

**Avaliação da utilização de probióticos no
tratamento complementar da *acne vulgaris*
Experiência Profissionalizante na vertente de
Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia
Comunitária
(Versão final após defesa)**

Mariana Morais Fazendeiro

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof.^a Doutora Ana Palmeira de Oliveira
Coorientador: Mestre Ana Sofia Oliveira
Coorientador: Mestre Carlos Gaspar

março de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Mariana Morais Fazendeiro, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39164 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

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

Universidade da Beira Interior, Covilhã 10 /03 /2023

Mariana Morais Fazendeiro

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora Professora Doutora Ana Palmeira de Oliveira e aos meus coorientadores Mestre Ana Sofia Oliveira e Mestre Carlos Gaspar por todos os conhecimentos transmitidos e por toda a orientação, disponibilidade e dedicação que demonstraram ao longo deste trabalho. O vosso contributo foi fundamental.

Agradeço às equipas da Farmácia São Cosme e dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, pela forma incrível como me receberam, pela disponibilidade que demonstraram e por toda a aprendizagem que me proporcionaram. Foi uma experiência enriquecedora que contribuiu para o meu desenvolvimento enquanto pessoa e futura profissional.

Agradecer à minha família, em particular à minha mãe que sempre acreditou em mim incondicionalmente, que me incentivou e guiou nos momentos em que pensei que não seria possível, por todos os esforços que fez por mim ao longo deste percurso e por todos os outros e por todo o seu contributo na minha formação pessoal e agora profissional. Obrigada, mãe.

Agradeço aos meus amigos, em especial à Bárbara, à Madalena, à Márcia, à Mariana e à Rita pela amizade incondicional e por todo o apoio demonstrado durante esta jornada. Obrigada por fazerem parte dos melhores momentos deste percurso.

Por último, agradecer a todos que de alguma forma contribuíram para o término deste percurso.

Resumo

A presente dissertação de mestrado encontra-se dividida em três capítulos, sendo o primeiro capítulo referente à componente de Investigação, o segundo capítulo ao estágio curricular em Farmácia Hospitalar e, por último, o terceiro capítulo relativo ao estágio curricular em Farmácia Comunitária.

O primeiro capítulo, intitulado “Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*”, baseia-se na investigação desenvolvida no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), sob a orientação da Professora Doutora Ana Palmeira de Oliveira, da Mestre Ana Sofia Oliveira e do Mestre Carlos Gaspar. A *acne vulgaris* é uma doença de pele comum que afeta principalmente os adolescentes. Formas severas de acne podem causar desfiguração e cicatrizes, resultando em baixa autoestima, dificuldade na interação social, e angústia psicológica. Esta condição afeta a unidade pilosebácea da pele e tem uma natureza multifatorial que envolve a interação de quatro fatores fisiopatológicos principais, nomeadamente: aumento da produção de sebo induzida por hormonas; aumento da queratinização; processos imunológicos e inflamação; e aumento da proliferação bacteriana de *Cutibacterium acnes* no folículo piloso. *Cutibacterium acnes* é uma bactéria gram-positiva anaeróbia que coloniza e vive na pele humana, especialmente em folículos pilosebáceos. Embora esta bactéria seja classificada como simbiótica, pode agir como um agente patogénico oportunista e muitas vezes causar infeções. Uma panóplia de tratamentos está disponível para a *acne vulgaris*. No entanto não existe uma cura definitiva para esta condição e, além disso, alguns dos tratamentos disponíveis apresentam efeitos adversos significativos. Portanto, existe a necessidade de desenvolver novas opções de tratamento que atuem de forma segura e eficaz no tratamento ou controlo da acne. Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, podem conferir um benefício para a saúde do hospedeiro. Considerando o *Cutibacterium acnes* como o principal agente patogénico na acne, os probióticos parecem demonstrar benefícios diretos e indiretos no tratamento da acne: ao inibirem diretamente o crescimento de *Cutibacterium acnes* e diminuírem a resposta inflamatória; e indiretamente, reduzindo alguns dos efeitos secundários dos tratamentos clássicos, nomeadamente a resistência bacteriana, apresentando-se por isso como uma alternativa promissora à utilização de antibióticos. O objetivo do presente trabalho foi estudar o perfil probiótico de diferentes bactérias ácido-lácticas com o intuito de avaliar o seu potencial como alternativa ou adjuvante às terapêuticas convencionais utilizadas

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

no tratamento da *acne vulgaris*. Para isso, a atividade antimicrobiana de sobrenadantes produzidos por estirpes isoladas da pele de voluntários saudáveis e de probióticos comerciais foi determinada através de dois métodos distintos: o método de microdiluição em caldo contra o principal microrganismo patogénico da *acne vulgaris*, *Cutibacterium acnes*; e pelo método de difusão agar contra *Cutibacterium acnes* e duas outras bactérias envolvidas no desenvolvimento da doença, nomeadamente *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. A atividade das estirpes em estudo foi determinada adicionalmente através do ensaio preliminar de competição direta contra *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. A deteção de bacteriófagos e a determinação de unidades formadores de placas foi realizada através do ensaio de difusão em placa após verificação de um perfil de atividade antimicrobiana distinto, para uma das estirpes. Verificou-se que os sobrenadantes produzidos pelas estirpes em estudo reduzem ou inibem o crescimento dos microrganismos indicadores (*Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*) e que os sobrenadantes produzidos pelas estirpes probióticas têm mais atividade do que os sobrenadantes produzidos pelas estirpes da pele. Em relação às estirpes em estudo, verificou-se que há um aumento de atividade das estirpes isoladas da pele e uma diminuição de atividade das estirpes isoladas de probióticos quando estas são comparadas com os seus respetivos sobrenadantes. O bacteriófago isolado mostra atividade e seletividade contra *Cutibacterium acnes*. Estes resultados mostraram que as estirpes isoladas de probióticos comerciais e o bacteriófago isolado da estirpe bacteriana OF2 têm o potencial de serem empregues como alternativa ou adjuvante às terapêuticas convencionais utilizadas no tratamento da *acne vulgaris*. São necessários estudos futuros para compreender o mecanismo pelo qual estas estirpes interferem na patogénese da acne e afim de avaliar a sua segurança com vista a uma futura aplicação na pele.

O segundo capítulo relata a minha experiência no estágio em Farmácia Hospitalar, decorrido entre 7 de fevereiro e 25 de março de 2022, no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, na Covilhã, sob a orientação da Dr.^a Maria Olímpia Fonseca.

O terceiro capítulo descreve a experiência adquirida e atividades desenvolvidas ao longo do estágio em Farmácia Comunitária, que decorreu entre 28 de março a 28 de junho de 2022, na Farmácia São Cosme, na Covilhã, sob a orientação do Dr. Carlos Tavares.

Palavras-chave

Acne vulgaris; Atividade antimicrobiana; Bactérias ácido-láticas; Bacteriófagos; *Cutibacterium acnes*; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar; Pele; Probióticos; Terapia fágica

Abstract

This dissertation is divided into three chapters, the first chapter referring to the Research component, the second chapter to the curricular internship in Hospital Pharmacy and, finally, the third chapter concerning the curricular internship in Community Pharmacy.

The first chapter entitled “Assessment of the use of probiotics in the complementary treatment of *acne vulgaris*”, is based on the research carried out at the Health Sciences Research Center of the University of Beira Interior (CICS-UBI), under the supervision of Professor Ana Palmeira de Oliveira, Dr. Ana Sofia Oliveira, and Dr. Carlos Gaspar. *Acne vulgaris* is a multifactorial skin condition that affects mainly teenagers. Severe forms of acne can cause disfigurement and scarring, resulting in low self-esteem, difficulty in social interaction, and psychological distress. This condition affects the pilosebaceous unit of the skin and has a multifactorial nature that involves the interaction of four main pathophysiological hallmarks, namely: increased sebum production induced by hormones; increased keratinization; immune processes and inflammation; and increased bacterial proliferation of *Cutibacterium acnes* in the hair follicle. *Cutibacterium acnes* is an anaerobic gram-positive bacterium that colonizes the human skin, especially in pilosebaceous follicles. Although this bacterium is classified as symbiotic, it can act as an opportunistic pathogen and often cause infection. A plethora of treatments are available for *acne vulgaris*. However, there is no definitive cure for this condition and, additionally, some of the available treatments can cause significant adverse effects. Therefore, there is a need to develop new treatment options that act safely and effectively in the treatment of acne. Probiotics are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, may confer a health benefit on the host. Considering the bacterium *Cutibacterium acnes* as one of the main pathogenic agent in acne, probiotics seem to demonstrate direct and indirect benefits in the treatment of acne: by directly inhibiting the growth of *Cutibacterium acnes* and decreasing the inflammatory response; and indirectly, by reducing some of the side effects associated with classic treatments, namely bacterial resistance, thus presenting itself as a promising alternative to the use of antibiotics. The objective of the present work was to study the probiotic profile of different lactic acid bacteria to evaluate their potential as an alternative or adjuvant to conventional therapies used in the treatment of *acne vulgaris*. The antimicrobial activity of supernatants produced by strains isolated from the skin of healthy volunteers and commercial probiotics was determined using two different methods: the broth microdilution method against the main pathogenic microorganism

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

of *acne vulgaris*, *Cutibacterium acnes*; and the agar diffusion method against *Cutibacterium acnes* and two other bacteria involved in the development of the disease, namely *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. The activity of the strains under study was additionally determined through the preliminary assay of direct competition against *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Detection of bacteriophages and determination of plaque forming units was performed using the plaque diffusion assay after verifying a distinct antimicrobial activity profile for one of the strains. It was found that the supernatants produced by the strains under study reduce or inhibit the growth of indicator microorganisms (*Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*) and that the supernatants produced by the probiotic strains were more active than the supernatants produced by the skin strains. Regarding the strains under study, it was found that there is an increase in activity of strains isolated from the skin and a decrease in activity of strains isolated from probiotics when their activity is compared to the one produced by their respective supernatants. The isolated bacteriophage shows activity and selectivity against *Cutibacterium acnes*. These results showed that the isolated strains of commercial probiotics and the bacteriophage isolated from the bacterial strain OF2 have the potential to be used as an alternative or adjuvant to conventional therapies used in the treatment of *acne vulgaris*. Future studies are needed to understand the mechanism by which these strains interfere with the pathogenesis of acne and to assess their safety concerning a future skin application.

The second chapter reports my experience in the internship in Hospital Pharmacy, which took place between February 7th and March 25th, 2022, at Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, in Covilhã, under the guidance of Dr. Maria Olímpia Fonseca.

The third chapter describes the experience gained and activities developed during the internship in Community Pharmacy, which took place from March 28th and June 28th, 2022, at Farmácia São Cosme, in Covilhã, under the guidance of Dr. Carlos Tavares.

Keywords

Acne vulgaris; Antimicrobial activity; Bacteriophages; Community pharmacy; *Cutibacterium acnes*; Hospital pharmacy; Lactic acid bacteria; Phage therapy; Probiotics; Skin

Índice

Capítulo 1 – Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da <i>acne vulgaris</i>	1
1. Introdução.....	1
1.1. Classificação da acne.....	1
1.2. Fisiopatologia da acne.....	3
1.2.1. O papel da bactéria <i>Cutibacterium acnes</i> na fisiopatologia da acne.....	4
1.3. Tratamento.....	5
1.3.1. Cuidados adequados de pele.....	5
1.3.2. Retinoides tópicos e orais.....	6
1.3.3. Peróxido de Benzoílo.....	6
1.3.4. Ácido azeláico.....	7
1.3.5. Antibioterapia.....	7
1.3.6. Terapia hormonal.....	8
1.3.7. Outras terapias.....	8
1.3.7.1. Probióticos.....	8
1.3.7.1.1. Probióticos com efeito na <i>acne vulgaris</i>	9
1.3.7.1.1.1. Probióticos tópicos versus orais.....	11
1.3.7.2. Bacteriófagos.....	14
1.3.7.2.1. Bacteriófagos com atividade contra <i>Cutibacterium acnes</i>	14
2. Objetivo.....	17
3. Materiais e Métodos.....	18
3.1. Isolamento e caracterização de estirpes da pele.....	18
3.1.1. Reagentes.....	18
3.1.2. Isolamento e caracterização das estirpes da pele.....	18
3.1.3. Preparação de sobrenadantes de estirpes isoladas da pele.....	19
3.2. Isolamento de estirpes de probióticos comerciais.....	19
3.2.1. Reagentes.....	19

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

3.2.2. Isolamento.....	20
3.2.3. Preparação de sobrenadantes de estirpes probióticas	20
3.3. Extração do DNA e análise do DNA polimórfico aleatoriamente amplificado (RAPD)-PCR.....	21
3.3.1. Reagentes.....	21
3.3.2. Extração de DNA.....	21
3.3.3. PCR.....	21
3.4. Atividade antimicrobiana.....	22
3.4.1. Estirpes	22
3.4.2. Reagentes	23
3.4.3. Determinação da concentração mínima inibitória	23
3.4.3.1. Preparação do inóculo	23
3.4.3.2. Preparação da microplaca	24
3.4.3.3. Tratamento de resultados	24
3.4.4. Determinação da concentração mínima letal	25
3.4.5. Método de difusão agar	25
3.4.5.1. Preparação dos inóculos	25
3.4.5.2. Preparação da placa de Petri.....	25
3.5. Ensaio preliminar de competição direta	26
3.5.1. Reagentes.....	26
3.5.2. Preparação dos inóculos.....	26
3.5.3. Preparação das estirpes isoladas da pele e de probióticos.....	27
3.5.4. Preparação da placa de Petri.....	27
3.6. Detecção de bacteriófagos e determinação de unidades formadoras de placas	27
3.6.1. Reagentes.....	27
3.6.2. Preparação do inóculo.....	28
3.6.3. Preparação da solução de trabalho	28
3.6.4. Preparação das placas de Petri.....	28
4. Resultados	29
4.1. Isolamento e caracterização de estirpes da pele.....	29

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

4.2. Isolamento de estirpes de probióticos comerciais.....	29
4.3. Extração do DNA e análise do DNA polimórfico aleatoriamente amplificado (RAPD)-PCR	30
4.3.1. PCR.....	30
4.4. Atividade antimicrobiana	32
4.4.1. Determinação das concentrações mínima inibitória e mínima letal	32
4.4.2. Método de difusão agar	38
4.5. Ensaio preliminar de competição direta.....	42
4.6. Detecção de bacteriófago e determinação de unidades formadoras de placas .	46
5. Discussão	47
6. Conclusão e perspectivas futuras	53
7. Referências Bibliográficas.....	55
Capítulo 2 – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	62
1. Introdução	62
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	62
2.1. Aprovisionamento	63
2.2. Sistemas e Critérios de Aquisição de Medicamentos	64
2.3. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos.....	66
2.4. Armazenamento.....	67
2.4.1. Controlo de Stocks	69
2.4.2. Controlo de Prazos de Validade.....	69
3. Distribuição.....	70
3.1. Distribuição Clássica	70
3.2. Distribuição por Reposição por Stocks Nivelados.....	71
3.2.1. Distribuição por Carregamento e Troca de Carros	71
3.2.2. Distribuição Semiautomática através do Sistema Pyxis™	72
3.3. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.....	73
3.4. Distribuição a Doentes em Ambulatório	76
3.5. Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial: Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas e Hemoderivados.....	80

3.5.1. Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas	80
3.5.2. Hemoderivados	82
4. Produção e Controle.....	84
4.1. Preparação de Formas Farmacêuticas Estéreis.....	84
4.1.1. Preparação de Nutrição Parentérica	85
4.1.2. Reconstituição/Diluição de Fármacos Citotóxicos.....	88
4.1.3. Preparações Extemporâneas Estéreis.....	92
4.2. Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis.....	92
4.3. Reembalagem.....	95
5. Informação do Medicamento e Atividades de Farmácia Clínica	97
6. Farmacovigilância	99
7. Ensaio Clínicos.....	100
8. Farmacocinética Clínica: Monitorização de Fármacos na Prática Clínica.....	101
9. Acompanhamento da Visita Médica	102
10. Gestão do Risco Associado ao Medicamento	103
11. Comissões Técnicas.....	104
12. Considerações Finais	105
13. Referências Bibliográficas	106
Capítulo 3 – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	110
1. Introdução	110
2. Organização da Farmácia.....	110
2.1. Localização e Horário de Funcionamento	110
2.2. Espaço Físico da Farmácia	111
2.2.1. Espaço Exterior.....	111
2.2.2. Espaço Interior.....	111
2.3. Recursos Informáticos	113
2.4. Recursos Humanos	114
3. Informação e Documentação Científica	115
4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde	116
4.1. Definição de Conceitos	116

4.2. Sistemas de Classificação de Medicamentos	118
5. Aprovisionamento e Armazenamento	119
5.1. Critérios de Seleção de um Fornecedor.....	119
5.2. Fornecedores.....	120
5.3. Critérios de Aquisição dos Medicamentos e Produtos de Saúde.....	120
5.4. Elaboração e Conferência de Encomendas.....	121
5.5. Receção de Encomendas.....	122
5.6. Estabelecimento de Preços e Respetiva Margem de Comercialização	123
5.7. Armazenamento	124
5.7.1. Controlo de Temperatura e Humidade	125
5.7.2. Controlo de Prazos de Validade	125
5.8. Devoluções	126
6. Interação Farmacêutico – Utente – Medicamento	127
6.1. Aspectos Éticos e Deontológicos e Informação ao Utente.....	127
6.2. Farmacovigilância.....	128
6.3. Medicamentos fora de uso – VALORMED.....	128
7. Dispensa de Medicamentos	129
7.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica e Modelos de Receita Médica	130
7.1.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	132
7.1.2. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial – Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos	134
7.2. Regimes de Participação.....	135
7.3. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	137
8. Automedicação	138
9. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde	139
9.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene	139
9.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial.....	140
9.2.1. Produtos Dietéticos Infantis	141
9.3. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais (Nutracêuticos).....	142
9.4. Medicamentos de Uso Veterinário	143

9.5. Dispositivos Médicos.....	143
10. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia São Cosme	144
10.1. Determinação da Glicémia Capilar	145
10.2. Determinação do Colesterol Total e Triglicéridos.....	146
10.3. Determinação de Peso Corporal, Altura, IMC e Pressão Arterial	147
10.4. Administração de Injetáveis.....	149
10.5. Realização de testes rápidos de antigénio	149
11. Preparação de Medicamentos	149
11.1. Medicamentos Manipulados	149
11.2. Preparações Extemporâneas.....	151
12. Contabilidade – Processamento de Receituário.....	152
13. Considerações Finais	153
14. Referências Bibliográficas	154
Anexos	158

Lista de Figuras

Capítulo 1 – Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

Figura 1 – Diferentes tipos de lesões de acne. (Adaptado de Lecturio^[8], healthline^[9] e DermNet^[10]).

Figura 2 – Fatores fisiopatológicos que contribuem para o desenvolvimento de acne. (1) Unidade pilosebácea normal. (2) O aumento da produção de sebo e da queratinização provocam a oclusão do folículo, criando um ambiente propício para a proliferação de bactérias anaeróbias (principalmente *C. acnes*). A proliferação de *C. acnes* estimula a libertação de mediadores inflamatórios. (3) Infiltrados inflamatórios causam o desenvolvimento de lesões de acne com diferentes graus de gravidade. (Adaptado de Treatment modalities for acne, Fox L. et al. ^[2]).

Figura 3 – Mecanismos dos probióticos tópicos na melhoria da saúde da pele. (1) Disbiose e infeção devido a bactérias patogénicas (cor vermelha) causando inflamação. (2) Bactérias probióticas (cor azul-esverdeado) ocupam um nicho ecológico semelhante ao das bactérias patogénicas e evitam a sua colonização. Os probióticos melhoram a tolerância imunológica, reduzem a inflamação e libertam bioquímicos importantes como bacteriocinas, modulinas e péptidos antimicrobianos que inibem o crescimento de microrganismos patogénicos. (3) Recuperação da função barreira da pele, levando a uma pele saudável com bactérias comensais saudáveis. (Adaptado de Topical Probiotics – More Than a Skin Deep, Habeebuddin M. et al. ^[47]).

Figura 4 – Representação esquemática da microplaca de 96 poços no ensaio para determinar a CMI. Legenda: Controlo positivo (+) representa poços com meio de cultura líquido e inóculo; Controlo de esterilidade (-) representa poços apenas com meio de cultura líquido; Poços coloridos (Linha A-F) representam poços com sobrenadante e inóculo; Poços a branco (colunas 1 e 12) representam poços que não foram utilizados para o ensaio.

Figura 5 – Dendrograma de 20 estirpes bacterianas, 14 isoladas da pele de voluntários saudáveis e 6 isoladas de probióticos comerciais, obtido através RAPD-PCR com o primer M13. Legenda: a estirpe bacteriana OF2, aquando do seu isolamento, apresentou colónias com diferentes comportamentos (colónias com halo e sem halo).

Figura 6 – Crescimento bacteriano (%) de *C. acnes* após 72 horas em contacto com diferentes concentrações de sobrenadante AF1, AF2 e AF3, respetivamente. “Controlo” representa a bactéria *C. acnes* exposta ao meio de cultura bacteriano, sem a presença de sobrenadante.

Figura 7 – Crescimento bacteriano (%) de *C. acnes* após 72 horas em contacto com diferentes concentrações de sobrenadante AO1, AO2 e AO3, respetivamente. “Controlo” representa a bactéria *C. acnes* exposta ao meio de cultura bacteriano, sem a presença de sobrenadante.

Figura 8 – Crescimento bacteriano (%) de *C. acnes* após 72 horas em contacto com diferentes concentrações de sobrenadante LM1, LM2 e LM3, respetivamente. “Controlo” representa a bactéria *C. acnes* exposta ao meio de cultura bacteriano, sem a presença de sobrenadante.

Figura 9 – Crescimento bacteriano (%) de *C. acnes* após 72 horas em contacto com diferentes concentrações de sobrenadante NL1, NL2 e NL3, respetivamente. “Controlo” representa a bactéria *C. acnes* exposta ao meio de cultura bacteriano, sem a presença de sobrenadante.

Figura 10 – Crescimento bacteriano (%) de *C. acnes* após 72 horas em contacto com diferentes concentrações de sobrenadante OF2. “Controlo” representa a bactéria *C. acnes* exposta ao meio de cultura bacteriano, sem a presença de sobrenadante.

Figura 11 – Crescimento bacteriano (%) de *C. acnes* após 72 horas em contacto com diferentes concentrações de sobrenadante LCG, LRhV e LRV, respetivamente. “Controlo” representa a bactéria *C. acnes* exposta ao meio de cultura bacteriano, sem a presença de sobrenadante.

