efetuando-se todos os procedimentos necessários para a manutenção de todas as condições de higiene e segurança. Para cada uma das medições é utilizado o respetivo aparelho de medição. Relativamente à medição da glicémia capilar é importante questionar o utente se está em jejum e se não, há quantas horas comeu, se possui Diabetes Mellitus (DM) e se faz algum tipo de medicação para a controlar. É importante fazer o encaminhamento do utente ao médico caso os valores se encontrem fora dos intervalos normais, sendo eles em jejum, >70 mg/dL e <100 mg/dL e pós-prandial (duas horas após a refeição) <140 mg/dL [28]. No caso do colesterol total, os valores devem ser <190 mg/dL [29].

A medição da pressão arterial é realizada com um aparelho automático. O utente deve aguardar cinco minutos, sentado, antes de iniciar a medição. Deve ser-lhe questionado se bebeu café ou se praticou exercício físico para que os valores não sejam interpretados incorretamente. Considera-se hipertensão quando os valores de Pressão Arterial Sistólica (PAS) são >140 mmHg e os de Pressão Arterial Diastólica (PAD) >90 mmHg. Caso os valores de PAS se encontrem entre 130 e 139 mmHg e de PAD entre 85 e 89 mmHg, a pressão arterial é considerada normal-alta e deve ser mantida vigilância [30].

A medição do peso e do IMC é feita na zona de atendimento, onde se encontra colocada a balança. Um valor de IMC normal encontra-se entre 18,05 e 24,99 [31].

A farmácia possui uns cartões onde se registam os resultados sempre que o utente realiza medições. Para além da monitorização na farmácia, estes cartões são úteis para levar às consultas para que o médico possa fazer a avaliação da evolução dos valores.

10.2. Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Além da determinação dos parâmetros bioquímicos, a FB oferece o serviço de Preparação da Medicação Individualizada (PIM) que é uma ferramenta muito importante para aqueles utentes que, devido à sua idade ou patologias, não conseguem tomar a medicação corretamente.

Esta preparação é realizada para quatro semanas de cada vez. A farmácia possui uma caixa para cada utente que contém a sua medicação, as receitas médicas e uma folha com os seus dados e o esquema de preparação.

Primeiramente confirma-se o número de comprimidos que ainda se encontram nas caixas para, caso seja necessário, recorrer às receitas médicas e retirar o que falte.

De seguida é necessário fazer o ajuste das embalagens da preparação, uma vez que estas contêm apenas quatro momentos do dia (pequeno-almoço, almoço, jantar e deitar) e, tratando-se de utentes que fazem muita medicação e mais dividida ao longo do dia, é muitas vezes necessário acrescentar colunas. Quando isto acontece é necessário corrigir o que já está escrito na embalagem, de forma visível. Este procedimento em nada põe em causa a viabilidade dos medicamentos pois as embalagens são igualmente bem seladas. Cada embalagem semanal é identificada com o nome do utente, nome e contacto telefónico da farmácia e a data correspondente ao início de cada semana.

Após este procedimento, e com o auxílio do esquema diário da medicação, os comprimidos são colocados na embalagem e conferidos e sendo por fim selada a embalagem.

Todo o procedimento é realizado segundo a Norma Geral – Preparação Individualizada da Medicação [32].

11. Preparação de medicamentos

11.1. Medicamentos manipulados

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob responsabilidade de um farmacêutico”. Como a própria definição indica, estes medicamentos estão divididos em Fórmulas Magistrais, as que são preparadas segundo uma receita médica, e em Preparados Oficiais, os quais são efetuados segundo indicações compendiais, de farmacopeia ou formulário [33]. Estes medicamentos necessitam de receita médica para serem dispensados.

A FB não realiza a preparação de medicamentos manipulados pelo que, quando necessário, procede à sua compra a outra farmácia. Quando assim acontece, é enviado um e-mail à Farmácia Barreiros, com a receita médica anexada, a pedir orçamento e o tempo de preparação. Tendo parecer positivo do utente é então pedido que a dita farmácia avance com a preparação. Durante o estágio foi necessário recorrer a este procedimento para uma suspensão oral de trimetoprim a 1%. A preparação foi enviada através do principal fornecedor da farmácia, Alliance Healthcare, e juntamente com ela veio a sua ficha de preparação.

11.2. Preparações extemporâneas

Devido à sua instabilidade, existem formulações que necessitam de ser preparadas apenas quando são dispensadas. Neste caso, as formulações apresentam-se na forma de grânulos, como é o caso do antibiótico Zoref® ou de pós, como é o caso do antibiótico Augmentin DUO® e são reconstituídas na farmácia no ato da sua dispensa para garantir a sua viabilidade.