Figura 12 – Crescimento bacteriano (%) de *C. acnes* após 72 horas em contacto com diferentes concentrações de sobrenadante LC, LAG e LH, respetivamente. “Controlo” representa a bactéria *C. acnes* exposta ao meio de cultura bacteriano, sem a presença de sobrenadante.

Figura 13 – Atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes da pele contra *C. acnes*.

Figura 14 – Atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes de probióticos contra *C. acnes*.

Figura 15 – Atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes da pele contra *S. aureus*.

Figura 16 – Atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes de probióticos contra *S. aureus*.

Figura 17 – Atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes da pele contra *S. epidermidis*.

Figura 18 – Atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes de probióticos contra *S. epidermidis*.

Figura 19 – Atividade de estirpes isoladas da pele contra *C. acnes*.

Figura 20 – Atividade de estirpes isoladas de probióticos contra *C. acnes*.

Figura 21 – Atividade de estirpes isoladas da pele contra *S. aureus*.

Figura 22 – Atividade de estirpes isoladas de probióticos contra *S. aureus*.

Figura 23 – Atividade de estirpes isoladas da pele contra *S. epidermidis*.

Figura 24 – Atividade de estirpes isoladas de probióticos contra *S. epidermidis*.

Figura 25 – Detecção de bacteriófago através de placas fágicas, usando *C. acnes* como microrganismo hospedeiro. A: Sobrenadante OF2 filtrado; B: Sobrenadante OF2 não filtrado.

Figura 26 – Determinação de UFP/mL obtidas após propagação em *C. acnes*. A: Sobrenadante OF2 filtrado ($8,6 \times 10^6$ UFP/mL); B: Sobrenadante OF2 não filtrado ($8,8 \times 10^6$ UFP/mL).

Lista de Tabelas

Capítulo 1 – Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

Tabela 1 – Alguns produtos cosméticos disponíveis no mercado que apresentam efeito probiótico.

Tabela 2 – Estudos experimentais com estirpes probióticas e a sua atividade contra *C. acnes*.

Tabela 3 – Forma farmacêutica, composição, usos/alegações e administração de alguns produtos disponíveis no mercado português que contêm estirpes probióticas.

Tabela 4 – Alguns bacteriófagos com atividade relatada contra *Cutibacterium acnes*.

Tabela 5 – Estirpes isoladas de voluntários e a designação atribuída.

Tabela 6 – Estirpes probióticas utilizadas, produto de origem e suas características.

Tabela 7 – Estirpes bacterianas utilizadas no estudo da atividade antimicrobiana.

Tabela 8 – Estirpes isoladas da pele e as suas características.

Tabela 9 – Estirpes probióticas utilizadas de probióticos comerciais e as suas características.

Tabela 10 – Valores da CMI e da CML (% v/v) dos sobrenadantes obtidos de estirpes isoladas da pele e de probióticos.

Tabela 11 – Atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes da pele e de probióticos contra os microrganismos indicadores (*C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*).

Tabela 12 – Atividade das estirpes isoladas da pele e de probióticos contra os microrganismos indicadores (*C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*).

Capítulo 3 – Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

Tabela 1 – Esquema da classificação ATC para o captopril.^[10]

Tabela 2 – Valores de referência para a glicémia (em mg/dl).

Tabela 3 – Valores de referência para PA em adultos (em mmHg).

Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistente Operacional
ARS	Administração Regional de Saúde
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
ATCC	American Type Culture Collection
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
AUE	Autorização de Utilização Especial
BHI	Brain Heart Infusion
CA	Conselho de Administração
CAPS	Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CCI	Comissão de Controlo de Infeção
CEDIME	Centro de Documentação e Informação de Medicamentos
CFALH	Câmara de Fluxo de Ar Laminar Horizontal
CFALV	Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHNM	Código Hospitalar Nacional do Medicamento
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CIMPI	Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada
CMI	Concentração Mínima Inibitória
CML	Concentração Mínima Letal
CNP	Código Nacional do Produto
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DSMZ	German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH
ECA	Enzima de Conversão de Angiotensina
F.S.A	Faça Segundo a Arte

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FEFO	<i>First Expire – First Out</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FHM	Formulário Hospitalar de Medicamentos
FIFO	<i>First In – First Out</i>
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
FP	Farmacopeia Portuguesa
FSC	Farmácia São Cosme
FV	Farmacovigilância
GAP	Gabinete de Atendimento Personalizado
GFT	Guia Farmacoterapêutico
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Air</i>
HTA	Hipertensão Arterial
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IV	Intravenosa
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LASA	<i>Look Alike, Sound Alike</i>
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
LVMNSRM	Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Recita Médica
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MRS	Man Rogosa Sharpe
MSAR	Máquina Semiautomática de Reembalagem
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NA	Não Aplicável
NP	Nutrição Parentérica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PBS	Phosphate Buffered Saline

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PDA	<i>Personal Digital Assistant</i>
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos
PRM	Problemas Relacionados com os Medicamentos
PT	Prontuário Terapêutico
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
RAPD	Amplificação Aleatória de DNA Polimórfico
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RCT	Ensaio Clínico Randomizado
RNM	Resultados Negativos associados à Medicação
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio
rpm	Rotações por minuto
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários
SAVIDA	Programa Sã-Vida EDP
SC	Serviços Clínicos
SC	Subcutânea
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SL	Sublingual
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNG	Sonda Nasogástrica
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TLR	<i>Toll-like Recetor</i>
TRAg	Testes Rápidos de Antígeno
TSA	Tryptic Soy Agar
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica de Farmácia
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

UCPC	Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UFP	Unidades Formadoras de Placas
VIH	Vírus de Imunodeficiência Humana
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Capítulo 1 – Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

1. Introdução

A *acne vulgaris* é uma doença de pele comum que afeta principalmente jovens adolescentes. Mais de 85% dos adolescentes são afetados pela acne, sendo que a maioria deles continua a ser afetado na idade adulta.^[1] Esta condição está associada a diversos sintomas que impactam negativamente a qualidade de vida dos adolescentes, de uma forma direta ou indireta. Pode causar desconforto, desfiguração e ainda cicatrizes permanentes na pele, que por sua vez podem resultar em stress emocional, baixa autoestima, dificuldade na interação social, e angústia psicológica.^[2-6]

Diversos fatores podem induzir a formação de lesões de acne ou aumentar a sua gravidade. Alguns desses fatores incluem genética, sexo masculino, juventude, stress e tabagismo, bem como produtos cosméticos e medicamentos comedogénicos como androgénios e corticosteroides.^[2,7]

1.1. Classificação da acne

A presença de acne pode resultar em diferentes tipos de lesões, que se dividem em: lesões não-inflamatórias, que consistem em comedões abertos (comumente conhecidos como pontos negros) e comedões fechados (borbulhas); e em lesões inflamatórias como quistos, nódulos, pústulas e pápulas que estão associadas a casos mais severos. Estas lesões estão geralmente presentes na face, peito, parte superior das costas e braços, zonas que se caracterizam por terem uma alta densidade de glândulas sebáceas.^[2,7] Na **Figura 1** encontram-se ilustradas as diferentes lesões de acne.

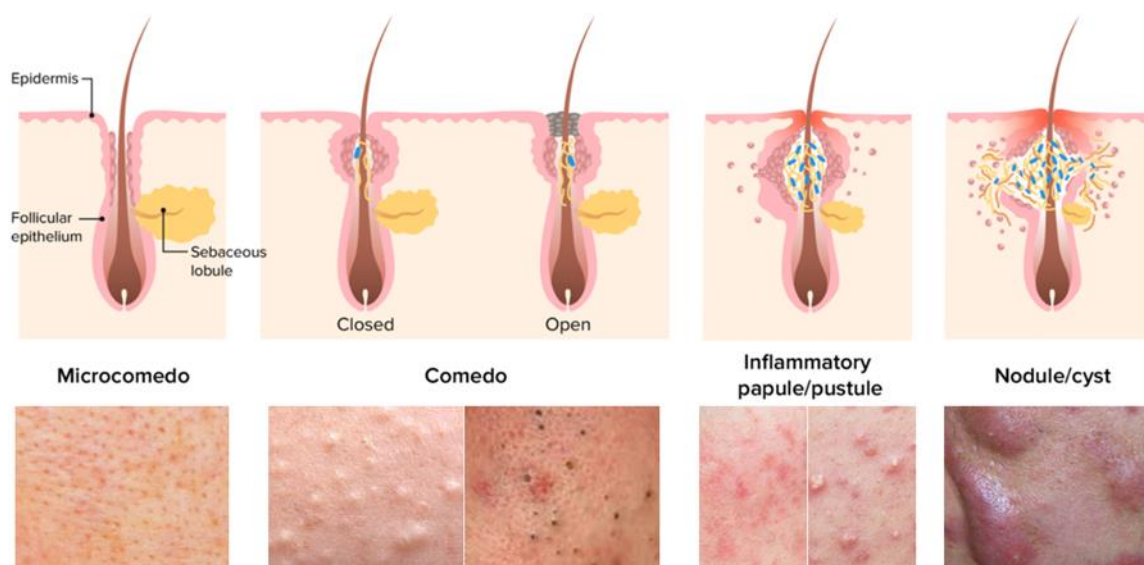


Figura 1 – Diferentes tipos de lesões de acne. (Adaptado de Lecturio^[8], healthline^[9] e DermNet^[10]).

A acne pode ser classificada segundo o tipo de lesão predominante (acne comedônica, pápulo-pustulosa e nódulo-quística) ou consoante a extensão e gravidade clínica (acne ligeira, moderada ou grave).^[6,11]

A acne comedônica é a forma mais ligeira de acne. Esta forma apresenta maioritariamente lesões não-inflamatórias (comedões fechados e abertos), que geralmente não causam cicatrizes.^[11,12]

A acne pápulo-pustulosa é uma forma de acne que pode variar de ligeira a moderada. Esta forma apresenta uma combinação de lesões não-inflamatórias e inflamatórias. As lesões inflamatórias surgem de microcomedões ou de lesões não-inflamatórias clinicamente aparentes e podem ser superficiais (pápulas e pústulas) ou profundas. Em casos mais severos, as lesões inflamatórias superficiais podem evoluir para pústulas mais profundas e nódulos.^[11,12]

A acne nódulo-quística é uma forma grave de acne. É caracterizada pela presença de nódulos que se podem estender profundamente e em grandes áreas e resultar frequentemente em lesões dolorosas, tratos sinusais exsudativos e destruição tecidual. A acne conglobata é uma forma rara, mas grave de acne, encontrada mais comumente em homens adultos. As lesões geralmente ocorrem no tronco e membros superiores, sendo as lesões faciais menos comuns. A acne conglobata é caracterizada por múltiplos comedões agrupados entre pápulas inflamatórias e nódulos supurativos sensíveis que comumente coalescem para formar tratos sinusais. Nesta forma de acne, cicatrizes extensas e desfigurantes são uma característica frequente.^[12]

1.2. Fisiopatologia da acne

A acne caracteriza-se por ser uma doença inflamatória crônica que afeta a unidade pilosebácea da pele. A etiologia da acne é multifatorial e envolve a interação de quatro fatores fisiopatológicos principais, nomeadamente:

- aumento da produção de sebo induzido por hormonas;
- aumento da queratinização;
- processos imunológicos e libertação de mediadores inflamatórios na pele;
- aumento da proliferação bacteriana de *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*; anteriormente chamado *Propionibacterium acnes*) no folículo piloso.^[4,13,14]

Na **Figura 2** encontram-se ilustrados estes quatro fatores.

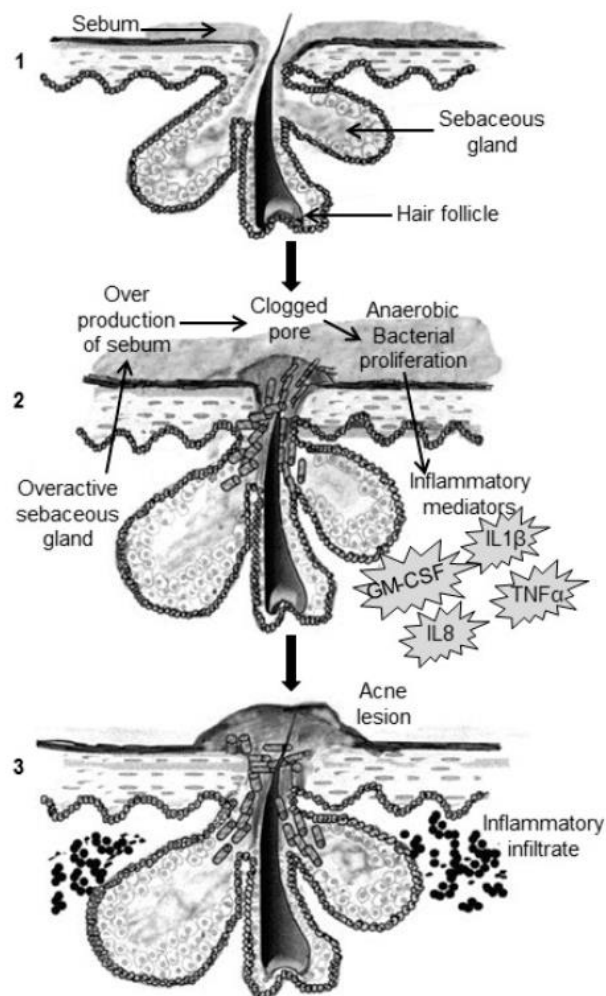


Figura 2 – Fatores fisiopatológicos que contribuem para o desenvolvimento de acne. (1) Unidade pilosebácea normal. (2) O aumento da produção de sebo e da queratinização provocam a oclusão do folículo, criando um ambiente propício para a proliferação de bactérias anaeróbicas (principalmente *C. acnes*). A proliferação de *C. acnes* estimula a libertação de mediadores inflamatórios. (3) Infiltrados inflamatórios causam o desenvolvimento de lesões de acne com diferentes graus de gravidade. (Adaptado de Treatment modalities for acne, Fox L. et al. ^[2]).

Atualmente, a sequência exata de acontecimentos que levam ao desenvolvimento de lesões de acne, e como estes eventos e outros fatores interagem, não são ainda totalmente compreendidos. No entanto, acredita-se que o primeiro passo no processo seja a formação de microcomedões, resultantes da oclusão do folículo, sendo estes os precursores de outras lesões da acne, como comedões, pápulas e pústulas. A formação de microcomedões é impulsionada pelo aumento da produção e secreção de sebo devido à estimulação das glândulas sebáceas e dos corneócitos foliculares, em particular por androgénios (principalmente a testosterona), que ocorre geralmente por volta da puberdade. O aumento da produção de sebo está diretamente relacionado com a gravidade e ocorrência de lesões de acne e, por isso, é um fator importante que deve ser tomado em consideração ao lidar com pessoas que sofrem desta condição.^[2,14-16]

Pensa-se que a estimulação androgénica possa também provocar um aumento da proliferação e redução da descamação de queratinócitos intra-foliculares, obstruindo assim a unidade pilossebácea e conseqüentemente impedido o fluxo de sebo até à superfície. À medida que o lúmen folicular se torna cada vez mais obstruído com detritos de queratinócitos e sebo, o folículo dilata resultando no desenvolvimento de comedões fechados e/ou abertos clinicamente visíveis. Este fenómeno é denominado de comedogénese.^[2,15,17]

1.2.1. O papel da bactéria *Cutibacterium acnes* na fisiopatologia da acne

Cutibacterium acnes é uma bactéria gram-positiva anaeróbia que coloniza a pele humana, especialmente os folículos pilossebáceos.^[4,13] A unidade pilossebácea, rica em lípidos e pobre em oxigénio, constitui um ambiente ideal para a proliferação de *C. acnes*.

Embora esta bactéria seja classificada como simbiótica, pode agir como um agente patogénico oportunista e muitas vezes causar infeção.^[5] Recentemente, vários estudos sugeriram que certas estirpes de *C. acnes* estão mais comumente associadas à acne, enquanto que outras estão exclusivamente associadas à pele saudável. A presença de certos elementos metagenómicos também influencia a capacidade de *C. acnes* de agir como um potencial comensal ou patógeno.^[4,18-20]

C. acnes estimula a inflamação e uma resposta inume através de vários mecanismos. Os agentes pró-inflamatórios libertados por *C. acnes* incluem: lipases, que metabolizam os triglicéridos do sebo em glicerol e ácidos gordos livres, que por sua vez podem ajudar na formação de comedões e na inflamação; proteases, que danificam a parede folicular e desencadeiam inflamação; e fatores quimiotáticos, que recrutam primeiramente

linfócitos CD4, e posteriormente neutrófilos e monócitos para a área afetada. Estes fatores podem causar danos foliculares, ruptura e expulsão do conteúdo folicular para a derme circundante. Este processo irá dar origem a lesões inflamatórias tais como pápulas, pústulas, nódulos e quistos. Além disso, esta bactéria ativa marcadores do sistema imunitário inato, como o recetor Toll-like 2 (TLR-2) e o recetor Toll-like 4 (TLR-4) em monócitos, induzindo assim a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como a interleucina (IL)-8, que subsequentemente leva ao recrutamento de neutrófilos para a unidade pilosebácea. Estes neutrófilos geram espécies reativas de oxigénio (ROS) que também contribuem parcialmente para a inflamação ao danificarem o epitélio folicular. *C. acnes* induz ainda os queratinócitos foliculares a libertar IL-1 α promovendo assim a proliferação de queratinócitos e a formação de comedões. Por fim, o próprio *C. acnes* pode agir como um superantigénio ativando as células a proliferar e a acumular-se.^[2,15,17,20]

1.3. Tratamento

De acordo com a natureza multifatorial da acne, o principal objetivo do seu tratamento consiste em controlar os diferentes fatores que contribuem para a sua patogénese, nomeadamente controlar a queratinização anormal do epitélio folicular, diminuir a produção e secreção de sebo, reduzir a população bacteriana e eliminar a inflamação.

O tratamento deve visar a redução rápida e eficaz de lesões de acne e a prevenção de cicatrizes permanentes, limitar a duração desta doença e minimizar a morbilidade. Deste modo, o tratamento da *acne vulgaris* é geralmente instituído em função do tipo de pele do utente, da classificação clínica da acne e da sua gravidade, e da presença de cicatrizes de acne na pele, considerando-se também a existência de comorbilidades e a preferência do utente.

As opções de tratamento disponíveis incluem cuidados adequados com a pele, antibióticos tópicos e orais, retinoides tópicos e orais, peróxido de benzoílo, ácido azelaico e anticoncecionais orais. Estes tratamentos abrangem todas as variantes da doença e são frequentemente usados em combinação para alcançar a resolução da mesma, podendo ser reajustados se necessário. Outras opções de tratamento incluem o uso de produtos naturais ou o uso de tratamentos não medicamentosos, como por exemplo a fototerapia.^[2,13,15,21-23]

1.3.1. Cuidados adequados de pele

Uma abordagem de tratamento inicial primária da acne passa pelo cuidado adequado da pele. Este cuidado inclui a eliminação de impurezas provocadas por fatores extrínsecos,

tais como poluição e produtos cosméticos, como também permite incentivar uma higiene adequada da pele e a adesão aos regimes de tratamento prescritos para a acne. Um cuidado diário adequado da pele pode reduzir a contagem de lesões de acne inflamatórias e não inflamatórias e pode ser útil para o tratamento da acne, quando combinado com outras terapias específicas.^[21,23]

Se os cuidados com a pele por si só não levarem à resolução das lesões cutâneas, outros tratamentos tópicos e sistêmicos podem ser usados.

1.3.2. Retinoides tópicos e orais

Os retinoides tópicos (por exemplo, o adapaleno) representam a opção de tratamento mais comumente prescrita, uma vez que são eficazes tanto no tratamento como na prevenção da acne. Eles são considerados produtos de primeira linha em todas as formas de acne ligeira a moderada, incluindo as formas inflamatórias. Os retinoides tópicos são comedolíticos, anticomedogênicos e também anti-inflamatórios. Eles ajudam a normalizar a diferenciação anormal e a hiperproliferação do epitélio folicular e, ao fazerem-no, previnem a formação de microcomedões, diminuindo assim a formação de lesões de acne inflamatórias e não-inflamatórias. Ao normalizar a diferenciação e a descamação, os retinoides tópicos também facilitam a entrada de outros agentes tópicos nas partes mais profundas da unidade pilosebácea. Os retinoides são igualmente eficazes no tratamento da hiperpigmentação pós-inflamatória.

Por outro lado, os retinoides orais (isotretinoína) são indicados no tratamento da acne nódulo-quística ou da acne moderada a grave que não responde ou recidiva logo após o tratamento com outros agentes tópicos e/ou orais. Estão também indicados na acne com tendência a evolução cicatricial e na acne com grande impacto psicológico. A isotretinoína é o único fármaco disponível que tem um efeito em todos os quatro fatores patogênicos da acne: reduz a diferenciação sebácea diminuindo o tamanho da glândula sebácea e a sua capacidade de produzir sebo; normaliza a queratinização folicular, reduzindo a formação de novos comedões; diminui a colonização pelo *C. acnes*, ao modificar o habitat do folículo piloso; e conseqüentemente diminui a inflamação. Em contrapartida, todos os retinoides apresentam potencial irritativo e fotossensibilizante. São também teratogênicos, sendo por isso contraindicados durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que pretendam engravidar.^[2,14-16,22,23]

1.3.3. Peróxido de Benzoílo

O peróxido de benzoílo tem vindo a ser usado com maior frequência na acne inflamatória ligeira a moderada, em detrimento dos antibióticos tópicos. Este possui atividade

antibacteriana contra *C. acnes*, por liberação de radicais livres de oxigênio que degradam as proteínas bacterianas. O efeito terapêutico do peróxido de benzoílo deve-se ainda à sua atividade anti-inflamatória e à sua ação comedolítica ligeira. Contrariamente ao que se verifica com outros antimicrobianos, o peróxido de benzoílo não está associado ao desenvolvimento de resistências bacterianas, no entanto pode provocar eritema, descamação e prurido na pele. De modo a aumentar a eficácia do tratamento, pode ser vantajoso a sua associação com outros tratamentos tópicos.^[2,4,22,24]

1.3.4. Ácido azeláico

Outro agente muito utilizado, que inibe diretamente a colonização de *C. acnes* é o ácido azeláico. Este é um agente eficaz devido às suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes e comedolíticas. Assim como o peróxido de benzoílo, o ácido azeláico também não origina resistências bacterianas e pode ser usado em combinação com outros tratamentos tópicos. Todavia, pode provocar irritação local e fotossensibilização.^[2,14,16]

1.3.5. Antibioterapia

Os antibióticos tópicos (por exemplo, a eritromicina e a clindamicina) são geralmente usados no tratamento da acne ligeira a moderada. Os antibióticos orais (tais como, as tetraciclina) são indicados no tratamento da acne moderada a severa, da acne que não responde à terapia tópica ou da acne que cobre uma grande área da superfície corporal. Estes, para além do efeito antimicrobiano direto, também evidenciam propriedades anti-inflamatórias. O objetivo de usar estes agentes antimicrobianos é diminuir a presença de *C. acnes* na superfície da pele e dentro da unidade pilosebácea e inibir a síntese de mediadores inflamatórios libertados por esta bactéria. Contudo, uma vez que os antibióticos são usados repetidamente por longos períodos de tempo durante o tratamento da acne, um aumento da resistência de *C. acnes* a antibióticos tem vindo a desenvolver-se. O uso prolongado de antibióticos pode ainda promover a formação de biofilmes resistentes a antibióticos que protegem a bactéria contra agentes antimicrobianos e facilitam a adesão da bactéria à pele. A alteração da microbiota natural da pele é outro efeito adverso do uso de antibióticos. Assim, a monoterapia com antibióticos deve ser evitada. Recomenda-se que os antibióticos sejam assim combinados com outros tratamentos, nomeadamente retinoides e peróxido de benzoílo de forma a prevenir a resistência bacteriana.^[2,14-16,22,23,25-27]

1.3.6. Terapia hormonal

A terapia hormonal é recomendada a mulheres com acne inflamatória persistente e refratária ao tratamento convencional, com seborreia grave ou com acne de início tardio. Este tratamento tem por objetivo reduzir a atividade androgénica a nível da glândula sebácea e do infundíbulo folicular, responsável pelo aumento das dimensões e atividade dos sebócitos e pelas alterações da queratinização e descamação a nível do epitélio infundibular. O tratamento hormonal pode incluir inibidores dos recetores de androgénios (acetato de ciproterona, espironolactona), inibidores da produção de androgénios pelos ovários (contracetivos orais) e pelas glândulas suprarrenais (glucocorticóides).^[2,11,14,22,23]

1.3.7. Outras terapias

1.3.7.1. Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, podem conferir um benefício para a saúde do hospedeiro.^[28] Estes geralmente não prejudicam o seu hospedeiro e contribuem para a diversificação da microbiota, podendo assim prevenir ou auxiliar na resolução de doenças.

Os probióticos podem atuar através de vários mecanismos: ocupar passivamente um nicho ecológico semelhante ao dos microrganismos patogénicos, impedindo diretamente a sua colonização; competir diretamente contra bactérias patogénicas através da secreção de fatores antimicrobianos como bacteriocinas e péptidos antimicrobianos; modular o sistema imunológico, direcionando-o a atacar microrganismos causadores de doenças; e ainda promover a tolerância imunológica, reduzindo a inflamação e a gravidade da doença.^[18]

1.3.7.1.1. Probióticos com efeito na *acne vulgaris*

As formulações probióticas estão cada vez mais disponíveis para cuidado, prevenção e tratamento de doenças de pele; e com benefícios antienvhecimento, representando assim uma área emergente para a saúde da pele.^[29] Na **Tabela 1** encontram-se alguns exemplos de produtos cosméticos disponíveis no mercado português que apresentam efeito probiótico.

Várias evidências indicam que os probióticos modificam os fatores fisiopatológicos que contribuem para a acne, melhorando potencialmente a adesão dos doentes ao tratamento. Os probióticos demonstram benefícios diretos e indiretos no tratamento da acne: inibindo diretamente o crescimento de *C. acnes* e diminuindo a resposta inflamatória, e indiretamente, reduzindo alguns dos efeitos secundários dos tratamentos clássicos, nomeadamente a resistência bacteriana, apresentando-se por isso como uma alternativa promissora à utilização de antibióticos.^[3-5,13] Na **Tabela 2** encontram-se alguns exemplos de estudos experimentais com estirpes probióticas que apresentaram atividade contra *C. acnes*.

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

Tabela 1 – Alguns produtos cosméticos disponíveis no mercado que apresentam efeito probiótico.

Produto	Tipo de produto	Tipo de necessidade	Composição	Alegações
Vichy Minéral 89 – Probiotic Fractions [30]	Sérum	Hidratação	Fermento de <i>Vitreoscilla</i>	Repara a função barreira da pele ao estimular a regeneração epidérmica. Estimula as defesas naturais da pele, combinando propriedades antioxidantes e ativando as defesas imunológicas da pele.
Vichy Normaderm Phytosolution – Cuidado diário dupla ação [31]	Creme	Acne	Lisado de fermento bífido	Fortalece a função barreira da pele.
Dr. Jart+ Vital Hydra Solution™ Biome Water Cream [32,33]	Creme	Hidratação	Fermento de <i>Streptococcus thermophilus</i>	Ajuda a reequilibrar o microbioma da pele. Estimula naturalmente as bactérias boas na pele.
Lancôme Advanced Génifique Yeux Light Pearl™ [34,35]	Contorno de olhos	Antienvelhecimento	Lisado de fermento bífido, extrato de levedura	Reduz comprovadamente os papos, olheiras e rugas, fortalecendo também as pestanas.
Beauty of Joseon Relief Sun Rice + Probiotics [36,37]	Creme	Proteção solar	Extrato de fermento de abóbora/ <i>Lactobacillus</i> , Extrato de fermento de soja/ <i>Bacillus</i> , fermento de arroz/ <i>Monascus</i> , fermento de arroz/ <i>Lactobacillus</i> , fermento de <i>Aspergillus</i> , filtrado de fermento de arroz/ <i>Saccharomyces</i>	Oferece à pele uma proteção fiável contra a radiação UVA e UVB. Hidrata intensamente e tem efeitos calmantes.

Tabela 2 – Estudos experimentais com estirpes probióticas e a sua atividade contra *C. acnes*.

Estirpes probióticas	Mecanismo de ação principal	Modelo experimental
<i>Lactococcus</i> sp. HY 449 <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Lactobacillus salivarius</i> LS03 [4,20,38–41]	Produção de bacteriocina (inibição do crescimento de <i>C. acnes</i>).	<i>In vitro</i>
<i>Streptococcus thermophilus</i> [4,20,42,43]	Aumento da produção de ceramidas, atividade antimicrobiana secundária (restauração da barreira da pele, inibição do crescimento de <i>C. acnes</i>).	<i>In vitro, in vivo</i>
<i>Lactobacillus plantarum</i> [4,39]	Produção de péptidos antimicrobianos (inibição do crescimento de <i>C. acnes</i>).	<i>In vivo</i>
<i>Lactobacillus paracasei</i> CNCM I-2116 [20]	Melhoria da função barreira da pele.	<i>In vitro</i>
Várias estirpes de <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> [20,44]	Aderência à queratina; inibição da formação de biofilme de bactérias patogênicas; capacidade limitada de aderir a <i>C. acnes</i> .	<i>In vitro</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Lactobacillus bulgaricus</i> (oral) [20]	Um total de 300 pessoas com acne; duas semanas de tratamento. Melhora clínica em 80% das pessoas com acne.	Ensaio clínico
Loção em pó concentrada obtida da cultura do sobrenadante de <i>Enterococcus faecalis</i> SL-5 (tópico) [20,45]	Um total de 70 pessoas com acne; oito semanas de tratamento. Foi observado uma redução das lesões inflamatórias.	RCT, duplo cego, placebo controlado

Legenda: RCT – ensaio clínico randomizado.

1.3.7.1.1.1. Probióticos tópicos versus orais

Vários estudos tanto *in vitro* como *in vivo* sugerem que os probióticos podem ser usados topicamente e/ou oralmente no tratamento da acne.

Evidências crescentes sugerem que os probióticos tópicos podem melhorar a barreira da pele e aumentar a produção secundária de péptidos antimicrobianos. A **Figura 3** mostra os possíveis mecanismos de ação dos probióticos tópicos na melhoria da saúde da pele. Os probióticos tópicos representam um método direto para modular a microbiota da pele e a resposta imune na acne. Além da modulação da microflora da pele, os probióticos tópicos parecem melhorar a função barreira da pele e inibir o crescimento de *C. acnes* na unidade pilosebácea através da secreção de substâncias com ação antimicrobiana. Este tratamento é considerado seguro e sem efeitos adversos, especialmente quando comparado às terapias padrão, que por vezes podem ser mais agressivas.^[5,18,20,46]

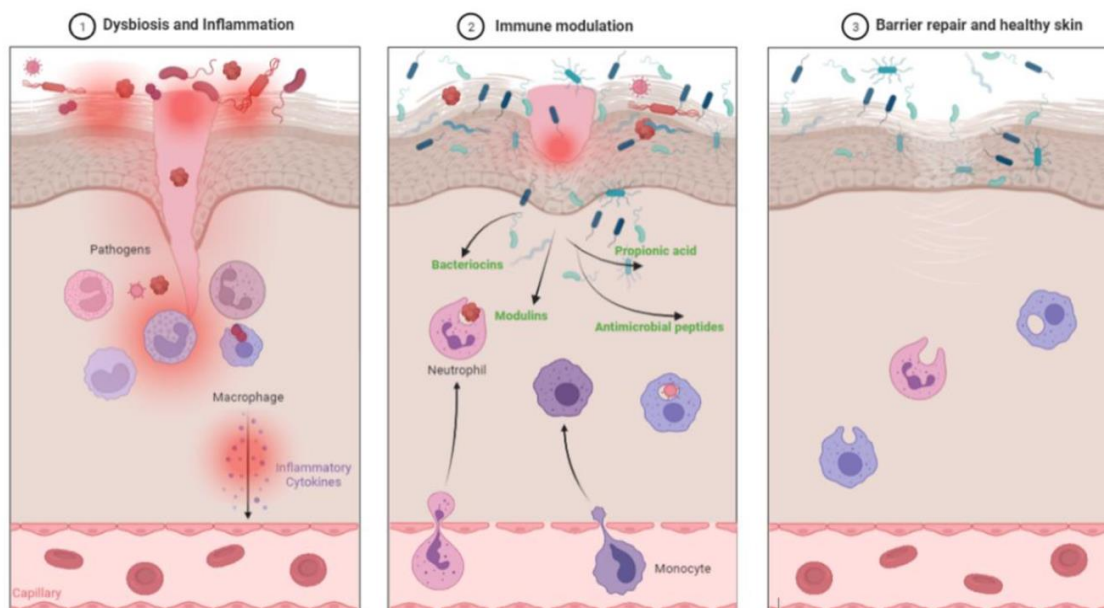


Figura 3 – Mecanismos dos probióticos tópicos na melhoria da saúde da pele. (1) Disbiose e infecção devido a bactérias patogênicas (cor vermelha) causando inflamação. (2) Bactérias probióticas (cor azul-esverdeado) ocupam um nicho ecológico semelhante ao das bactérias patogênicas e evitam a sua colonização. Os probióticos melhoram a tolerância imunológica, reduzem a inflamação e libertam bioquímicos importantes como bacteriocinas, modulinas e peptídeos antimicrobianos que inibem o crescimento de microrganismos patogênicos. (3) Recuperação da função barreira da pele, levando a uma pele saudável com bactérias comensais saudáveis. (Adaptado de Topical Probiotics – More Than a Skin Deep, Habeebuddin M. et al. [47]).

Os probióticos orais também demonstraram ser eficazes no tratamento da acne. A rutura da microbiota intestinal também tem sido implicada na patogénese da acne através do eixo intestino-pele, sugerindo a potencial utilidade dos probióticos orais. Assim, a modulação da microflora intestinal via probióticos orais pode influenciar indiretamente a *acne vulgaris*. Embora o mecanismo de ação dos probióticos orais ainda não tenha sido totalmente elucidado, presume-se que estes provoquem alterações nas respostas do sistema imunológico inato e adaptativo.^[18,29,48]

Atualmente, existem disponíveis no mercado português uma variedade de produtos que contêm estirpes probióticas. Estes produtos, que se destinam principalmente a restaurar a microflora intestinal e vaginal, podem apresentar na sua composição apenas uma estirpe bacteriana ou uma mistura de estirpes bacterianas. Na **Tabela 3** encontra-se um resumo destes produtos, a sua forma farmacêutica, a sua composição, os seus usos e modo de administração.

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

Tabela 3 – Forma farmacêutica, composição, usos/alegações e administração de alguns produtos disponíveis no mercado português que contêm estirpes probióticas.

Produto	Forma farmacêutica	Composição	Usos/alegações	Administração
UL-250 [®] [49]	Cápsula	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 [®] 250 mg/cápsula; Sacarose; Estearato de magnésio; Lactose mono-hidratada.	Está indicado para o tratamento sintomático da diarreia aguda em crianças e adultos e para a prevenção da diarreia associada à toma de antibióticos.	Oral – Uma cápsula, três vezes ao dia durante cinco dias.
ATYFLOR [®] [50]	Saqueta	Frutooligossacarídeos 990 mg/saqueta; 7 estirpes bacterianas 1x10 ⁹ UFC/saqueta (<i>Lactobacillus casei</i> PXN [®] 37 TM , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PXN [®] 54 TM , <i>Streptococcus thermophilus</i> PXN [®] 66 TM , <i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN [®] 35 TM , <i>Bifidobacterium breve</i> PXN [®] 25 TM , <i>Bifidobacterium infantis</i> PXN [®] 27 TM , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> PXN [®] 39 TM).	Ajuda a restabelecer a microflora intestinal, pois as bactérias benéficas do organismo podem ser afetadas por alterações do meio ambiente e da dieta. Pode ser usado em adultos bem como em crianças.	Oral – Uma saqueta por dia durante ou depois das refeições. Dissolver o conteúdo de uma saqueta em água, leite ou sumo.
Symbiosys [®] alflorex [®] [51]	Cápsula	<i>Bifidobacterium longum</i> 35624 [®] ; Amido de milho; Estearato de magnésio; Hipromelose.	Desenvolvido para o equilíbrio interior, especialmente em caso de desconforto gastrointestinal recorrente.	Oral – Uma cápsula por dia durante, pelo menos um mês.
Symbiosys [®] cystalia [®] [52]	Saqueta orodispersíveis	2 estirpes bacterianas 1x10 ⁹ UFC/saqueta (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LRO6, <i>Lactobacillus plantarum</i> LP02); Arando vermelho 500 mg; Sorbitol; Xilitol; Aroma mirtilo; Dióxido de silício; Maltodextrina.	Desenvolvido para ajudar a manter o equilíbrio do trato urinário em casos de desconfortos urinários persistentes.	Oral – Uma saqueta todas as manhãs, durante pelo menos um mês.
Floradela [®] [53]	Cápsula	2 estirpes bacterianas 5x10 ⁹ UFC/cápsula (<i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14 [®] , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 [®]); Maltodextrina; Celulose cristalina; Sais de magnésio de ácidos gordos; Dióxido de titânio.	Desenvolvido para restaurar e manter equilibrada a flora vaginal da mulher, que pode estar alterada por diversos fatores.	Oral – Uma ou duas cápsulas por dia.

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

Portanto, uma estratégia de tratamento eficaz poderá ser a associação de probióticos tópicos e orais no tratamento da *acne vulgaris*. Além disso, a utilização combinada de probióticos e antibióticos tópicos e/ou orais pode ser vantajosa. Esta estratégia permite direcionar a sua atividade à bactéria patogénica enquanto fornece suporte às bactérias comensais e benéficas da pele.^[48]

1.3.7.2. Bacteriófagos

Os bacteriófagos são vírus que só infetam bactérias e por isso apenas conseguem multiplicar-se nas células bacterianas. Estes microrganismos são membros essenciais da microbiota humana e, portanto, podem desempenhar um papel regulador importante na saúde e na doença da pele humana.^[26,27]

De acordo com o ciclo de vida, os bacteriófagos podem ser diferenciados em quatro fases distintas^[27,54]:

- Fagos líticos (fagos virulentos), o tipo mais comum: o fago, após infeção, assume o material genético bacteriano para produzir proteínas e multiplicar-se até promover a lise celular bacteriana;
- Fagos lisogénicos ou temperados (profagos): o fago dormente integra-se no DNA bacteriano do hospedeiro, modificando o seu genoma com o potencial de conferir ou reduzir a patogenicidade;
- Fagos pseudo-lisogénicos: o fago permanece dormente na célula bacteriana sem integração no genoma da célula e sem causar lise celular até que condições ambientais mais favoráveis permitam que o fago entre num ciclo lítico ou lisogénico;
- Infeção crónica: libertação lenta e crónica de fagos da célula bacteriana hospedeira sem causar morte celular.

1.3.7.2.1. Bacteriófagos com atividade contra *Cutibacterium acnes*

A aplicação de bacteriófagos como agentes antimicrobianos para o controlo de patógenos não é uma abordagem nova. A terapia com bacteriófagos foi usada, por um longo período, na Europa Oriental e na antiga União Soviética. Atualmente, esta terapia ainda é usada em alguns países da antiga União Soviética como a Polónia, Rússia e Geórgia para o tratamento de algumas infeções. Recentemente, a terapia fágica está a voltar a ganhar interesse e a ser reintroduzida nos países ocidentais como uma potencial alternativa aos antibióticos.^[54-56]

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

A potencial aplicação clínica de bacteriófagos no tratamento da *acne vulgaris* tem-se mostrado promissora. Fagos ativos contra *C. acnes* têm sido isolados da pele, da cavidade oral e do trato gastrointestinal. Na **Tabela 4** encontram-se descritos alguns bacteriófagos que são ativos contra *C. acnes*. É importante notar que apenas fagos com atividade lítica comprovada devem ser usados em terapia fágica porque fagos lisogênicos carregam o risco de transdução de resistência a antibióticos ou genes patogênicos, podendo levar a lise celular tardia. No entanto, a transdução pode ser usada para nosso benefício, modificando geneticamente fagos a transferir genes que revertem a resistência a antibióticos ou aumentam a suscetibilidade bacteriana a antibióticos.^[26,27]

Tabela 4 – Alguns bacteriófagos com atividade relatada contra *Cutibacterium acnes*.^[26]

Designação dos bacteriófagos	Local de isolamento	Ciclo de vida	Atividade/especificidade
PA6	Pele	Lítico	Capaz de lisar <i>C. acnes</i> , mas incapaz de lisar outras estirpes que fazem parte da microbiota da pele.
PAD2-PAD48 PAS2-PAS52	Pele	Pseudo-lisogênicos	Apenas infetou <i>C. acnes</i> .
PAC1-PAC10	-	Pseudo-lisogênicos	Lise de estirpes de <i>C. acnes</i> . Espectro lítico estreito.

Os fagos possuem características que lhes conferem vantagens em relação aos antibióticos, por exemplo, são específicos para o seu hospedeiro bacteriano, o que pode minimizar a probabilidade de aparecimento de infecções secundárias; multiplicam-se no local de infecção, limitando a pressão sobre a flora normal de outros órgãos; diminuem a formação de biofilmes; são facilmente isolados e possuem baixo custo; apresentam perfis de segurança favoráveis e boa tolerância; e apresentam um baixo impacto ambiental devido à sua origem natural. No entanto, existem também algumas limitações da aplicação potencial de fagos anti-*C. acnes*, como a baixa variabilidade de bacteriófagos de *C. acnes*; o risco de transdução de genes patogênicos, como mencionado anteriormente; a resistência a fagos; e o desconhecimento da dose ótima, da via de administração, da frequência e duração do tratamento.^[26,27,54,57]

A terapia com bacteriófagos parece ser uma alternativa promissora. Esta terapia pode substituir ou complementar a antibioterapia convencional. A utilização combinada de antibióticos e bacteriófagos pode melhorar a eficácia da erradicação de bactérias e biofilmes, ajudar a eliminar a resistência a antibióticos e prevenir o aparecimento de bactérias resistentes, e ainda eliminar os efeitos secundários dos antibióticos.^[26,27]

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

Mesmo com numerosos tratamentos disponíveis para o tratamento ou controlo de *acne vulgaris*, não existe uma cura definitiva para esta condição e, além disso, alguns dos tratamentos disponíveis apresentam efeitos adversos significativos. Assim, existe a necessidade de desenvolver novos métodos de tratamento que atuem de forma segura e eficaz no tratamento da acne.^[5,13]

2. Objetivo

Este trabalho tem como objetivo principal estudar o perfil probiótico de diferentes bactérias ácido-láticas com a finalidade de avaliar o seu potencial como alternativa ou adjuvante às terapêuticas convencionais utilizadas no tratamento da *acne vulgaris*.

Especificamente pretende-se:

- Determinar, *in vitro*, a atividade antimicrobiana de sobrenadantes obtidos de estirpes isoladas da pele e de probióticos comerciais contra *C. acnes*;
- Estudar a atividade destes sobrenadantes contra outras bactérias envolvidas na *acne vulgaris*, como *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*;
- Avaliar a capacidade de bactérias isoladas da pele e de probióticos comerciais afetarem diretamente, por competição, o crescimento de bactérias envolvidas na *acne*.

3. Materiais e Métodos

3.1. Isolamento e caracterização de estirpes da pele

3.1.1. Reagentes

- **Man Rogosa Sharpe (MRS)** (VWR Chemicals) **Agar** (Grisp Research Solutions): meio sólido usado para isolamento e cultura de bactérias ácido-lácticas;
- **MRS** (VWR Chemicals): meio líquido para cultura de bactérias ácido-lácticas e preparação de sobrenadantes;
- **Brain Heart Infusion (BHI)** (VWR Chemicals) **Agar** (Grisp Research Solutions) **suplementado com glucose a 5%:** meio sólido usado para o isolamento e cultura de bactérias anaeróbias;
- **BHI** (VWR Chemicals) **suplementado com glucose a 5%:** meio líquido para cultura de bactérias anaeróbias e preparação de sobrenadantes;
- **Solução glucose a 25%** (FisherChemical): utilizada para a suplementação do meio BHI;
- **BHI** (VWR Chemicals) **suplementado com glicerol a 20%:** meio para conservação de estirpes bacterianas;
- **Glicerol** (LABCHEM): utilizado para a suplementação do meio BHI.

3.1.2. Isolamento e caracterização das estirpes da pele

As estirpes utilizadas neste trabalho foram isoladas da pele de 5 voluntários saudáveis (sob o parecer positivo da comissão de ética da UBI – CE-UBI-Pj-2022-052) e cultivadas em meio MRS Agar a 37°C durante 48 horas, em condições de microaerofilia, ou em BHI Agar suplementado com glucose a 5% a 37°C durante 72 horas, em condições anaeróbias. Após a incubação, foram selecionadas 3 colónias morfológicamente diferentes de cada voluntário e posteriormente cultivadas nos diferentes meios durante 48-72 horas. De seguida, estas estirpes foram transferidas para tubos de Falcon com caldo MRS ou BHI suplementado com glucose a 5% e novamente incubadas nas mesmas condições. As estirpes foram armazenadas em BHI suplementado com glicerol a 20% a -80°C, até à sua utilização. As características morfológicas das estirpes isoladas foram determinadas

por coloração de Gram. Na **Tabela 5** encontram-se as estirpes isoladas e a designação atribuída.