No decorrer do meu estágio curricular pude assistir (numa fase inicial) e reconstituir diversas formulações que se prepararam de forma um pouco distintas entre si: por exemplo, o antibiótico Clamoxyl® possui uma linha indicativa no rótulo até à qual se deve colocar a água purificada; o antibiótico Zoref® traz dentro da embalagem um copo de plástico que se enche com a água purificada até à marca e depois se coloca no frasco. Nas embalagens encontram-se descritos os diferentes procedimentos a adotar.

É muito importante informar o utente que antes da utilização tem de agitar muito bem o frasco e nos casos em que seja aplicável, informá-lo que deve guardar o medicamento no frigorífico.

12. Contabilidade e gestão

12.1. Conferência do receituário

Para que a farmácia receba o valor das participações é necessário efetuar a verificação do receituário, sendo este procedimento realizado no Sifarma 2000. Atualmente as receitas são maioritariamente desmaterializadas, o que torna o processo mais simples, pois não há a necessidade de as verificar, como é o caso das manuais e das materializadas.

No caso das receitas manuais e materializadas é necessário verificar que os produtos dispensados, que se encontram impressos atrás da receita foram os corretos, que está assinada pelo utente e carimbada e assinada pelo farmacêutico que fez a sua dispensa. Estas receitas são agrupadas em lotes, sendo que cada lote agrupa 30 receitas.

As receitas eletrónicas materializadas com código de acesso e código de direito de opção são agrupadas automaticamente em dois lotes, o 98x, que possui as receitas eletrónicas materializadas **com** erros de validação e o 99x, que possui as receitas eletrónicas materializadas **sem** erros de validação.

No que refere a receitas eletrónicas desmaterializadas, podem ser agrupadas em dois lotes que não possuem limite de receitas, no lote 96x, lote eletrónico RSP (Receita Sem Papel) **com** erros de validação ou no lote 97x, lote eletrónico RSP **sem** erros de validação.

Quando a participação é assegurada pelo SNS, é necessário enviar mensalmente para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) da Maia, as receitas manuais e materializadas, uma cópia

dos Verbetes dos Lotes, uma cópia do Resumo de Lotes, a Fatura original e em duplicado e o Guia de Fatura.

No caso de a participação ser efetuada por outras entidades, é necessário enviar à ANF três cópias da Fatura, três cópias do Resumo de Lotes, uma cópia do Verbetes e duas cópias dos Mapas Comprovativos.

As receitas que não cumpram os requisitos são devolvidas à farmácia para que se faça a sua correção e se possam enviar posteriormente, no receituário seguinte.

12.2. Psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas

Os psicotrópicos, os estupefacientes e as benzodiazepinas estão sujeitos a um controlo mais rigoroso.

Numa fase inicial colocam-se os documentos de psicotrópicos por ordem do registo de saída e conferem-se os dados que neles constam (nome e morada do utente, nome, morada, número de identificação, data de validade do documento de identificação e idade do adquirente). Estes documentos são então arquivados, juntamente com a lista de entradas e a lista de saídas. Todas estas folhas têm de ser carimbadas e assinadas pelo DT ou por um farmacêutico substituto, juntamente com a data e ficam arquivadas na farmácia por um período de 3 anos [17].

A lista de saídas destes medicamentos é enviada todos os meses ao INFARMED, tendo como prazo para o envio o dia 8 do mês seguinte. Anualmente é enviado o Mapa de Balanço das entradas e das saídas deste grupo de substâncias, incluindo também as benzodiazepinas. Este documento também tem de ficar guardado na farmácia durante 3 anos.

13. Análise SWOT

A palavra SWOT é uma abreviatura das palavras *Strengths* (Pontos fortes), *Weaknesses* (Pontos fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças) e por isso, a análise SWOT utiliza-se para avaliar estes quatro aspetos de um projeto, por exemplo. Neste caso, será utilizada para avaliar a minha experiência no estágio curricular realizado na FB.

13.1. Pontos fortes

Considero a equipa com quem tive a oportunidade de trabalhar durante estes meses um ponto forte no meu processo de aprendizagem. Ao longo de todo o estágio, tanto o meu orientador como as outras profissionais da farmácia, mostraram-se sempre disponíveis para me auxiliar e esclarecer qualquer dúvida que pudesse surgir em todo o tipo de tarefas realizadas na farmácia, fosse relativa ao atendimento ou a questões de *backoffice*.