Tabela 5 – Estirpes isoladas de voluntários e a designação atribuída.

	Voluntário 1			Voluntário 2			Voluntário 3			Voluntário 4			Voluntário 5
Designação atribuída	AF1	AF2	AF3	AO1	AO2	AO3	LM1	LM2	LM3	NL1	NL2	NL3	OF2

Legenda: a estirpe bacteriana OF2 apresentou um halo aquando do seu isolamento, indicando uma possível atividade.

3.1.3. Preparação de sobrenadantes de estirpes isoladas da pele

Para a preparação de sobrenadantes, as estirpes foram primeiramente incubadas em caldo MRS a 37°C durante 24 horas, em condições de microaerofilia ou em BHI suplementado com glucose a 5% a 37°C durante 72 horas, em condições anaeróbias. Após incubação, as culturas bacterianas foram centrifugadas a 4500 rpm durante 10 minutos a 4°C numa centrífuga de bancada (Thermo Scientific Heraeus Multifuge 1). Por fim, os sobrenadantes obtidos foram filtrados com um filtro de 0,22 µm para Eppendorfs e armazenados a -80°C, até posterior utilização.

Os sobrenadantes produzidos por estirpes isoladas da pele de voluntários foram posteriormente monitorizados para atividade antimicrobiana e pH.

3.2. Isolamento de estirpes de probióticos comerciais

3.2.1. Reagentes

- **MRS** (VWR Chemicals) **Agar** (Grisp Research Solutions): meio sólido usado para isolamento e cultura de bactérias ácido-láticas;
- **MRS** (VWR Chemicals): meio líquido para cultura de bactérias ácido-láticas e preparação de sobrenadantes;
- **Phosphate Buffered Saline (PBS)** [1,37 M de NaCl (FisherChemical) com 27 mM de KCl (ChemLab), 100 mM de Na₂HPO₄ (FisherChemical) e 20 mM de KH₂PO₄ (ChemLab)]: solução para dissolução de probióticos;
- **BHI** (VWR Chemicals) **suplementado com glicerol a 20%**: meio para conservação de estirpes bacterianas;

- **Glicerol** (LABCHEM): utilizado para a suplementação do meio BHI.

3.2.2. Isolamento

Os probióticos usados neste trabalho encontravam-se disponíveis no âmbito de trabalhos em curso no grupo de investigação e destinam-se à reposição da flora saudável intestinal e vaginal.

Para o isolamento das bactérias, os probióticos foram colocados em PBS num banho a 37°C até dissolução completa. De seguida, uma alíquota foi recolhida e espalhada numa placa de MRS Agar. As placas foram incubadas a 37°C durante 48 horas, em condições de microaerofilia. As estirpes foram isoladas por repicagem sucessiva para novas placas de MRS Agar por períodos de 48 horas. Posteriormente, as estirpes foram transferidas para tubos de Falcon com caldo MRS e incubadas nas mesmas condições.

As estirpes isoladas foram armazenadas em BHI suplementado com glicerol a 20% a -80°C, até uso. As estirpes probióticas usadas e as suas características encontram-se na **Tabela 6**.

Tabela 6 – Estirpes probióticas utilizadas e suas características.

Espécie de bactéria	Classificação Gram	Designação atribuída
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Gram-positiva	LAG
<i>Lactobacillus casei</i> DG®	Gram-positiva	LC
<i>Lactobacillus helveticus</i>	Gram-positiva	LH
<i>Lactobacillus reuteri</i> RS-14	Gram-positiva	LRV
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1	Gram-positiva	LRhV
<i>Lactobacillus casei subsp. rhamnosus</i> <i>doderlain</i>	Gram-positiva	LCG

3.2.3. Preparação de sobrenadantes de estirpes probióticas

Para a preparação de sobrenadantes colocou-se primeiro as estirpes isoladas a incubar em caldo MRS a 37°C durante 24 horas, em condições de microaerofilia. Após incubação, as culturas bacterianas foram centrifugadas a 4500 rpm durante 10 minutos a 4°C numa centrífuga de bancada (Thermo Scientific Heraeus Multifuge 1). Por fim, os

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

sobrenadantes obtidos foram filtrados com um filtro de 0,22 µm para Eppendorfs e armazenados a -80 °C, até uso.

Os sobrenadantes produzidos por estirpes probióticas foram posteriormente monitorizados para atividade antimicrobiana e pH.

3.3. Extração do DNA e análise do DNA polimórfico aleatoriamente amplificado (RAPD)-PCR

3.3.1. Reagentes

- **Agarose** (MB14403, NZYTECH): usada para a preparação do gel de agarose;
- **Primer M13 100 µM** (Stabvida): usado para a preparação da mastermix;
- **NZYTaq II 2X Green MasterMix** (NZYTECH): solução que contém a enzima NZYTaq II DNA polimerase (MB354, NZYTECH), nucleótidos e outros aditivos. Usada para a preparação da mastermix;
- **MgCl₂ 25 mM** (VWR Life Science): usado para a preparação da mastermix;
- **Água para preparações de injetáveis** (Hikma Farmacêutica, Portugal): usada para a preparação da mastermix;
- **GreenSafe Premium** (MB13201, NZYTECH): usado para detetar ácidos nucleicos no gel de agarose;
- **NZYDNA Ladder VI** (NZYTECH): marcador de peso molecular de DNA.

3.3.2. Extração de DNA

O DNA bacteriano foi extraído através da utilização do KIT comercial E.Z.N.A. Bacterial DNA Kit (Omega Bio-Tek) seguindo as instruções do fabricante.^[58] Para confirmação da extração de DNA, alíquotas de 5 µL de cada amostra de DNA foram visualizadas por eletroforese (100 V) em gel de 1% de agarose. O DNA foi diluído em tampão de eluição para uma concentração final de 2,5 ng/µL e armazenado a -20 °C.

3.3.3. PCR

Neste trabalho, foi usado o primer M13 (5'-GAG GGT GGC GGT TCT-3') na concentração stock de 100 µM e as reações PCR foram realizadas num termociclador (Bio-Rad T100 Thermal Cycler) nas seguintes condições: 3 min a 95 °C de desnaturação inicial, 40 ciclos

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

constituídos por 1 min a 94 °C, 1 min a 45 °C e 1 min a 72 °C e uma extensão final a 72 °C durante 7 min e mantidas indefinidamente a 10 °C.

Cada reação RAPD-PCR foi realizada num volume total de 20 µL contendo 2 µL de DNA e 18 µL de mastermix (10 µL de NZYTAq II 2X Green MasterMix; 0,6 µL de MgCl₂ 0,75 mM; 0,4 µL de primer M13 1 µM; 7 µL de água para preparações de injetáveis). Os produtos de PCR foram submetidos a uma eletroforese (120 V) durante 120 min com arrefecimento, num gel de 1,5% de agarose contendo GreenSafe Premium. Um marcador de peso molecular de DNA (NZYDNA Ladder VI) foi usado como um padrão de peso molecular.

3.4. Atividade antimicrobiana

A atividade antimicrobiana dos sobrenadantes produzidos a partir de estirpes isoladas da pele e de estirpes probióticas foi determinada através de dois métodos distintos: o método de microdiluição em caldo, numa microplaca de 96 poços, adaptado da norma CLSI M11-A6: Métodos para testes de suscetibilidade antimicrobiana de bactérias anaeróbias^[59]; e através de uma adaptação do método de difusão agar descrito por Tagg e McGiven.^[60,61]

3.4.1. Estirpes

As estirpes utilizadas na caracterização da atividade antimicrobiana dos sobrenadantes foram adquiridas de coleções de culturas internacionais ATCC (American Type Culture Collection) e DSMZ (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH) e selecionadas de acordo com o principal microrganismo patogénico da *acne vulgaris*, *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), e os microrganismos que fazem parte da microbiota da pele e que estão também envolvidos no desenvolvimento da doença, como *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) e *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*). As estirpes utilizadas e as suas características encontram-se na **Tabela 7**.

Tabela 7 – Estirpes bacterianas utilizadas no estudo da atividade antimicrobiana.

Espécie de bactéria	Estirpe	Classificação Gram	Condições de crescimento
<i>Cutibacterium acnes</i>	DSM1897	Gram-positiva	37°C; anaerobiose; 72h
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC6538	Gram-positiva	37°C; aerobiose; 24h
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	DSM28764	Gram-positiva	37°C; aerobiose; 24h

3.4.2. Reagentes

- **BHI** (VWR Chemicals) **Agar** (Grisp Research Solutions) **suplementado com glucose a 5%**: meio sólido para a cultura de bactérias anaeróbias;
- **BHI** (VWR Chemicals) **suplementado com glucose a 5%**: meio líquido para a preparação dos inóculos de bactérias anaeróbias e realização de ensaios;
- **BHI** (VWR Chemicals) **SoftAgar** (Grisp Research Solutions) **suplementado com glucose a 5%**: meio sólido com quantidade de agar reduzida a 3,25 g/L de agar utilizado para a realização de ensaios em difusão em agar;
- **Solução glucose a 25%** (FisherChemical): utilizada para a suplementação do meio BHI;
- **Tryptic Soy Agar (TSA)** (Biolife): meio sólido para a cultura de bactérias aeróbias;
- **Solução salina estéril a 0,85% (NaCl)** (FisherChemical): utilizada para preparar a suspensão microbiana com densidade definida, no processo de preparação do inóculo.

3.4.3. Determinação da concentração mínima inibitória

A concentração mínima inibitória (CMI) é definida como a menor concentração de um agente antimicrobiano responsável por inibir o crescimento visível de um microrganismo. Assim, a CMI dos sobrenadantes foi determinada visualmente, e consistiu na primeira diluição onde se verificou a ausência de turbidez, comparando com os poços de controlo de crescimento microbiano e controlos de esterilidade do meio. Esta determinação ocorreu 72 horas após incubação para a bactéria *C. acnes*.

3.4.3.1. Preparação do inóculo

A bactéria *C. acnes* foi incubada numa placa de Petri com BHI Agar suplementado com glucose a 5% durante 72 horas a uma temperatura de 37°C em condições anaeróbias. De seguida, colónias isoladas foram suspensas em solução salina estéril (NaCl) a 0,85% acertando-se a densidade ótica a 0,5 McFarland, que corresponde aproximadamente a $1,5 \times 10^8$ UFC/mL. Após a suspensão ser homogeneizada, realizou-se uma diluição (1:75), em meio BHI suplementado com glucose a 5%, obtendo-se uma solução com aproximadamente 2×10^6 UFC/mL. Na microplaca, o inóculo sofre uma nova diluição (1:2), originando uma concentração final de inóculo de 1×10^6 UFC/mL.

3.4.3.2. Preparação da microplaca

Na **Figura 4** encontra-se uma representação esquemática da microplaca para determinar a CMI dos sobrenadantes. Inicialmente, todos os poços da linha B-G foram preenchidos com 100 μ L de BHI suplementado com glucose a 5%, exceto a linha H que foi preenchida com 200 μ L de BHI suplementado com glucose a 5% e usada como controlo de esterilidade. A linha G foi suplementada com 100 μ L de suspensão bacteriana de *C. acnes* e usada como controlo de crescimento. À linha A foram adicionados 200 μ L de sobrenadante e, posteriormente, realizaram-se diluições sucessivas 1:2 até à linha F, ou seja, 100 μ L do poço da linha A foram transferidos para o poço da linha B e assim sucessivamente até se alcançar a linha F. Finalmente, 100 μ L da suspensão bacteriana de *C. acnes* foram adicionados às linhas A-F. Após inoculação, a placa de microdiluição foi incubada a 37°C, em anaerobiose durante 72 horas.

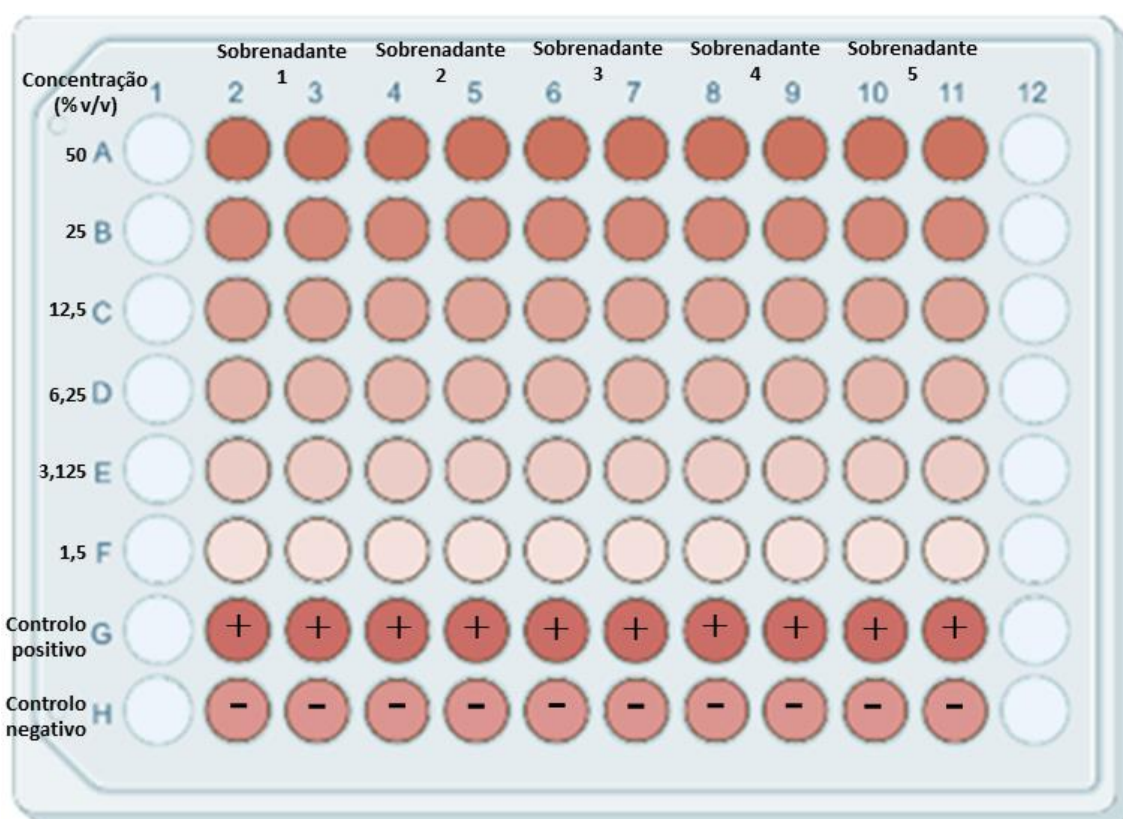


Figura 4 – Representação esquemática da microplaca de 96 poços no ensaio para determinar a CMI. Legenda: Controlo positivo (+) representa poços com meio de cultura líquido e inóculo; Controlo de esterilidade (-) representa poços apenas com meio de cultura líquido; Poços coloridos (Linha A-F) representam poços com sobrenadante e inóculo; Poços a branco (colunas 1 e 12) representam poços que não foram utilizados para o ensaio.

3.4.3.3. Tratamento de resultados

Para além da determinação visual da CMI, foi efetuada uma análise para averiguar o efeito de concentrações sub-inibitórias em reduzir significativamente o crescimento microbiano. Para tal, as absorvâncias de cada poço da microplaca foram lidas a 600 nm

num leitor de microplacas (Biorad, Tokyo Japan) ao t₀h e ao t₇₂h. Posteriormente, descontou-se os valores das absorvâncias obtidas em t₀h às absorvâncias obtidas em t₇₂h, para eliminar interferentes, e realizou-se a média dos duplicados. Os resultados foram validados tendo em conta o controlo negativo (assegura a esterilidade do meio) e convertidos em percentagem de crescimento microbiano normalizada ao controlo positivo (máximo crescimento do microrganismo *C. acnes*). Estes valores são expressos em função dos valores médios \pm desvio-padrão de pelo menos 2 ensaios independentes.

O tratamento dos resultados foi efetuado através de folhas de cálculo programadas em Excel (Microsoft® Excel®). A construção dos gráficos foi realizada através do programa informático GraphPad Prism (versão 8.0.1 para Windows, GraphPad Software, La Jolla Califórnia, EUA).

3.4.4. Determinação da concentração mínima letal

A concentração mínima letal (CML) é definida como a menor concentração de um agente antimicrobiano capaz de provocar a morte de um microrganismo. A CML dos sobrenadantes foi determinada posteriormente ao ensaio da CMI. Numa placa de Petri com BHI Agar suplementado com glucose a 5% foram pipetados 5 μ L dos poços que não exibiram crescimento bacteriano aparente. De seguida, as placas foram incubadas a 37°C, em anaerobiose durante 72 horas. A concentração mais baixa do sobrenadante para a qual não se observou a presença de UFC na placa, foi registada como a CML.

3.4.5. Método de difusão agar

3.4.5.1. Preparação dos inóculos

A determinação da atividade antimicrobiana dos sobrenadantes por difusão em agar foi determinada para as estirpes *C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*. Para isso, a estirpe bacteriana *C. acnes* foi incubada numa placa de Petri com BHI Agar suplementado com glucose a 5% durante 72 horas a uma temperatura de 37°C em condições anaeróbias. As estirpes bacterianas *S. aureus* e *S. epidermidis* foram incubadas em placas de Petri com TSA durante 24 horas a uma temperatura de 37°C em condições aeróbias. Posteriormente, colónias isoladas foram suspensas em BHI suplementado com glucose a 5% acertando-se a densidade ótica a 0,5 McFarland (previamente otimizada) para cada uma das estirpes, que corresponde aproximadamente a $1-2 \times 10^8$ UFC/mL.

3.4.5.2. Preparação da placa de Petri

Em placas de Petri, 1 mL da preparação de inóculo foi adicionado a 20 mL de BHI SoftAgar suplementado com glucose a 5%. Após a solidificação do meio, poços com 4 mm de diâmetro foram perfurados nas placas de SoftAgar. Estes poços foram preenchidos

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

com 70 µL de sobrenadante das estirpes em estudo. PBS e meio MRS foram usados como controlos negativos. As placas foram mantidas à temperatura ambiente por alguns minutos para permitir a difusão do sobrenadante, seguida de incubação nas condições ótimas de crescimento para as bactérias do respetivo inóculo. A atividade antimicrobiana foi determinada pela observação macroscópica de zonas de inibição circulares no SoftAgar.

3.5. Ensaio preliminar de competição direta

O ensaio preliminar de competição direta foi realizado na sequência dos ensaios em difusão agar com o objetivo de avaliar outro possível mecanismo de inibição das estirpes isoladas da pele e de probióticos contra os microrganismos indicadores (*C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*).

3.5.1. Reagentes

- **BHI** (VWR Chemicals) **Agar** (Grisp Research Solutions) **suplementado com glucose a 5%**: meio sólido para a cultura de bactérias anaeróbias;
- **BHI** (VWR Chemicals) **suplementado com glucose a 5%**: meio líquido para a preparação dos inóculos de bactérias anaeróbias e realização de ensaios;
- **BHI** (VWR Chemicals) **SoftAgar** (Grisp Research Solutions) **suplementado com glucose a 5%**: meio sólido com quantidade de agar reduzida a 3,25 g/L de agar utilizado para a realização de ensaios;
- **Solução glucose a 25%** (FisherChemical): utilizada para a suplementação do meio BHI;
- **Tryptic Soy Agar (TSA)** (Biolife): meio sólido para a cultura de bactérias aeróbias;
- **MRS** (VWR Chemicals) **Agar** (Grisp Research Solutions): meio sólido para cultura de bactérias ácido-lácticas;
- **MRS** (VWR Chemicals): meio líquido para cultura de bactérias ácido-lácticas e preparação de sobrenadantes.

3.5.2. Preparação dos inóculos

A estirpe bacteriana *C. acnes* foi incubada numa placa de Petri com BHI Agar suplementado com glucose a 5% durante 72 horas a uma temperatura de 37°C em condições anaeróbias. As estirpes bacterianas *S. aureus* e *S. epidermidis* foram

incubadas em placas de Petri com TSA durante 24 horas a uma temperatura de 37°C em condições aeróbias. Posteriormente, colónias isoladas foram suspensas em BHI suplementado com glucose a 5%, acertando-se a densidade ótica a 0,5 McFarland, conforme descrito anteriormente para o método de difusão agar.

3.5.3. Preparação das estirpes isoladas da pele e de probióticos

As estirpes em estudo foram incubadas em MRS Agar a 37°C durante 48 horas em condições de microaerofilia. De seguida, colónias isoladas foram transferidas para tubos de Falcon com caldo MRS e incubadas durante 24 horas a uma temperatura de 37°C em condições de microaerofilia.

3.5.4. Preparação da placa de Petri

Em placas de Petri, 1 mL da preparação de inóculo foi adicionado a 20 mL de BHI SoftAgar suplementado com glucose a 5%. Após a solidificação do meio, 2 µL da preparação das estirpes em estudo foram pipetados na superfície da placa de SoftAgar. As placas foram mantidas à temperatura ambiente por alguns minutos para permitir a difusão da preparação das estirpes em estudo, seguida de incubação nas condições de crescimento do respetivo inóculo. A atividade antimicrobiana foi determinada pela observação macroscópica de zonas de inibição no SoftAgar.

3.6. Detecção de bacteriófagos e determinação de unidades formadoras de placas

A deteção de bacteriófagos e a determinação de unidades formadoras de placas (UFP) foi realizada através do ensaio de diluição em placa.^[62-64] O sobrenadante da estirpe bacteriana OF2 mostrou um comportamento diferente em relação aos sobrenadantes das outras estirpes em estudo o que levou à realização deste ensaio.

3.6.1. Reagentes

- **BHI** (VWR Chemicals) **Agar** (Grisp Research Solutions) **suplementado com glucose a 5%:** meio sólido para a cultura de bactérias anaeróbias;
- **BHI** (VWR Chemicals) **suplementado com glucose a 5%:** meio líquido para a preparação dos inóculos de bactérias anaeróbias e realização de ensaios;

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

- **BHI** (VWR Chemicals) **SoftAgar** (Grisp Research Solutions) **suplementado com glucose a 5%**: meio sólido com quantidade de agar reduzida a 3,25 g/L de agar utilizado para a realização de ensaios;

- **Solução glucose a 25%** (FisherChemical): utilizada para a suplementação do meio BHI.