O estágio foi uma mais-valia para lembrar e consolidar conhecimentos obtidos ao longo de todo o curso, assim como aprender novos conhecimentos, que só a experiência consegue ensinar. Cada caso trazia novos conhecimentos.

Com o atendimento ao público consegui desenvolver as minhas *skills* de comunicação e de transmissão de conhecimento complexo de uma forma mais simplificada para que todos os utentes que se dirijam à farmácia o consigam compreender.

13.2. Pontos fracos

A maior dificuldade sentida ao longo do estágio foi o aconselhamento, nomeadamente o aconselhamento de MNSRM e produtos de venda livre, que provavelmente seria resolvido com pequenos períodos de estágio ao longo dos anos do curso, de forma a familiarizar-me com este tipo de produtos com mais antecedência. De forma a dar a volta a esta situação questionei os outros profissionais da farmácia e pesquisei acerca desses produtos para quando necessário os poder dispensar de forma segura e de maneira a alcançar o resultado pretendido.

A associação entre substância ativa e nome comercial foi também, ao início, uma dificuldade, uma vez que durante o curso apenas se fala em substância ativa, e não em nome comercial. Contudo, foi uma adversidade que se foi resolvendo com o passar do tempo. À medida que ia realizando a receção de encomendas e a arrumação das embalagens ia fazendo a correspondência do nome comercial do medicamento com a sua constituição, no entanto, foi com o atendimento que comecei a fazer a associação de forma automática.

13.3. Oportunidades

No decorrer do estágio tive acesso a diversas formações e *webinars*, quer no horário de estágio, quer pós-laborais, que me permitiram alargar/recordar o meu conhecimento acerca de diversos temas como a correta utilização de dispositivos inalatórios, prevenção de doenças, laboratórios de MNSRM e produtos de venda livre, marcas de dermocosmética, lançamento de novos produtos, entre outras. Considero estas atividades muito importantes pois permitem manter os profissionais informados sobre os detalhes dos produtos, as situações passíveis da sua utilização, assim como o seu uso correto.

A farmácia possui um leque considerável de produtos de dermocosmética, no entanto, considerando a sua localização, não é um grupo de produtos que tenha muita saída. Penso que seria interessante colocar uma formadora a fazer avaliações gratuitas das necessidades da pele dos utentes interessados, de modo a chamar a atenção das pessoas para essa área, que não deixa de ser importante.

13.4. Ameaças

Considero o esgotar de tantos medicamentos uma ameaça. A quantidade de ruturas neste momento é inexplicável e a farmácia não consegue garantir a terapêutica de alguns utentes, pois

trata-se de uma situação fora do seu alcance. Durante o estágio foram muitas as vezes que tentei encomendar medicamentos sem sucesso, porque não estavam disponíveis nos armazenistas devido a falhas dos laboratórios. Para tentar combater esta situação, todos os dias eram contactados vários fornecedores para que mal os produtos estivessem disponíveis os pudéssemos encomendar, de modo a diminuir o tempo sem terapêutica dos utentes.

Durante o meu estágio curricular deparei-me algumas vezes com uma situação que pode pôr em causa a farmácia comunitária: outros locais de venda de produtos de venda livre com PVP mais baixos do que os PVF que a farmácia paga. Isto deve-se provavelmente a grandes cadeias de venda destes produtos, que de alguma forma conseguem preços mais apelativos. Neste caso, os utentes podem até recorrer à farmácia em busca de aconselhamento e para comprar a primeira vez, mas depois optam pelos preços mais baixos dos outros locais.

14. Conclusão

O estágio curricular foi uma etapa crucial para a minha formação. Ao longo do MICF são adquiridos imensos conhecimentos que apenas são consolidados com experiência profissionalizante. Ao longo destes meses tive o meu primeiro contacto com os utentes e, apesar de algumas vezes ser um pouco desafiante, aprendi que o essencial é transmitir a correta informação ao utente de forma que ele a compreenda, agindo sempre de forma profissional.

No decorrer do estágio compreendi o funcionamento de uma farmácia e ganhei competências em todas as áreas de ação dentro de uma farmácia comunitária, quer em questões de atendimento ao público e aconselhamento, quer no processamento das encomendas e procedimentos de gestão e contabilidade. Tive a oportunidade de entender o papel do farmacêutico como peça essencial na manutenção da saúde e bem-estar geral da população.

Por fim, deixo um sentido agradecimento a toda a equipa da FB, não só por todo o conhecimento que me transmitiram para o meu futuro, mas também pela relação afetiva que estabeleceram comigo, que sem ela não teria sido uma experiência tão agradável.