3.6.2. Preparação do inóculo

A estirpe bacteriana *C. acnes* foi incubada numa placa de Petri com BHI Agar suplementado com glucose a 5% durante 72 horas a uma temperatura de 37°C em condições anaeróbias. Posteriormente, colónias isoladas foram suspensas em BHI suplementado com glucose a 5% acertando-se a densidade ótica a 0,5 McFarland, que corresponde aproximadamente a $1-2 \times 10^8$ UFC/mL.

3.6.3. Preparação da solução de trabalho

A estirpe bacteriana OF2 foi incubada em tubos de Falcon com BHI suplementado com glucose a 5% durante 24 horas a uma temperatura 37°C em condições anaeróbias. De seguida, a cultura foi centrifugada a 4500 rpm durante 10 minutos a 4°C numa centrifugadora de bancada (Thermo Scientific Heraeus Multifuge 1). Metade do sobrenadante obtido foi filtrado com um filtro de 0,22 µm para Eppendorfs, enquanto a outra metade foi diretamente transferida para Eppendorfs.

De forma a determinar a concentração de bacteriófagos nos sobrenadantes filtrado e não-filtrado, foi necessário efetuar diluições seriadas 1:10 dos 2 sobrenadantes. Para isso, num novo Eppendorf foram adicionados 100 µL de sobrenadantes a 900 µL de BHI suplementado com glucose a 5% e assim sucessivamente até se obter 9 diluições.

3.6.4. Preparação das placas de Petri

Em novos Eppendorfs colocou-se em contacto o inóculo e a diluição do fago durante 30 minutos à temperatura ambiente, ou seja, 100 µL da diluição do fago foram pipetados para 900 µL de inóculo. Isto foi realizado para as 9 diluições dos 2 sobrenadantes. Após os 30 minutos, 1 mL da mistura foi adicionado a 20 mL de BHI SoftAgar suplementado com glucose a 5% em placas de Petri. Depois de as placas solidificarem, estas foram colocadas a incubar durante 72 horas a uma temperatura de 37°C em condições anaeróbias. A concentração de fagos foi determinada através da seguinte fórmula:

$$UFP/mL = \frac{\text{Número de placas contadas}}{\text{Fator de diluição} \times \text{Volume de diluição de fago adicionado ao inóculo}}$$

4. Resultados

4.1. Isolamento e caracterização de estirpes da pele

Na **Tabela 8** encontram-se as estirpes isoladas da pele de voluntários e as suas características, relativamente ao seu arranjo morfológico (avaliado pela visualização microscópica após coloração), classificação obtida pela coloração de Gram e pH do seu sobrenadante.

A maioria das estirpes isoladas apresentam-se como estafilococos, à exceção de duas, LM3 e OF2, que se apresentam como estreptococos e bacilos, respetivamente. Em relação à coloração de Gram, todas as estirpes foram classificadas como Gram-positivas. O pH dos sobrenadantes das estirpes isoladas dos voluntários 1-4 variou entre 4,4-4,7, sendo que apenas um sobrenadante (estirpe OF2) apresentou um pH neutro (pH 7).

Tabela 8 – Estirpes isoladas da pele e as suas características.

	Designação atribuída	Arranjo morfológico	Classificação Gram	pH
Voluntário 1	AF1	Estafilococos		4,4
	AF2	Estafilococos	Gram-positiva	4,4
	AF3	Estafilococos		4,7
Voluntário 2	AO1	Estafilococos		4,4
	AO2	Estafilococos	Gram-positiva	4,4
	AO3	Estafilococos		4,4
Voluntário 3	LM1	Estafilococos		4,7
	LM2	Estafilococos	Gram-positiva	4,7
	LM3	Estreptococos		4,4
Voluntário 4	NL1	Estafilococos		4,7
	NL2	Estafilococos	Gram-positiva	4,7
	NL3	Estafilococos		4,4
Voluntário 5	OF2	Bacilos	Gram-positiva	7,0

4.2. Isolamento de estirpes de probióticos comerciais

Na **Tabela 9** encontram-se as estirpes isoladas de probióticos comerciais e as suas características, relativamente à sua classificação obtida pela coloração de Gram e pH do seu sobrenadante.

As estirpes probióticas foram todas classificadas como Gram-positivas e o pH dos seus sobrenadantes variou entre 4,0-4,4.

Tabela 9 – Estirpes probióticas utilizadas de probióticos comerciais e as suas características.

Espécie de bactéria	Designação atribuída	Classificação Gram	pH
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	LAG	Gram-positiva	4,0
<i>Lactobacillus casei</i> DG®	LC	Gram-positiva	4,0
<i>Lactobacillus helveticus</i>	LH	Gram-positiva	4,0
<i>Lactobacillus reuteri</i> RS-14	LRV	Gram-positiva	4,0
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1	LRhV	Gram-positiva	4,4
<i>Lactobacillus casei</i> subsp. <i>rhamnosus</i> <i>doderlain</i>	LCG	Gram-positiva	4,0

4.3. Extração do DNA e análise do DNA polimórfico aleatoriamente amplificado (RAPD)-PCR

4.3.1. PCR

Na **Figura 5** encontra-se representado o dendrograma das estirpes isoladas da pele de voluntários saudáveis e de probióticos comerciais. A partir desta figura, podemos verificar que as estirpes AF1, AF2, AO1, NL1, NL2 e NL3 são geneticamente similares com uma similaridade próxima de 100%. Também as estirpes AF3 e LM2, isoladas de voluntários diferentes, apresentam uma similaridade próxima de 100%. A estirpe AO3 possui uma similaridade de 80% com todas as estirpes anteriores. As estirpes AO2 e LM1 apresentam uma percentagem de similaridade de cerca de 90%. A estirpe LM3 apresenta cerca de 85% de similaridade com a estirpe OF2 com atividade, e a estirpe OF2 sem atividade apresenta aproximadamente 80% de similaridade com as estirpes anteriores. A estirpe *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 (LRhV) apresenta-se a mais diversa em relação às outras estirpes, com uma similaridade de cerca de 30%.

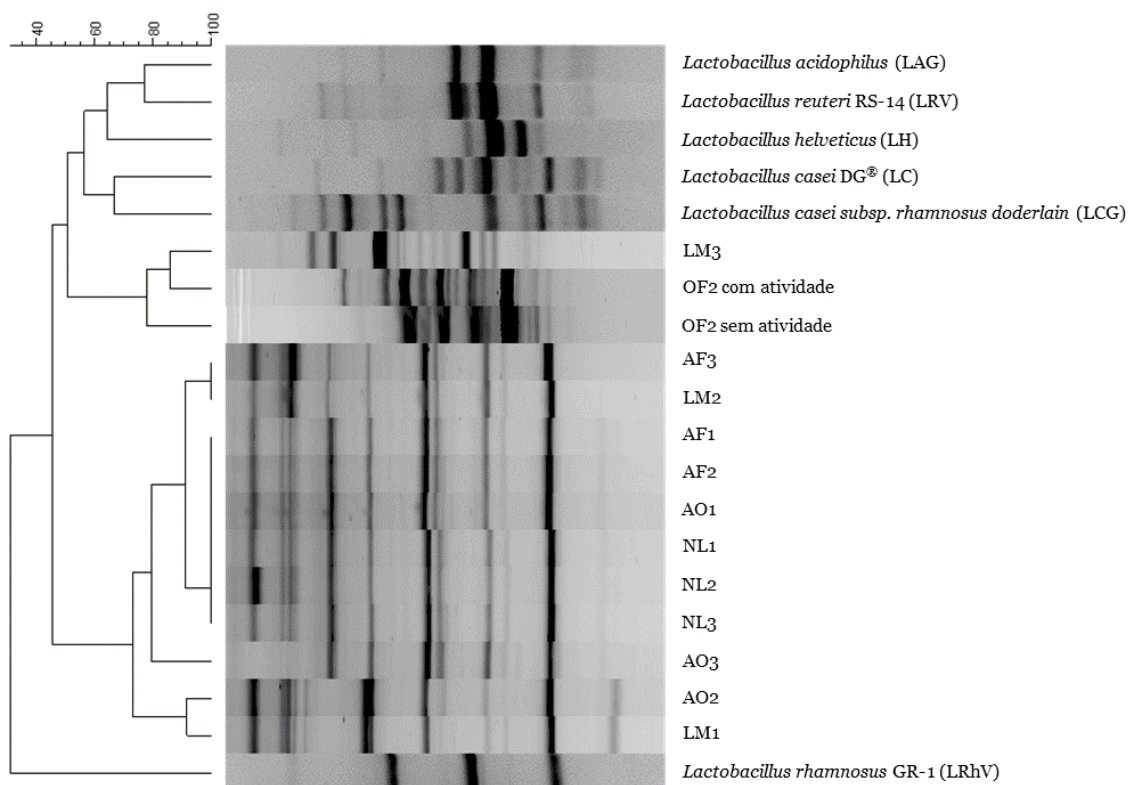


Figura 5 – Dendrograma de 20 estirpes bacterianas, 14 isoladas da pele de voluntários saudáveis e 6 isoladas de probióticos comerciais, obtido através RAPD-PCR com o primer M13. Legenda: a estirpe bacteriana OF2, aquando do seu isolamento, apresentou colónias com diferentes comportamentos (colónias com halo e sem halo).

4.4. Atividade antimicrobiana

A atividade antimicrobiana foi avaliada através do estudo do comportamento de três estirpes bacterianas (*C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*), quando expostas aos sobrenadantes produzidos por estirpes bacterianas isoladas da pele e por estirpes probióticas com origem em produtos comerciais.

4.4.1. Determinação das concentrações mínima inibitória e mínima letal

A atividade antimicrobiana dos sobrenadantes contra *C. acnes* foi avaliada através dos valores da CMI e da CML.

Na **Tabela 10** podemos verificar que, por observação direta da microplaca de 96 poços, se conseguiu determinar a CMI visual para a maioria dos sobrenadantes. Na concentração 50% v/v, não se visualizou turvação do meio para os sobrenadantes AF1, AF2, AO1, AO2, AO3, LM1, LM2, LM3, NL1, NL2, NL3 e LRhV. Na concentração 25% v/v, não se visualizou turvação do meio para os sobrenadantes LC, LAG, LH, LCG e LRV. Para os sobrenadantes AF3 e OF2 não se conseguiu visualizar a ausência de turvação no meio, para a gama de concentrações testadas, não apresentando CMIs visuais.

Quanto à determinação da CML, os sobrenadantes de todas as estirpes da pele apresentaram UFC na placa de agar, não tendo sido possível determinar a sua CML. Os sobrenadantes das estirpes probióticas LC, LH, LCG e LRV apresentaram ausência de crescimento na placa de Petri na concentração 50% v/v, enquanto os sobrenadantes das estirpes probióticas LAG e LRhV apresentaram a formação de UFC na placa para esta concentração, não sendo também possível determinar a sua CML. O sobrenadante OF2 apresentou um aumento de turvação para todas as concentrações não se traduzindo no aparecimento de UFC na placa de agar. Contudo, apesar de não se verificar o aparecimento de UFC verificou-se a presença de depósitos na placa de Petri, apontando para a possibilidade de lise celular.

Tabela 10 – Valores da CMI e da CML (% v/v) dos sobrenadantes obtidos de estirpes isoladas da pele e de probióticos.

		CMI/CML (% v/v)												
		ESTIRPES ISOLADAS DA PELE												
		AF1	AF2	AF3	AO1	AO2	AO3	LM1	LM2	LM3	NL1	NL2	NL3	OF2
C. acnes		50/-	50/-	-/-	50/-	50/-	50/-	50/-	50/-	50/-	50/-	50/-	50/-	*/#
			ESTIRPES ISOLADAS DE PROBIÓTICOS											
		LC		LAG		LH		LCG		LRhV		LRV		
		25/50		25/-		25/50		25/50		50/-		25/50		

Legenda: - Sem CMI ou CML para as concentrações testadas; * Verificada a presença de um aumento da turvação; # Turvação da CMI não se traduziu em crescimento de colónias.

Pela observação dos gráficos representados nas **Figuras 6-12**, relativos ao efeito dos sobrenadantes das estirpes da pele e das estirpes de probióticos comerciais, podemos verificar que para a grande maioria das estirpes, há uma redução no crescimento de *C. acnes* após incubação com os diferentes sobrenadantes e que esta redução no crescimento é mais significativa nas concentrações mais elevadas de sobrenadante.

De acordo com a **Figura 6**, relativa aos sobrenadantes produzidos por bactérias do mesmo voluntário (AF), observamos que na concentração de 50% v/v há uma redução no crescimento de *C. acnes* de, aproximadamente, 84% e 89% quando esta bactéria é exposta aos sobrenadantes AF1 e AF2, respetivamente, quando comparados com o controlo. Para o sobrenadante AF3 há uma redução no crescimento de *C. acnes* em cerca de 69%, na concentração mais elevada.

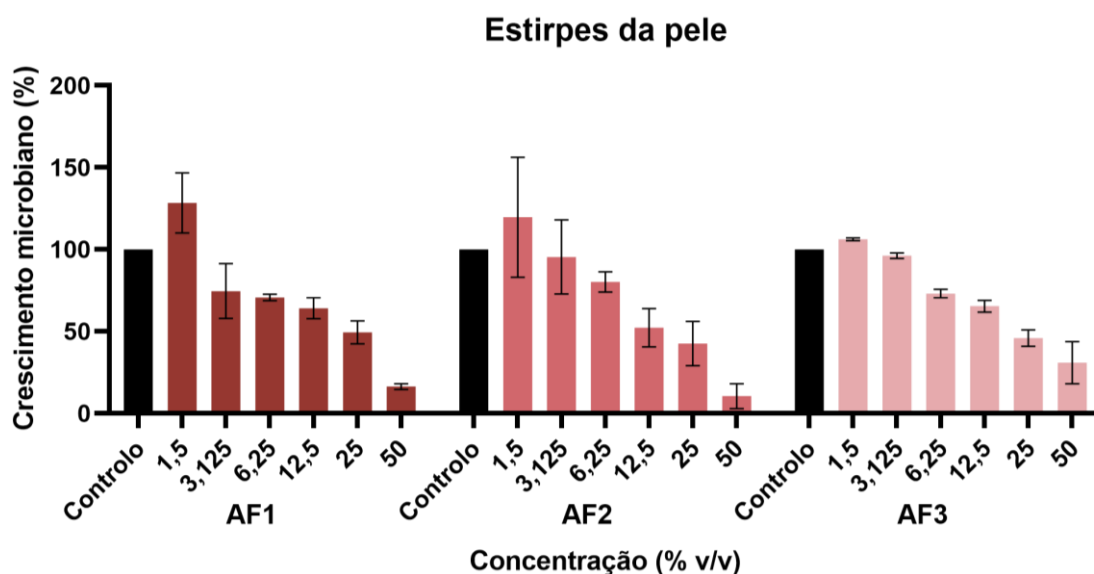


Figura 6 – Crescimento bacteriano (%) de *C. acnes* após 72 horas em contacto com diferentes concentrações de sobrenadante AF1, AF2 e AF3, respetivamente. “Controlo” representa a bactéria *C. acnes* exposta ao meio de cultura bacteriano, sem a presença de sobrenadante.

Na **Figura 7** podemos verificar que os sobrenadantes AO1, AO2 e AO3 provocam uma redução de crescimento de *C. acnes* de, aproximadamente, 63%, 87% e 98%, respetivamente, na concentração de 50% v/v, quando correlacionados com o controlo. Também se verificou uma redução de 50% ou mais no crescimento da bactéria na concentração de 25% v/v dos três sobrenadantes.

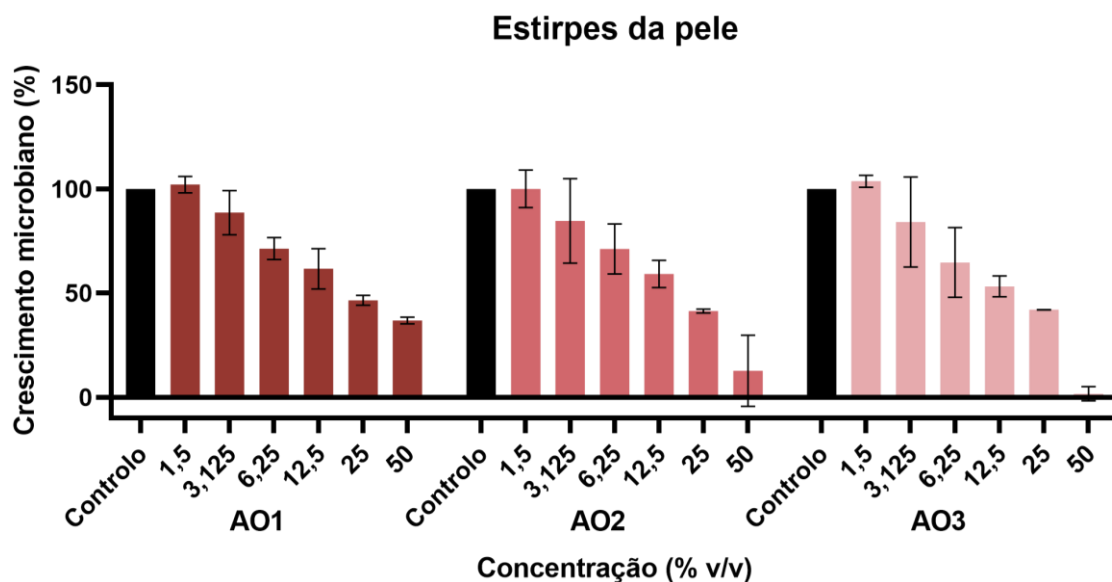


Figura 7 – Crescimento bacteriano (%) de *C. acnes* após 72 horas em contacto com diferentes concentrações de sobrenadante AO1, AO2 e AO3, respetivamente. “Controlo” representa a bactéria *C. acnes* exposta ao meio de cultura bacteriano, sem a presença de sobrenadante.

Na concentração mais elevada dos sobrenadantes LM1, LM2 e LM3 observou-se uma redução no crescimento do microrganismo indicador de, aproximadamente, 85%, 82% e 98%, respetivamente, quando comparados com o controlo. Estes sobrenadantes demonstraram também, na concentração de 25% v/v, uma redução de 50% ou mais no crescimento de *C. acnes* (**Figura 8**).

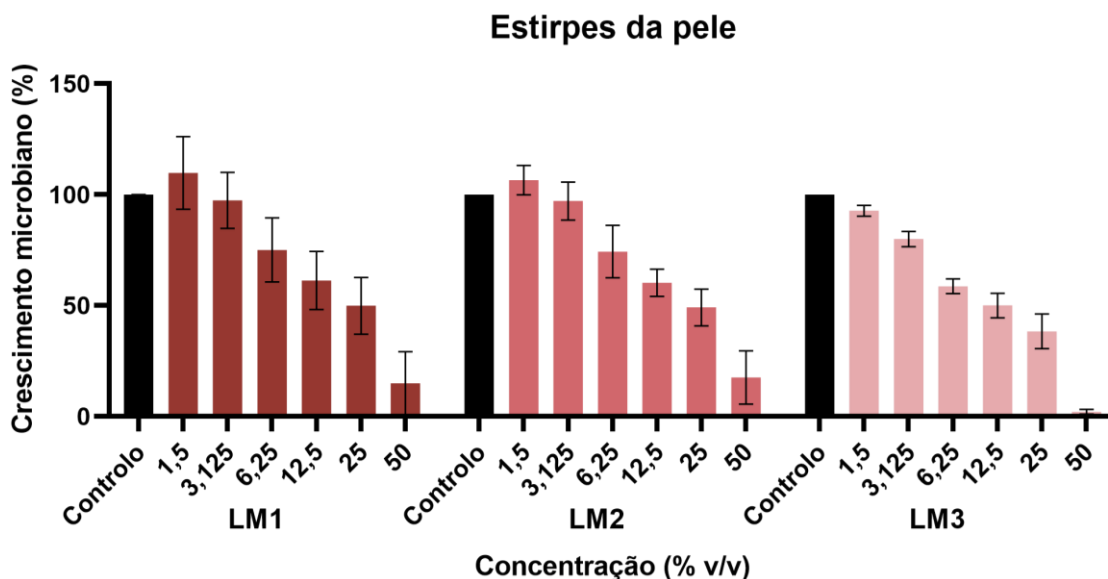


Figura 8 – Crescimento bacteriano (%) de *C. acnes* após 72 horas em contacto com diferentes concentrações de sobrenadante LM1, LM2 e LM3, respetivamente. “Controlo” representa a bactéria *C. acnes* exposta ao meio de cultura bacteriano, sem a presença de sobrenadante.

A **Figura 9** representa o comportamento da bactéria *C. acnes* quando exposta aos sobrenadantes NL1, NL2 e NL3, verificando-se que na concentração de 50% v/v existe uma redução no crescimento desta bactéria de, aproximadamente, 87%, 93% e 96% para os respetivos sobrenadantes, quando relacionados com o controlo. Podemos observar também que, na concentração de 25% v/v dos três sobrenadantes e na concentração de 12,5% v/v do sobrenadante NL3, há uma redução de 50% ou mais no crescimento de *C. acnes*.

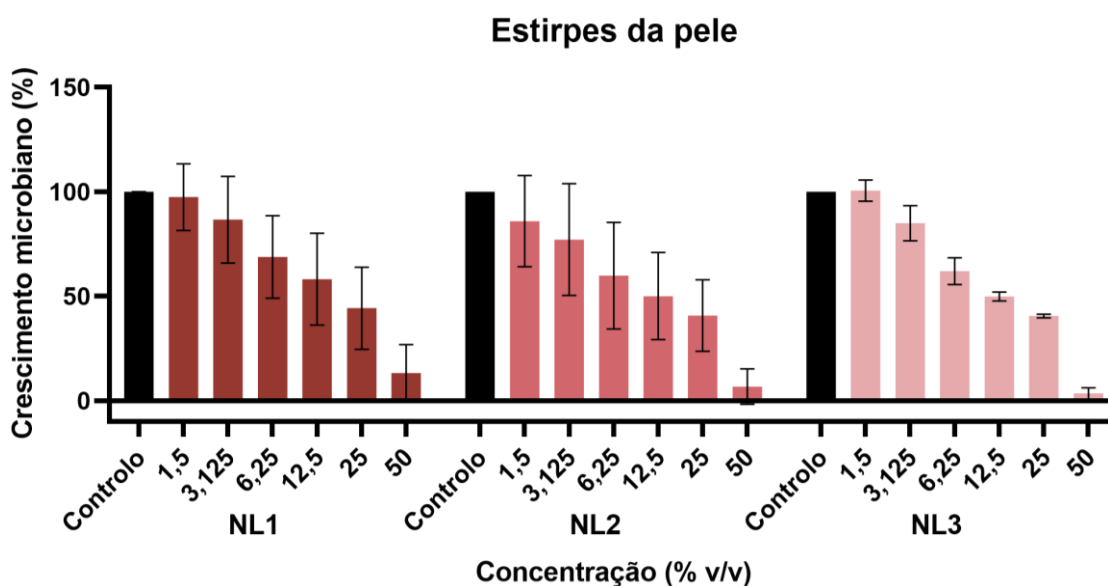


Figura 9 – Crescimento bacteriano (%) de *C. acnes* após 72 horas em contacto com diferentes concentrações de sobrenadante NL1, NL2 e NL3, respetivamente. “Controlo” representa a bactéria *C. acnes* exposta ao meio de cultura bacteriano, sem a presença de sobrenadante.

Na **Figura 10** podemos verificar que para todas as concentrações do sobrenadante OF2 há um aumento da absorvância que varia entre 84% e 198%, quando comparados com o controlo, tendo existido também uma maior variação nos resultados obtidos para esta estirpe.

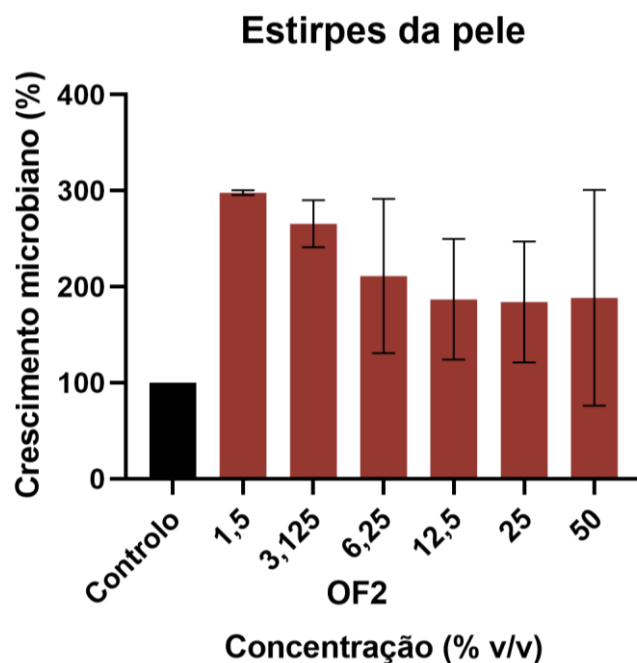


Figura 10 – Crescimento bacteriano (%) de *C. acnes* após 72 horas em contacto com diferentes concentrações de sobrenadante OF2. “Controlo” representa a bactéria *C. acnes* exposta ao meio de cultura bacteriano, sem a presença de sobrenadante.

Relativamente aos sobrenadantes obtidos de estirpes probióticas, verificamos que existe uma diminuição significativa do crescimento de *C. acnes* nas concentrações de 50% v/v e 25% v/v dos sobrenadantes, quando comparados com o controlo (**Figuras 11 e 12**). Na concentração de 50% v/v dos sobrenadantes LC, LAG e LH observou-se uma redução de, aproximadamente, 91%, 98% e 98%, respetivamente (**Figura 11**). Já para os sobrenadantes LCG, LRhV e LRV, na mesma concentração, verificou-se uma redução de, aproximadamente 99% (**Figura 12**). Na concentração de 25% v/v dos sobrenadantes LC, LAG, LH, LCG, LRhV e LRV constatou-se uma diminuição de, aproximadamente, 96%, 94%, 97%, 99%, 89% e 95%, respetivamente. Demonstrou-se igualmente que as concentrações que provocam uma redução de 50% ou mais no crescimento de *C. acnes* são as concentrações 12,5% v/v de todos os sobrenadantes e 6,25% v/v dos sobrenadantes LCG e LRV, sendo estes últimos ativos numa maior gama de concentrações.

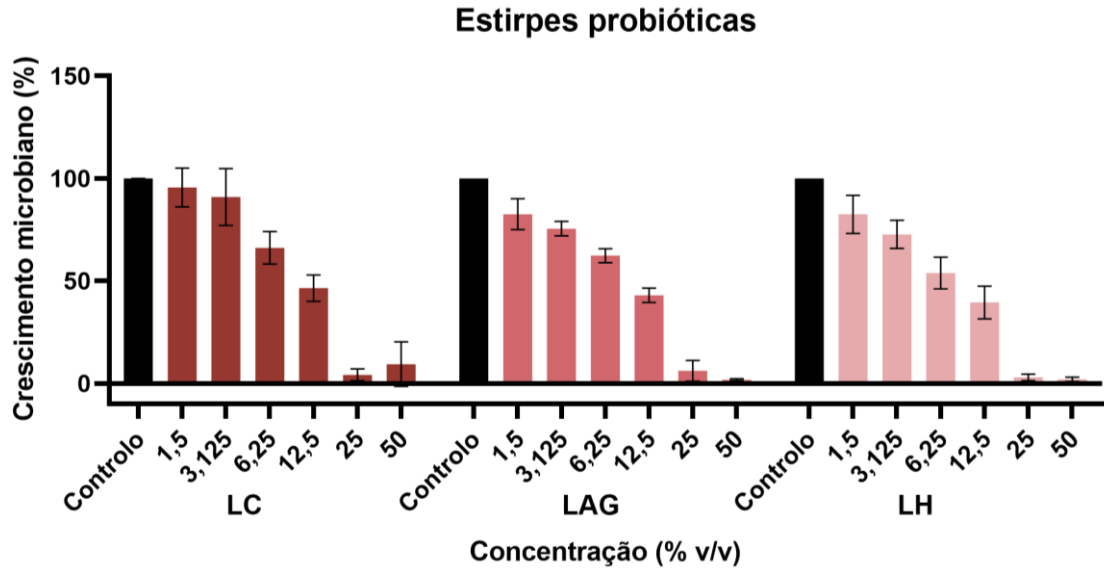


Figura 11 – Crescimento bacteriano (%) de *C. acnes* após 72 horas em contacto com diferentes concentrações de sobrenadante LC, LAG e LH, respetivamente. “Controlo” representa a bactéria *C. acnes* exposta ao meio de cultura bacteriano, sem a presença de sobrenadante.

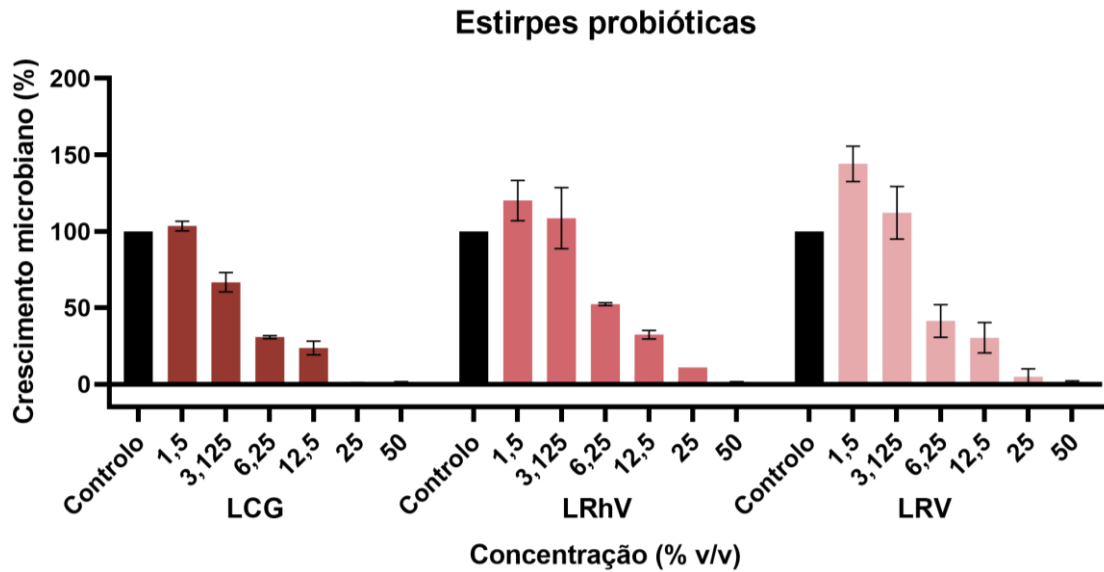


Figura 12 – Crescimento bacteriano (%) de *C. acnes* após 72 horas em contacto com diferentes concentrações de sobrenadante LCG, LRhV e LRV, respetivamente. “Controlo” representa a bactéria *C. acnes* exposta ao meio de cultura bacteriano, sem a presença de sobrenadante.

4.4.2. Método de difusão agar

A atividade antimicrobiana dos sobrenadantes contra os microrganismos indicadores (*C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*) foi avaliada adicionalmente através da presença ou ausência de zonas de inibição nas placas de agar.

Nas **Figuras 13** e **14** encontra-se representada a atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes da pele e de probióticos, respetivamente, contra a bactéria *C. acnes*. Apenas o sobrenadante OF2 das estirpes da pele mostrou uma zona de inibição total na placa de agar (**Figura 13**). Alguns sobrenadantes apresentaram ainda uma redução parcial do crescimento de *C. acnes*, como o sobrenadante NL3. Os sobrenadantes LC, LH, LCG, LRhV e LRV das estirpes probióticas apresentaram uma ligeira redução no crescimento de *C. acnes*, que se traduziu no aparecimento de um pequeno halo de inibição. (**Figura 14**).

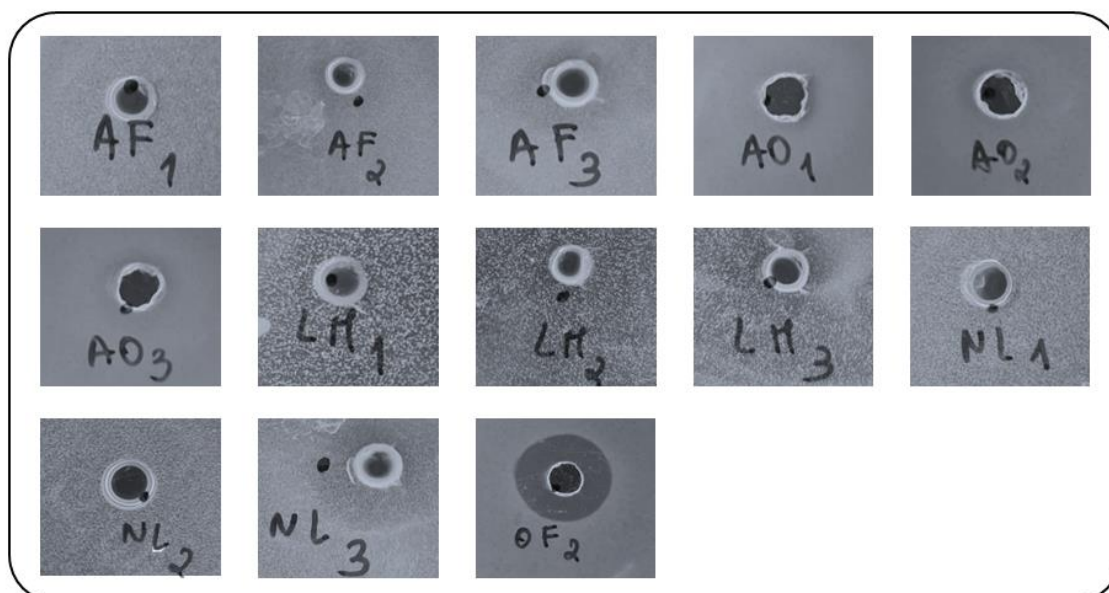


Figura 13 – Atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes da pele contra *C. acnes*.

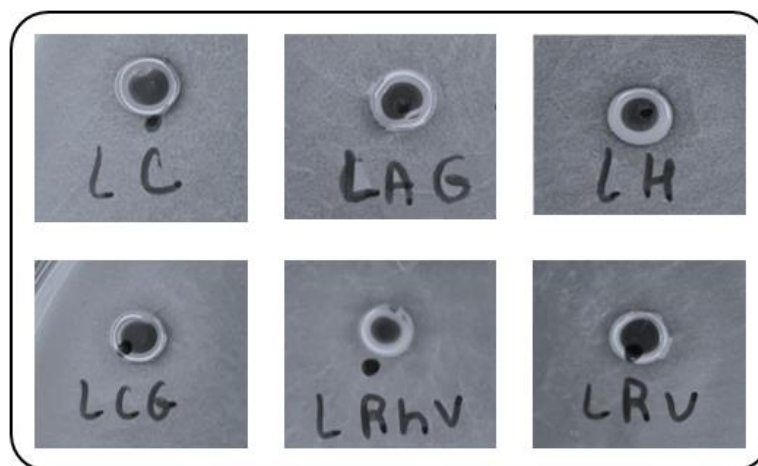


Figura 14 – Atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes de probióticos contra *C. acnes*.

As **Figuras 15** e **16** representam, respetivamente, a atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes da pele e de probióticos contra *S. aureus*. Na **Figura 15** podemos verificar que não foi possível observar nenhuma atividade antimicrobiana contra *S. aureus*, quando este microrganismo é exposto aos sobrenadantes obtidos de estirpes da pele. Em contrapartida, todos os sobrenadantes de estirpes probióticas exibiram atividade antimicrobiana contra *S. aureus*. Os sobrenadantes LC, LAG, LH e LRV mostraram zonas de inibição claras nas placas de agar e os sobrenadantes LCG e LRhV apresentaram uma ligeira redução do crescimento deste microrganismo indicador (**Figura 16**).

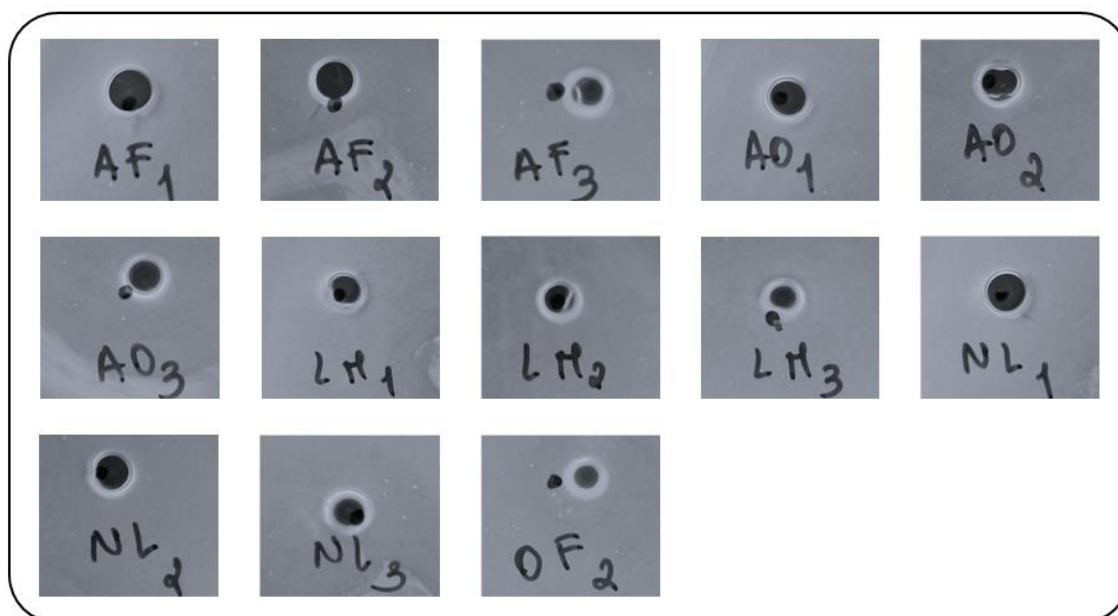


Figura 15 – Atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes da pele contra *S. aureus*.

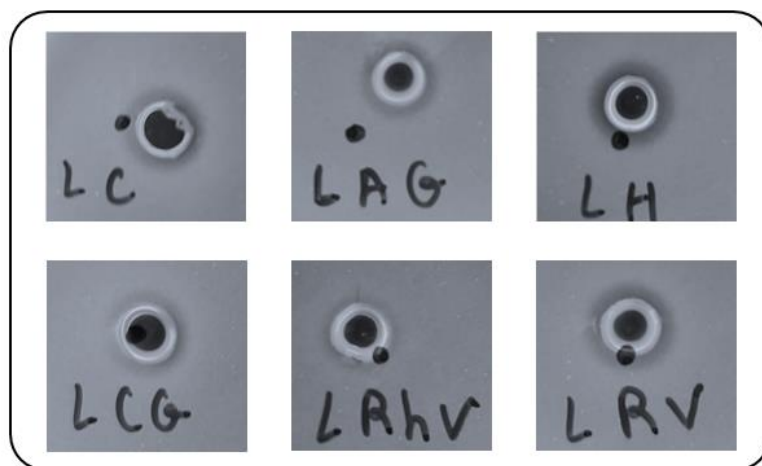


Figura 16 – Atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes de probióticos contra *S. aureus*.

Por fim, as **Figuras 17** e **18** representam a atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes da pele e de probióticos, respectivamente, contra *S. epidermidis*. Da mesma forma que para o microrganismo *S. aureus*, nenhum sobrenadante obtido de estirpes da pele apresentou atividade antimicrobiana contra *S. epidermidis* (**Figura 17**). Os sobrenadantes LC, LAG e LH de estirpes probióticas apresentaram uma ligeira redução do crescimento de *S. epidermidis*, não verificando a existência de um verdadeiro halo. Os restantes sobrenadantes de estirpes probióticas não apresentaram nenhuma atividade contra esta bactéria (**Figura 18**).

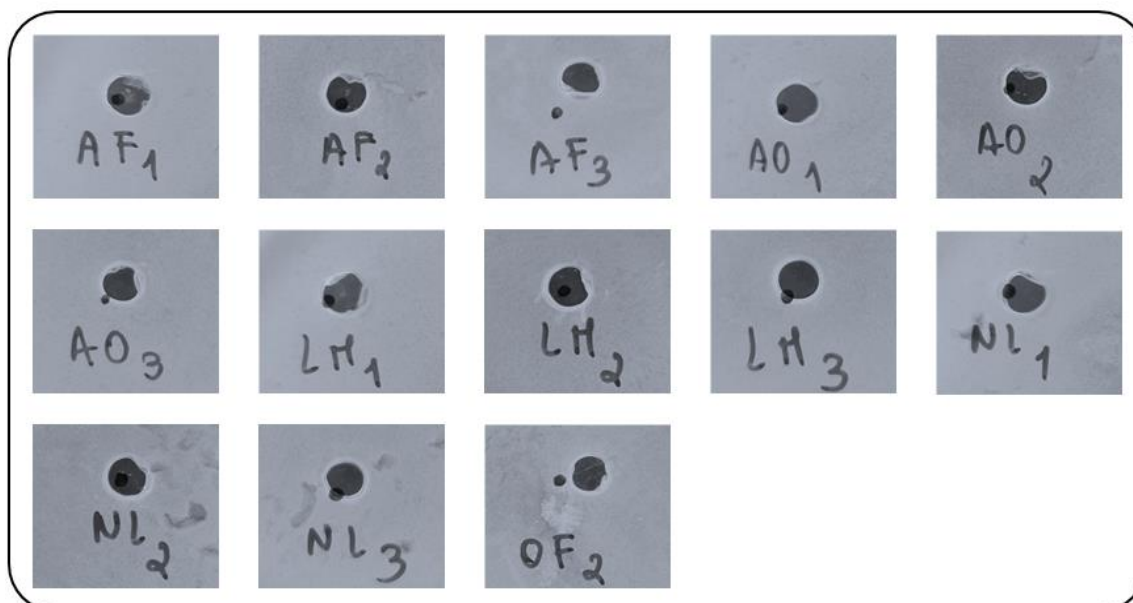


Figura 17 – Atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes da pele contra *S. epidermidis*.

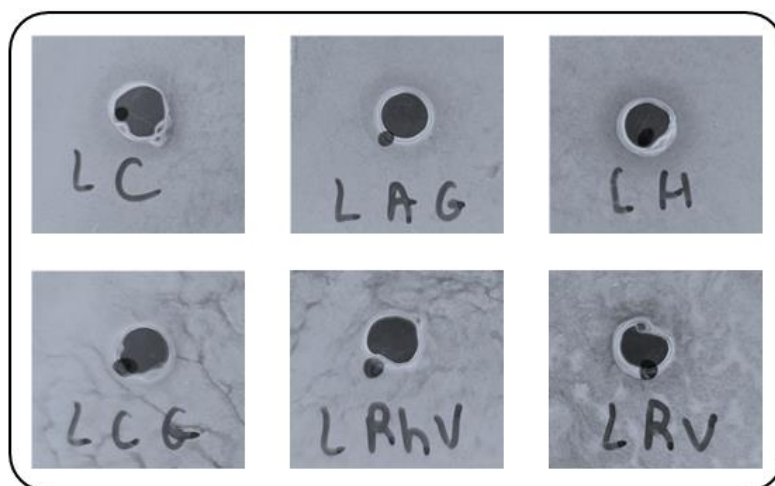


Figura 18 – Atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes de probióticos contra *S. epidermidis*.

Na **Tabela 11** encontra-se resumida a atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes da pele e de probióticos contra os microrganismos indicadores (*C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*).

Tabela 11 – Atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes da pele e de probióticos contra os microrganismos indicadores (*C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*).

	SOBRENADANTES OBTIDOS DE ESTIRPES ISOLADAS DA PELE												
	AF1	AF2	AF3	AO1	AO2	AO3	LM1	LM2	LM3	NL1	NL2	NL3	OF2
<i>C. acnes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SOBRENADANTES OBTIDOS DE ESTIRPES ISOLADAS DE PROBIÓTICOS												
	LC	LAG	LH	LCG	LRhV	LRV							
<i>C. acnes</i>	+	-	+	+	+	+							
<i>S. aureus</i>	+	+	+	+	+	+							
<i>S. epidermidis</i>	+	+	+	-	-	-							

Legenda: + zona de inibição clara; + ligeira redução do crescimento bacteriano; - sem atividade.

4.5. Ensaio preliminar de competição direta

A atividade antimicrobiana direta das estirpes da pele e de probióticos contra os microrganismos indicadores (*C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*) foi avaliada adicionalmente através da presença ou ausência de zonas de inibição nas placas de agar, aquando da exposição direta à bactéria em teste, e não apenas ao seu sobrenadante.