15. Referências Bibliográficas

- [1] Ministério da Saúde, «Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro», *Diário da República n.º 177/2012*. 2012.
- [2] Ordem dos Farmacêuticos, «Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos». 2015.
- [3] Ministério da Saúde, «Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto», *Diário da República n.º 168/2007*. 2007.
- [4] INFARMED, «Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho», *Diário da República n.º 145/2014*. 2014.
- [5] Ministério da Saúde, «Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto», *Diário da República n.º 148/2012*. 2012.
- [6] Ministério da Saúde, «Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto», *Diário da República n.º 167/2006*. 2006.
- [7] Ministério da Saúde, «Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março», *Diário da República n.º 65/2014*. 2014.
- [8] «ATC - Centro de Terminologias Clínicas». Acedido: 17 de Junho de 2023. Disponível em: <https://www.ctc.min-saude.pt/2017/04/05/atc/>
- [9] «ATC - Centro de Terminologias Clínicas». Acedido: 17 de Junho de 2023. Disponível em: <https://www.ctc.min-saude.pt/2017/04/05/atc-2/>
- [10] «Circular Informativa Projeto Via Verde do Medicamento Para: Farmácias, Distribuidores por Grosso e Titulares de AIM». Disponível em: www.infarmed.pt
- [11] Ministério da Saúde, «Decreto-Lei n.º 65/2007, de 14 de março», *Diário da República n.º 52/2007*. 2007.
- [12] Ordem dos Farmacêuticos, «Regulamento n.º 1015/2021, de 20 de dezembro», *Diário da República n.º 244/2021*. 2021.
- [13] «Farmacovigilância - INFARMED, I.P.» Acedido: 18 de Junho de 2023. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia
- [14] «Notificar reação - INFARMED, I.P.» Acedido: 18 de Junho de 2023. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

- [15] «Quem somos - Valormed Institucional». Acedido: 18 de Junho de 2023. Disponível em: <https://valormed.pt/quem-somos/>
- [16] «Lista de DCI - MNSRM-EF - INFARMED, I.P.» Acedido: 20 de Junho de 2023. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
- [17] INFARMED, «Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde». 2023.
- [18] Saúde - Gabinete do Secretário de Estado da Saúde, «Despacho n.º 2935-B/2016, de 25 de fevereiro», *Diário da República n.º 39/2016*. 2016.
- [19] Ministério da Saúde, «Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho», *Diário da República n.º 144/2015*. 2015.
- [20] Saúde, «Portaria n.º 97/2023, de 31 de março», *Diário da República n.º 65/2023*. 2023.
- [21] Ministério da Saúde, «Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho», *Diário da República n.º 125/2015*. 2015.
- [22] Ministério da Saúde, «Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho», *Diário da República n.º 144/2015*. 2015.
- [23] Ministério da Saúde - Gabinete do Ministro, «Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto», *Diário da República n.º 154/2007*. 2007.
- [24] Ministério da Saúde, «Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro», *Diário da República n.º 185/2008*. 2008.
- [25] «Suplementos Alimentares – DGAV». Acedido: 27 de Junho de 2023. Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>
- [26] do D. R. e das P. Ministério da Agricultura, «Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro», *Diário da República n.º 209/2009*. 2009.
- [27] Ministério da Saúde, «Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho», *Diário da República n.º 115/2009*. 2009.
- [28] «Diabetes: Valores de Glicemia | Farmácias Portuguesas». Acedido: 29 de Junho de 2023. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/blog/diabetes-valores-glicemia>

- [29] «Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto - Portal das Normas Clínicas». Acedido: 29 de Junho de 2023. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/28/abordagem-terapeutica-das-dislipidemias-no-adulto/>
- [30] «Hipertensão Arterial: definição e classificação - Portal das Normas Clínicas». Acedido: 29 de Junho de 2023. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/28/hipertensao-arterial-definicao-e-classificacao/>
- [31] «Avaliação Antropométrica no Adulto». Acedido: 29 de Junho de 2023. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0172013-de-05122013.aspx>
- [32] Ordem dos Farmacêuticos, «Norma geral - Preparação Individualizada da Medicação (PIM)». 2018.
- [33] Ministério da Saúde, «Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril», *Diário da República n.º 95/2004*. 2004.
- [34] «MVO Portugal - Dispositivos de segurança». Acedido: 17 de Junho de 2023. Disponível em: <https://mvoportugal.pt/pt/dispositivos-de-seguranca>