As **Figuras 19** e **20** representam, respetivamente, a atividade das estirpes isoladas da pele e de probióticos contra *C. acnes*. Na **Figura 19** podemos verificar que a estirpe NL1 apresentou uma zona de inibição clara, ainda que pequena, na placa e que as estirpes AF3, AO1, LM2, LM3, NL2 e NL3 mostraram uma ligeira redução do crescimento de *C. acnes*. As restantes estirpes da pele (AF1, AF2, AO2, AO3 e LM1) não exibiram qualquer atividade contra este microrganismo. A estirpe OF2 encontra-se completamente lisada, apresentando um halo de inibição à sua volta. Em relação às estirpes probióticas, as estirpes LC, LH, LCG, LRhV e LRV apresentaram zonas de inibição claras nas placas de agar. Apenas a estirpe probiótica LAG não exibiu atividade contra *C. acnes* (**Figura 20**).

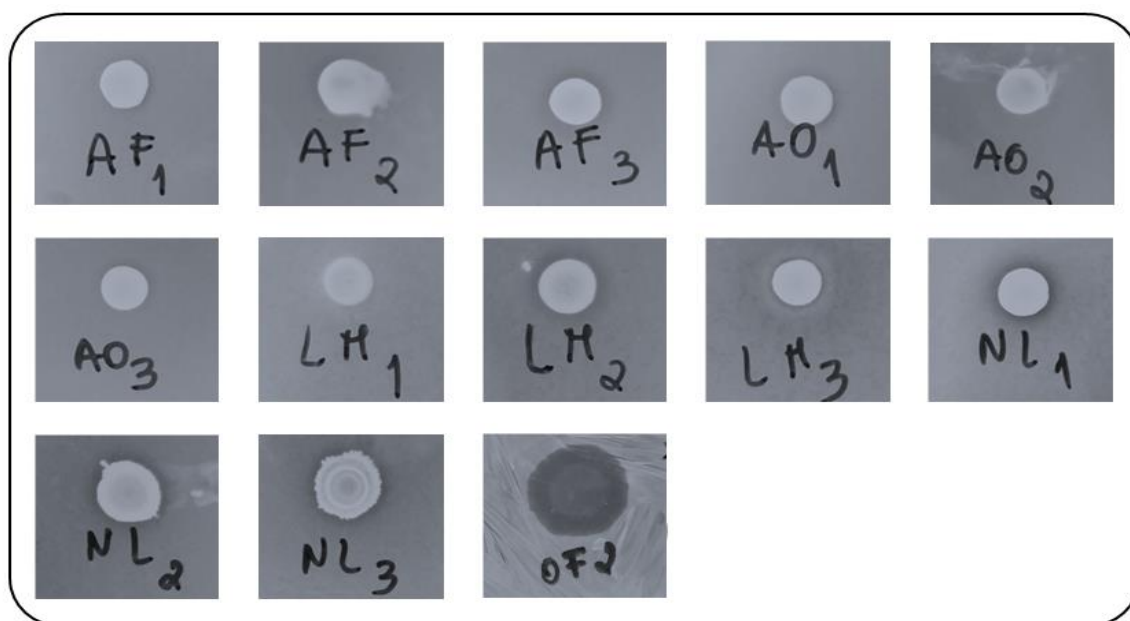


Figura 19 – Atividade de estirpes isoladas da pele contra *C. acnes*.

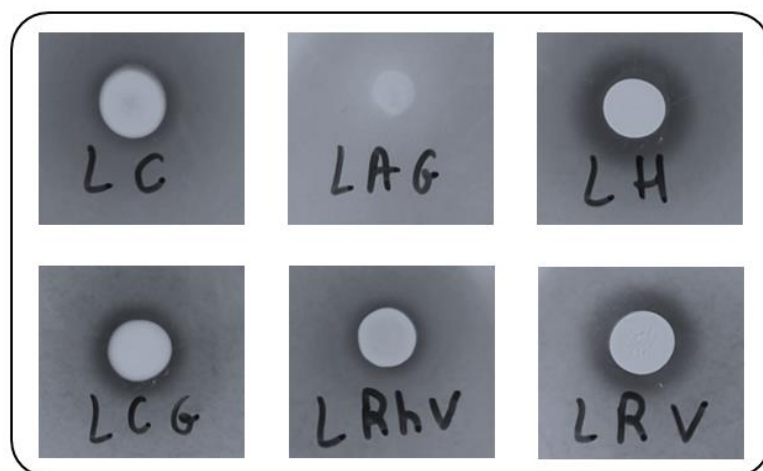


Figura 20 – Atividade de estirpes isoladas de probióticos contra *C. acnes*.

Relativamente ao *S. aureus*, a atividade das estirpes isoladas da pele e de probióticos encontra-se representada nas **Figuras 21** e **22**. As estirpes da pele LM3 e NL1 (**Figura 21**) e a estirpe probiótica LRV (**Figura 22**) mostraram uma ligeira redução do crescimento de *S. aureus*. As restantes estirpes da pele (AF1, AF2, AF3, AO1, AO2, AO3, LM1, LM2, NL2 e NL3) e de probióticos (LC, LAG, LH, LCG e LRhV) não apresentaram atividade contra este microrganismo.

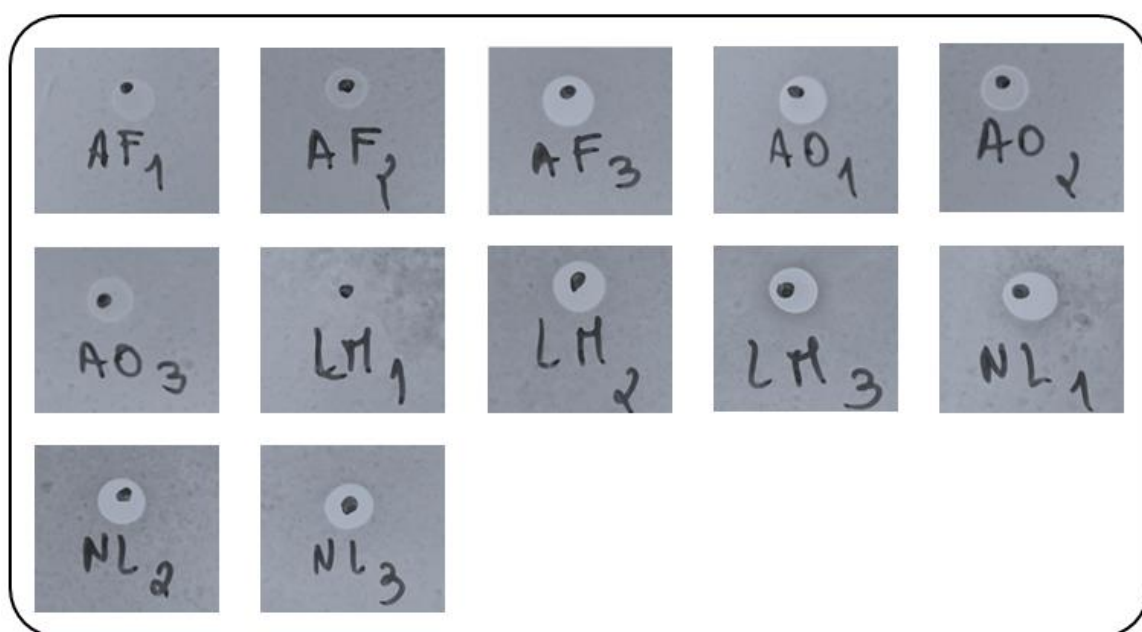


Figura 21 – Atividade de estirpes isoladas da pele contra *S. aureus*.

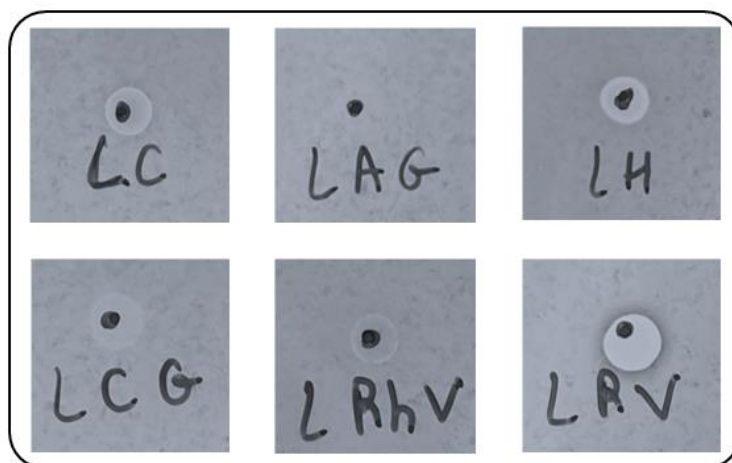


Figura 22 – Atividade de estirpes isoladas de probióticos contra *S. aureus*.

Por fim, nas **Figuras 23** e **24** encontra-se representado a atividade das estirpes isoladas da pele e de probióticos, respetivamente, contra *S. epidermidis*. De acordo com a **Figura 23**, podemos observar que as estirpes da pele AO1, LM2, LM3, NL1, NL2 e NL3 exibiram uma ligeira redução do crescimento de *S. epidermidis*. As outras estirpes da pele não mostraram atividade contra esta bactéria. Apenas a estirpe probiótica LRV apresentou atividade contra *S. epidermidis*, exibindo uma zona de inibição clara num pequeno halo na placa de agar (**Figura 24**).

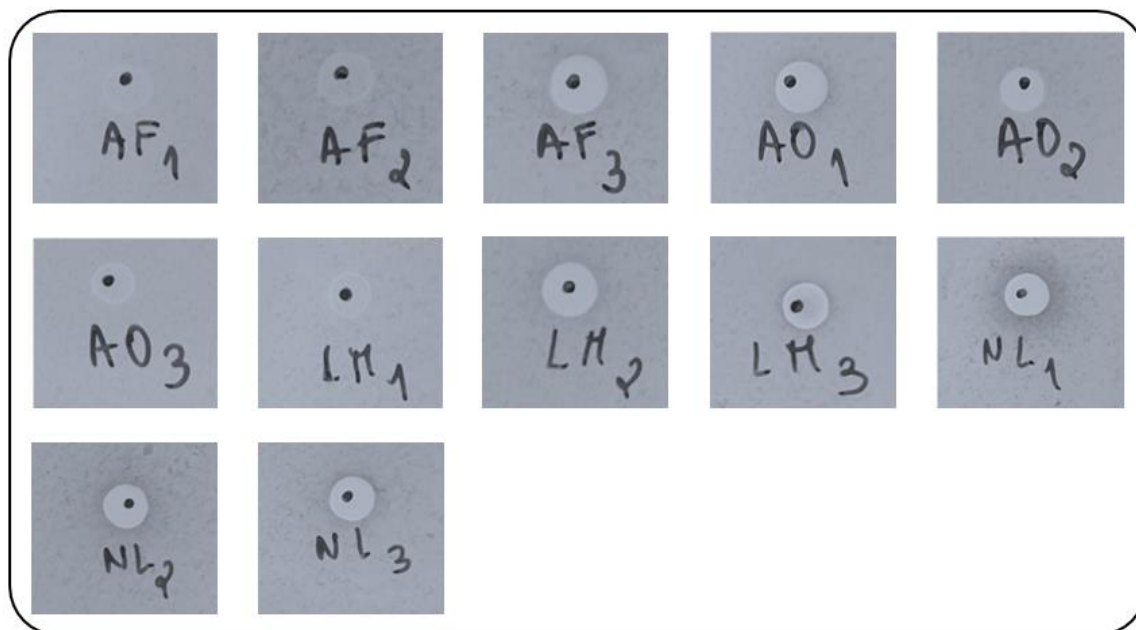


Figura 23 – Atividade de estirpes isoladas da pele contra *S. epidermidis*.

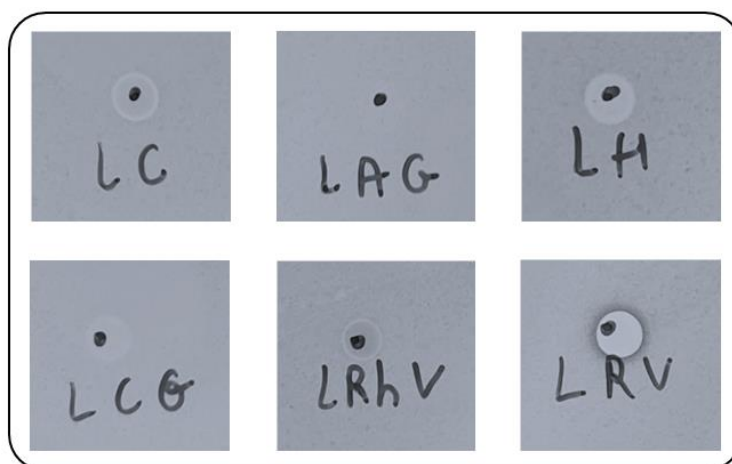


Figura 24 – Atividade de estirpes isoladas de probióticos contra *S. epidermidis*.

Na **Tabela 12** encontra-se resumida a atividade das estirpes isoladas da pele e de probióticos contra os microrganismos indicadores (*C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*).

Tabela 12 – Atividade das estirpes isoladas da pele e de probióticos contra os microrganismos indicadores (*C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*).

	ESTIRPES ISOLADAS DA PELE												
	AF1	AF2	AF3	AO1	AO2	AO3	LM1	LM2	LM3	NL1	NL2	NL3	OF2
<i>C. acnes</i>	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	*
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	NA
<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	NA
	ESTIRPES ISOLADAS DE PROBIÓTICOS												
	LC	LAG	LH	LCG	LRhV	LRV							
<i>C. acnes</i>	+	-	+	+	+	+							
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	+							
<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	-	-	+							

Legenda: + zona de inibição clara; + ligeira redução do crescimento bacteriano; - sem atividade; * a estirpe bacteriana OF2 encontrava-se completamente lisada; NA – Não aplicável.

4.6. Detecção de bacteriófago e determinação de unidades formadoras de placas

O bacteriófago foi detetado através da observação de placas fágicas na placa de agar para a estirpe OF2, após esta estirpe demonstrar um comportamento distinto das restantes nos ensaios anteriores.

Na **Figura 25**, podemos verificar que tanto nas imagens correspondentes ao sobrenadante filtrado (A) e não filtrado (B), as placas sem diluição não apresentaram crescimento de *C. acnes*, tendo este sido completamente lisado pelo bacteriófago OF2. Na diluição 10^{-3} observou-se maioritariamente a presença do bacteriófago OF2 e o aparecimento de *C. acnes*. As placas com a diluição 10^{-4} apresentaram placas fágicas, permitindo o cálculo da UFP/mL (**Figura 26**). A diluição 10^{-5} apresenta maioritariamente crescimento bacteriano de *C. acnes* com algumas placas fágicas.

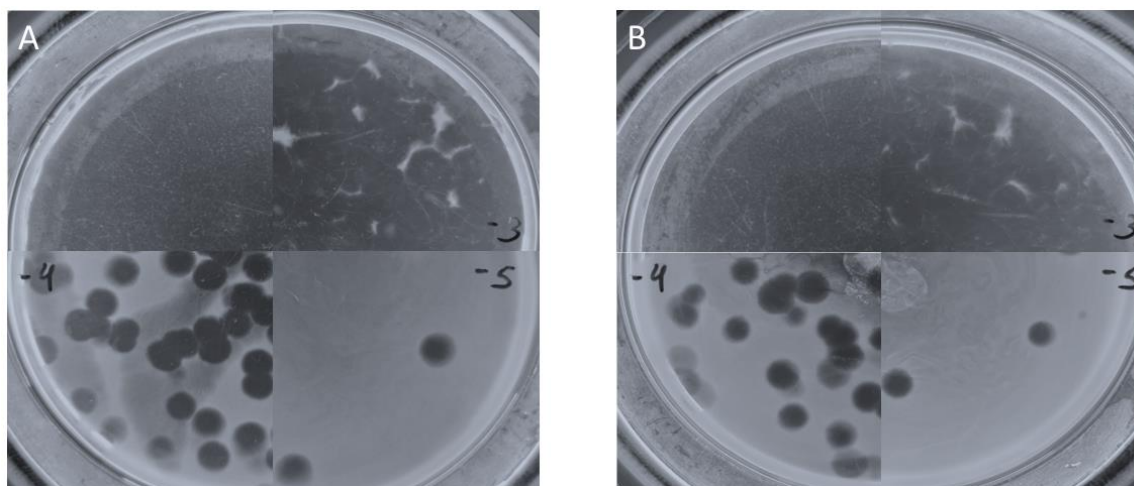


Figura 25 – Detecção de bacteriófago através de placas fágicas, usando *C. acnes* como microrganismo hospedeiro. A: Sobrenadante OF2 filtrado; B: Sobrenadante OF2 não filtrado.

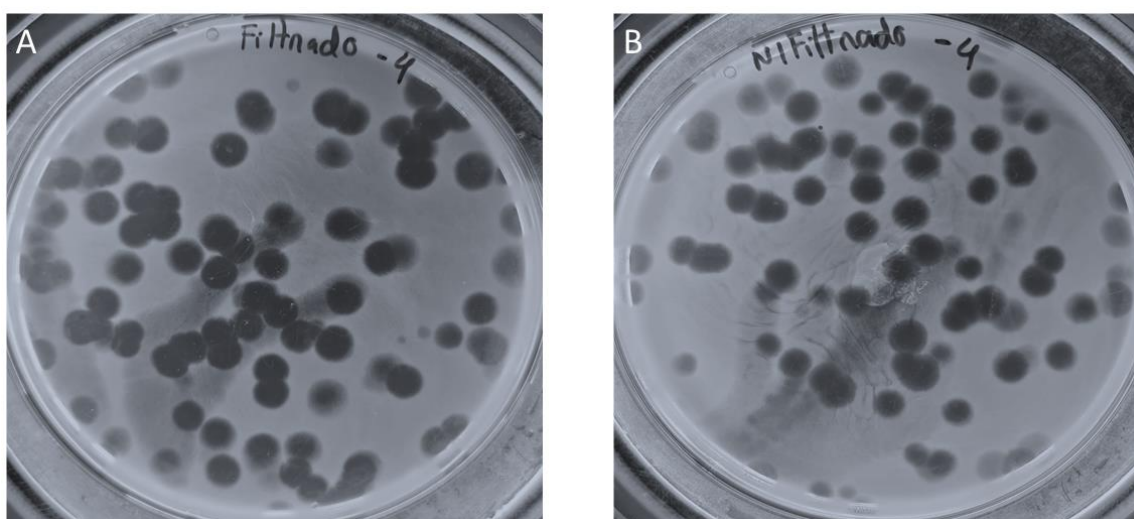


Figura 26 – Determinação de UFP/mL obtidas após propagação em *C. acnes*. A: Sobrenadante OF2 filtrado ($8,6 \times 10^6$ UFP/mL); B: Sobrenadante OF2 não filtrado ($8,8 \times 10^6$ UFP/mL).

5. Discussão

A pele, o maior órgão do corpo humano, funciona como uma barreira física e imunológica contra vários agentes externos. O seu ecossistema é formado por vários habitats que abrigam um grande número de microrganismos saprófitos, incluindo bactérias, fungos, vírus e alguns ácaros. Muitos destes microrganismos são inofensivos e podem até desempenhar funções benéficas para a pele. Estes microrganismos atuam por estabilização da barreira da pele, ajudam a combater agentes patogénicos e a regular a homeostase da microbiota. Portanto, manter uma microflora residente inalterada e equilibrada pode ser uma forma eficaz de manter as funções normais saudáveis da pele.^[4,29,47,48,65,66]

A microbiota da pele é constituída por quatro filos bacterianos principais: *Actinobacteria* (que inclui as espécies *Corynebacterium* e *Propionibacterium*), *Firmicutes* (que inclui as espécies *Staphylococcus* e *Streptococcus*), *Proteobacteria* e *Bacteroidetes*. A composição bacteriana difere de pessoa para pessoa e varia de acordo com o local do corpo. Os microrganismos encontrados preferencialmente em áreas húmidas são espécies de *Staphylococcus* e *Corynebacterium*. As áreas sebáceas apresentam um ambiente anaeróbio, rico em lípidos onde espécies de *Propionibacterium* (incluindo *Cutibacterium*) prosperam e áreas secas da pele apresentam uma mistura dos quatro filos principais.^[4,65]

Com base nos benefícios inerentes às bactérias consideradas saprófitas, neste trabalho foram usadas estirpes isoladas da pele de voluntários com pele saudável com o objetivo de avaliar o seu potencial contra a bactéria *C. acnes*, bactéria esta envolvida na fisiopatologia da acne vulgar. Apesar de não se conhecer exatamente a identidade destas estirpes, sabemos que estas enquadram-se no perfil bacteriano acima mencionado. Assim recorreu-se à análise RAPD-PCR para tentar identificar possíveis relações entre as estirpes isoladas da pele. A análise RAPD-PCR é um método simples e fiável para avaliar o polimorfismo do DNA. A capacidade de detetar regiões altamente variáveis de DNA tem aplicação nas primeiras fases da identificação de espécies bacterianas.^[67] A atividade contra *C. acnes* foi também avaliada para estirpes de probióticos comerciais e seus respetivos sobrenadantes, por forma a comparar o efeito das estirpes recolhidas de voluntários, com estirpes já utilizadas para manutenção de uma flora saudável, ainda que noutros nichos.

Neste trabalho, o estudo da atividade antimicrobiana dos sobrenadantes obtidos de estirpes isoladas da pele e de probióticos comerciais baseou-se na utilização de dois métodos distintos, nomeadamente o método de microdiluição em caldo contra a bactéria

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

C. acnes e o método de difusão agar contra três bactérias Gram-positivas da microflora da pele (*C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*). A realização de dois métodos distintos para avaliar a atividade dos sobrenadantes deveu-se ao facto de poder existir uma dificuldade de difusão dos sobrenadantes no método de difusão em agar, principalmente se a molécula responsável pela atividade apresentar dificuldade na difusão. Ao usar o método de microdiluição em caldo, essa dificuldade poderá ser evitada uma vez que existe um maior contacto entre o microrganismo alvo e os sobrenadantes e, conseqüentemente, a molécula com atividade. Verificou-se, através do ensaio de microdiluição em caldo, que a CMI da maioria dos sobrenadantes obtidos de estirpes da pele foi de 50% v/v, enquanto que para a maioria dos sobrenadantes obtidos de estirpes de probióticos comerciais foi de 25% v/v. Estes resultados demonstram que os sobrenadantes de estirpes probióticas apresentam mais atividade do que os sobrenadantes de estirpes da pele.

Em relação ao método de difusão em agar, apenas dois sobrenadantes de estirpes da pele apresentaram atividade e seletividade contra um dos microrganismos indicadores (*C. acnes*) enquanto que a maioria dos sobrenadantes de estirpes probióticas apresentaram inibição ou redução do crescimento dos três microrganismos indicadores estudados (*C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*). Estes resultados corroboram os resultados obtidos com o método de microdiluição em caldo, sendo que os sobrenadantes de estirpes probióticas comerciais exibiram novamente mais atividade do que os sobrenadantes de estirpes da pele.

Ensaio clínico em humanos que utilizam probióticos para o tratamento da acne são escassos, no entanto vários estudos *in vitro* têm demonstrado diversas propriedades interessantes de algumas estirpes probióticas em relação à patogênese da acne. As bactérias *Streptococcus salivarius*^[39,40], *Lactococcus* sp. HY 449^[38], e *Lactobacillus salivarius* LSO3^[41] mostraram, *in vitro*, produzir uma bacteriocina capaz de inibir o crescimento de *C. acnes*. A produção de bacteriocinas e a sua presença nos sobrenadantes poderá ser um dos mecanismos pelo qual as estirpes probióticas comerciais inibiram ou reduziram o crescimento de *C. acnes* neste trabalho. Noutro estudo, foi mostrado que a bactéria ácido-láctica *Enterococcus faecalis* SL-5, isolada de fezes humanas, também produzia uma bacteriocina com atividade antimicrobiana contra patógenos gram-positivos, especialmente contra *C. acnes*. Posteriormente, num ensaio clínico, os autores reportaram que a aplicação da loção em pó concentrada obtida do sobrenadante de uma cultura de *Enterococcus faecalis* SL-5, durante 8 semanas, reduzia significativamente as lesões inflamatórias da acne em comparação com a loção placebo. Os autores consideraram que a atividade anti-*C. acnes* produzida por *Enterococcus*

faecalis SL-5 tem um papel potencial no tratamento da acne e pode servir como uma alternativa ao uso de antibióticos tópicos.^[45]

Neste trabalho, apesar de não conhecermos a identidade exata das estirpes isoladas da pele de voluntários, sabemos que as mesmas se apresentam como estafilococos Gram-positivos. Wang Y. et al. demonstrou que a bactéria comensal da pele *S. epidermidis* conseguia inibir o crescimento de *C. acnes* através da fermentação de glicerol. Foi mostrado que o ácido succínico, produto da fermentação de glicerol, era responsável pelos efeitos inibitórios em *C. acnes*.^[68] A produção de moléculas com atividade antimicrobiana, como por exemplo a produção de ácidos, poderá ser um dos mecanismos pelo qual os sobrenadantes obtidos de estirpes da pele apresentaram atividade contra *C. acnes*. De facto, todos os sobrenadantes produzidos pelas estirpes da pele apresentaram uma gama acídica de pHs, com exceção da estirpe OF2 (cujo possível mecanismo de ação será discutido mais abaixo), parecendo corroborar um potencial efeito da presença de ácido resultante do metabolismo dos componentes do meio de cultura.

As bactérias saprófitas podem atuar contra os patógenos através de vários mecanismos de ação. Para além dos mecanismos de ação referidos anteriormente, como a produção de bacteriocinas e metabolitos tóxicos, os probióticos podem eliminar ou reduzir o número de patógenos desfavoráveis, reduzir a produção de metabolitos tóxicos, aumentar a produção de anticorpos, restaurar a homeostase do sistema imune, e regular a síntese de citocinas.^[65,66] Vários estudos sugerem ainda que os probióticos tópicos podem melhorar a barreira da pele e aumentar a produção secundária de péptidos antimicrobianos. Adicionalmente, os pós-bióticos podem também conferir benefícios à saúde da pele, tanto oralmente como topicamente. Os pós-bióticos são definidos como fatores solúveis (produtos ou subprodutos metabólicos) que são secretados por microrganismos vivos ou libertados após a lise do microrganismo. Preparações de microrganismos não viáveis ou extratos celulares também podem ser considerados pós-bióticos.^[48,66]

A atividade das estirpes isoladas da pele e de probióticos comerciais foi também determinada pelo ensaio preliminar de competição direta sobre três bactérias indicadoras da microflora da pele (*C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*). De modo geral e em comparação com o método anterior, as estirpes da pele apresentaram um aumento de atividade e as estirpes probióticas uma diminuição de atividade quando estas são correlacionadas com os seus sobrenadantes. Apenas contra *C. acnes* se verificou um aumento de atividade das estirpes probióticas em relação aos seus sobrenadantes. As estirpes da pele e de probióticos também apresentaram ter mais atividade contra *C.*

acnes do que contra os outros dois microrganismos indicadores (*S. aureus* e *S. epidermidis*), o que mostra que estas estirpes têm mais especificidade para a bactéria *C. acnes*. O aumento de atividade das estirpes probióticas contra *C. acnes* e o aumento de atividade das estirpes da pele em relação aos respetivos sobrenadantes pode dever-se ao facto de as estirpes atuarem por competição de nutrientes, impedindo o microrganismo patogénico de proliferar e não ao facto de excretarem moléculas com atividade antimicrobiana para o meio de cultura, mecanismo pelo qual poderiam atuar os sobrenadantes. A diminuição de atividade das estirpes probióticas em relação aos seus sobrenadantes pode dever-se ao facto de estas atuarem através da produção de moléculas com atividade antimicrobiana.

Num estudo *in vitro*, foi avaliado a capacidade simbiótica de várias bactérias probióticas e hidrolisados de glucomanano de *Amorphophallus konjac* em inibir o crescimento de *C. acnes*. Os autores encontraram que as diferentes estirpes probióticas (*Lactobacillus casei* ssp. *casei* NCFB 161, *Lactobacillus acidophilus* NCFB 1748, *Lactobacillus plantarum* DSM 12028, *Lactobacillus gasseri* NCFB 2233 e *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* NCIMB 6681) foram capazes de inibir o crescimento de *C. acnes* e que a presença do prebiótico (hidrolisados de glucomanano de konjac) aumentou significativamente a inibição.^[69] Estes resultados corroboram com os resultados deste trabalho, sendo que as estirpes *Lactobacillus casei* ssp. *casei* NCFB 161 e *Lactobacillus acidophilus* NCFB 1748 pertencem à mesma espécie que as estirpes probióticas isoladas neste trabalho (*Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei* DG®). Mesmo sem a presença do prebiótico, estas estirpes mostraram inibir o crescimento de *C. acnes*, o que vai de encontro com a atividade apresentada pelas estirpes probióticas estudadas.

Neste trabalho, a maioria das estirpes probióticas foram isoladas de produtos destinados à reposição da flora vaginal, tendo sido apenas uma estirpe isolada de um produto de reposição da flora intestinal. No entanto, e apesar de se destinarem à reposição da flora vaginal, estas estirpes são naturalmente encontradas no trato gastrointestinal, sendo apenas algumas encontradas no trato geniturinário. Devido à proximidade destes dois tratamentos, estas estirpes coabitam e apresentam efeitos benéficos nestes nichos ecológicos, razão pela qual muitas vezes estas estirpes são formuladas em produtos destinados aos dois tratamentos. Estes benefícios em outros nichos para além daquele em que são naturalmente encontrados, podem expandir-se para outras partes do corpo, como por exemplo a pele.

Vários estudos sugerem que um desequilíbrio na microbiota intestinal pode resultar no desenvolvimento de condições de pele como a *acne vulgaris*. A relação entre a pele e o

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

intestino parece ser mediada pelo sistema imune do hospedeiro, sendo que a interação entre os microrganismos e o sistema imune é crucial para manter a homeostase da pele. Assim, a utilização de probióticos orais pode ajudar a melhorar as reações imunológicas além do intestino e expandi-las em direção à pele, podendo estes ser considerados como uma opção de tratamento para diversas doenças de pele.

Em 2016, um ensaio clínico, conduzido por Fabbrocini G. et al., foi realizado em 20 participantes adultos com o objetivo de avaliar a eficácia da suplementação oral com a estirpe probiótica *Lactobacillus rhamnosus* SP1 no tratamento da *acne vulgaris*. Após 12 semanas de tratamento, os autores concluíram que a suplementação com esta estirpe probiótica provocava uma melhoria na aparência da acne adulta.^[70] Os autores também especularam que o mecanismo pela qual a estirpe probiótica produziu efeitos benéficos fosse através da resolução de uma disbiose intestinal estabelecida em participantes com acne.^[70] Apesar de este estudo avaliar um efeito indireto na *acne vulgaris*, os seus resultados corroboram com os resultados obtidos para a estirpe *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 no ensaio preliminar de competição direta deste trabalho.

Em 2022, Rinaldi F. et al. avaliou a eficácia de um suplemento dietético que continha uma mistura de estirpes probióticas (*Bifidobacterium breve* BR03 DSM 16604, *Lacticaseibacillus casei* LC03 DSM 27537, e *Ligilactobacillus salivarius* LS03 DSM 22776) e um extrato botânico (lupeol de *Solanum melongena* L. e extrato de *Echinacea*) em 114 participantes com acne ligeira a moderada durante 8 semanas. Os participantes foram divididos em 4 grupos: o grupo I recebeu o placebo; o grupo II foi tratado com o suplemento dietético (mistura probiótica e extrato botânico); o grupo III recebeu o extrato botânico; e por último o grupo IV recebeu a mistura probiótica. Foi observado uma diminuição no número de lesões de acne, na taxa de descamação, na taxa de secreção de sebo, e na presença de *C. acnes* nos participantes pertencentes aos grupos II, III e IV. No grupo II foram observados efeitos mais fortes. Os autores concluíram que a administração deste suplemento dietético era eficaz, segura e bem tolerada em pessoas com acne ligeira a moderada e que este suplemento podia representar um complemento opcional promissor para o tratamento e controlo da acne inflamatória.^[71] Estes resultados mais uma vez corroboram com os resultados obtidos para as estirpes *Lactobacillus casei* DG® e *Lactobacillus casei subsp. rhamnosus* estudadas no ensaio preliminar de competição direta deste trabalho.

A estirpe bacteriana OF2 apresentou um comportamento diferente em todos os ensaios realizados. Aquando do seu isolamento, algumas das suas colónias apresentavam halos de inibição. No método de microdiluição em caldo, a placa de 96 poços apresentou um

aumento de turvação. Esta turvação não se traduziu em crescimento de colônias na placa de agar, mas esta apresentava depósitos. No método de difusão agar, o sobrenadante desta estirpe mostrou um halo de inibição diferente ao dos outros sobrenadantes. No ensaio preliminar de competição direta, a estirpe encontrava-se totalmente lisada, porém houve aparecimento de atividade. Este conjunto de resultados levou-nos a suspeitar que a estirpe bacteriana OF2 possuía um bacteriófago, tendo sido confirmado posteriormente pelo ensaio de difusão em placa para contagem de placas fágicas. Os ensaios de diluição em placa são um dos métodos mais precisos para a quantificação direta de vírus infecciosos e substâncias antivirais através da contagem de placas discretas (unidades infecciosas e zonas celulares mortas) em culturas de células.^[62-64]

O bacteriófago OF2 apresentou apenas atividade contra *C. acnes*, sendo seletivo para este microrganismo. Os bacteriófagos possuem a vantagem de ser específicos para o hospedeiro bacteriano, limitando assim a pressão sobre a microbiota da pele. A aplicação de bacteriófagos no tratamento da acne mostra-se promissora *in vitro*.^[26] Brown T. et al. isolou bacteriófagos capazes de lisar *C. acnes* da microbiota da pele humana e testou o seu potencial terapêutico. Os autores criaram uma suspensão para cada bacteriófago que posteriormente foi usada para formulação num creme aquoso de cetomacrogol a uma concentração final de $2,5 \times 10^8$ UFP/g. Estas formulações de bacteriófagos lisaram efetivamente células de *C. acnes* em placas de agar e os bacteriófagos permaneceram ativos no creme por pelo menos 90 dias quando a formulação era armazenada a 4 °C em frascos com proteção contra a luz. Os bacteriófagos foram específicos para estirpes de *C. acnes* e não lisaram outras bactérias da família *Propionibacterium*. Os resultados deste estudo sugeriram que o uso de bacteriófagos de *C. acnes* é uma opção terapêutica simples e realista no tratamento da acne.^[72] Outro estudo *in vitro*, mostrou a erradicação efetiva de estirpes de *C. acnes* quando bacteriófagos de *C. acnes* eram isolados da microbiota da pele humana e aplicados em gotas em placas de agar. Neste estudo, e de forma semelhante aos resultados obtidos neste trabalho, os bacteriófagos foram incapazes de inibir o crescimento de outras bactérias, como *S. aureus* e *S. epidermidis*, confirmando assim a especificidade destes bacteriófagos.^[27] Contudo, são necessários mais estudos para compreender as interações bactéria-bacteriófago na microbiota da pele de forma a garantir a especificidade deste bacteriófago numa perspectiva de avaliação de segurança.

6. Conclusão e perspectivas futuras

A utilização de probióticos no tratamento da *acne vulgaris* apresenta elevado interesse, uma vez que várias estirpes probióticas têm mostrado atividade antimicrobiana e anti-inflamatória contra *C. acnes*.

O presente estudo permitiu deduzir as seguintes conclusões:

- Os sobrenadantes obtidos de estirpes da pele de voluntários saudáveis e de probióticos comerciais têm atividade antimicrobiana contra *C. acnes*. Os sobrenadantes de estirpes probióticas apresentam mais atividade contra esta bactéria do que os sobrenadantes de estirpes da pele;
- Os sobrenadantes obtidos de estirpes de probióticos comerciais apresentam também atividade contra outras bactérias envolvidas na acne, como *S. aureus* e *S. epidermidis*;
- As bactérias isoladas da pele e de probióticos comerciais afetam diretamente o crescimento das bactérias envolvidas na acne, *C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*;
- As estirpes usadas neste estudo parecem atuar por mais que um mecanismo na inibição do crescimento das bactérias envolvidas na acne;
- O bacteriófago isolado da estirpe bacteriana OF2 mostra seletividade para *C. acnes*;
- Estes resultados mostram que as estirpes probióticas e o bacteriófago OF2 usados neste trabalho têm o potencial de serem empregues como alternativa ou adjuvante às terapêuticas convencionais utilizadas no tratamento da *acne vulgaris*, podendo reduzir também os eventuais efeitos adversos do uso crônico destas terapêuticas.

São necessários mais estudos de forma a perceber a potencialidade destas estirpes no tratamento da *acne vulgaris*, nomeadamente identificar as estirpes isoladas da pele, otimizar as condições do ensaio preliminar de competição direta, estudar outros efeitos indiretos dos sobrenadantes, compreender o mecanismo exato pelo qual as estirpes interferem na patogénese da acne, como por exemplo a atividade anti-inflamatória e a inibição da formação de biofilmes. Vários estudos indicam que certas estirpes probióticas têm a capacidade de inibir a formação de biofilmes de *C. acnes*, podendo estas ser

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

consideradas no tratamento da *acne vulgaris*.^[44] Em relação ao bacteriófago isolado, é necessário identificá-lo de forma a perceber se já existe algum estudo que relacione este bacteriófago com a *acne vulgaris*.

7. Referências Bibliográficas

1. Lee C-J, Chen L-G, Liang W-L, Wang C-C. Multiple Activities of *Punica granatum* Linne against *Acne Vulgaris*, International Journal of Molecular Sciences. 2017; 18: 1–12. doi:10.3390/ijms18010141.
2. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, Plessis J, Gerber M. Treatment modalities for acne, Molecules. 2016; 21: 1–20. doi:10.3390/molecules21081063.
3. Bustamante M, Oomah B, Oliveira W, Burgos-Diaz C, Rubilar M, Shene C. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract, Folia Microbiologica. 2020; 65: 245–264. doi:10.1007/s12223-019-00759-3.
4. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review, Journal of Clinical Medicine. 2019; 8: 1–25. doi:10.3390/jcm8070987.
5. Goodarzi A, Mozafarpour S, Bodaghabadi M, Mohamadi M. The potential of probiotics for treating *acne vulgaris*: A review of literature on acne and microbiota, Dermatologic Therapy. 2020; 33: 1–6. doi:10.1111/dth.13279.
6. Figueiredo A, Massa A, Picoto A, Soares A, Basto A, Lopes C, Resende C, Rebelo C, Brandão F, Pinto G, Oliveira H, Selores M, Gonçalo M, Bello R. Avaliação e tratamento do doente com acne - Parte I, Revista Portuguesa de Clínica Geral. 2011; 27: 59–65. doi:10.32385/rpmgf.v27i1.10822.
7. De Canha MN, Komarnytsky S, Langhansova L, Lall N. Exploring the Anti-Acne Potential of Impepho [*Helichrysum odoratissimum* (L.) Sweet] to Combat *Cutibacterium acnes* Virulence, Frontiers in Pharmacology. 2020; 10: 1–21. doi:10.3389/fphar.2019.01559.
8. *Acne Vulgaris* - Lecturio. Available at: <https://app.lecturio.com/#/article/3462>. Accessed December 21, 2022.
9. Acne Conglobata: Symptoms, Causes, Treatment, and More. Available at: <https://www.healthline.com/health/beauty-skin-care/acne-conglobata>. Accessed December 21, 2022.
10. Comedonal acne | DermNet. Available at: <https://dermnetnz.org/topics/comedonal-acne>. Accessed December 21, 2022.
11. Vieira da Costa I, Velho G. Acne Vulgar no Adulto, Revista SPDV. 2018; 76: 299–312. doi:10.29021/spdv.76.3.953.
12. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, Ganceviciene R, Haedersdal M, Layton A, López-Estebarez JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Rzany B, Sammain A, Simonart T, Veien NK, Zivković MV, Zouboulis CC, Gollnick H. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of

- acne, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012; 26: 1–29. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x.
13. Mottin VHM, Suyenaga ES. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis, International Journal of Dermatology. 2018; 57: 1425–1432. doi:10.1111/ijd.13972.
 14. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. *Acne vulgaris*, The Lancet. 2012; 379: 361–372. doi:10.1016/S0140-6736(11)60321-8.
 15. Gollnick HPM. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2015; 29: 1–7. doi:10.1111/jdv.13186.
 16. Prasad SB. Acne vulgaris: A review on pathophysiology and treatment, Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2016; 9: 54–59.
 17. Tahir CM. Pathogenesis of *acne vulgaris*: simplified, Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2010; 20: 93–97. doi:10.1056/NEJM196905222802106.
 18. Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J, Alikhan A. Changing our microbiome: probiotics in dermatology, British Journal of Dermatology. 2020; 182: 39–46. doi:10.1111/bjd.18088.
 19. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and *acne vulgaris*: a brief look at the latest updates, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018; 32: 5–14. doi:10.1111/jdv.15043.
 20. Sánchez-Pellicer P, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Agüera-Santos J, Navarro-López V. Acne, Microbiome, and Probiotics: The Gut – Skin Axis, Microorganisms. 2022; 10: 1–23. Available at: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071303>.
 21. Conforti C, Giuffrida R, Fadda S, Fai A, Romita P, Zalaudek I, Dianzani C. Topical dermocosmetics and *acne vulgaris*, Dermatologic Therapy. 2021; 34: 1–6. doi:10.1111/dth.14436.
 22. Figueiredo A, Massa A, Picoto A, Soares A, Basto A, Lopes C, Resende C, Rebelo C, Brandão F, Pinto G, Oliveira H, Selores M, Gonçalo M, Bello R. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte II, Revista Portuguesa de Clínica Geral. 2011; 27: 66–76.
 23. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. *Acne Vulgaris*: Pathogenesis, Treatment, and Needs Assessment, Dermatologic Clinics. 2012; 30: 99–106. doi:10.1016/j.det.2011.09.001.
 24. Akhavan A, Bershada S. Topical acne drugs: Review of Clinical Properties, Systemic

- Exposure, and Safety, American Journal of Clinical Dermatology. 2003; 4: 473–492. doi:10.2165/00128071-200304070-00004.
25. Habeshian KA, Cohen BA. Current issues in the treatment of *acne vulgaris*, Pediatrics. 2020; 145: 225–230. doi:10.1542/PEDS.2019-2056L.
 26. Jończyk-Matysiak E, Weber-Dąbrowska B, Żaczek M, Międzybrodzki R, Letkiewicz S, Łusiak-Szelchowska M, Górski A. Prospects of phage application in the treatment of acne caused by *Propionibacterium acnes*, Frontiers in Microbiology. 2017; 8: 1–11. doi:10.3389/fmicb.2017.00164.
 27. Castillo DE, Nanda S, Keri JE. *Propionibacterium (Cutibacterium) acnes* Bacteriophage Therapy in Acne: Current Evidence and Future Perspectives, Dermatology and Therapy. 2019; 9: 19–31. doi:10.1007/s13555-018-0275-9.
 28. Nole KLB, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology, Journal of the American Academy of Dermatology. 2014; 71: 814–821. doi:10.1016/j.jaad.2014.04.050.
 29. Roudsari MR, Karimi R, Sohrabvandi S, Mortazavian AM. Health Effects of Probiotics on the Skin, Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2015; 55: 1219–1240. doi:10.1080/10408398.2012.680078.
 30. Vichy Minéral 89 Probiotic Fractions. Available at: <https://www.vichy.pt/rosto/mineral-89-probiotic-fractions-mineral-89/p40981.aspx>. Accessed November 16, 2022.
 31. Vichy Normaderm Phytosolution - Cuidado diário dupla ação. Available at: <https://www.vichy.pt/rosto/phytosolution-cuidado-diario-dupla-acao-normaderm/p26119.aspx>. Accessed November 16, 2022.
 32. Dr.Jart+ Vital Hydra Solution Biome Water Cream, SEPHORA. Available at: <https://www.sephora.pt/p/dr.jart-vital-hydra-solution-biome-water-cream---creme-de-rosto-P4035111.html>. Accessed November 16, 2022.
 33. Vital Hydra Solution™ Biome Water Cream | Dr. Jart. Available at: <https://www.drjart.co.uk/product/28258/83891/moisturisers/vital-hydra-solutiontm-biome-water-cream?size=50ml>. Accessed December 21, 2022.
 34. LANCÔME Advanced Génifique Yeux Light Pearl - Concentrado Para Contorno de Olhos, SEPHORA. Available at: <https://www.sephora.pt/p/advanced-genifique-yeux-light-pearl---concentrado-para-contorno-de-olhos-464867.html>. Accessed November 16, 2022.
 35. Génifique Light Pearl Illuminating Eye Serum - Lancôme. Available at: <https://www.lancome-usa.com/skincare/advanced-genifique-light-pearl-eye-serum/100600.html#tab=ingredients>. Accessed December 21, 2022.
 36. Beauty Of Joseon Relief Sun Rice + Probiotics creme protetor da pele com

- probióticos, Notino. Available at: <https://www.notino.pt/beauty-of-joseon/relief-sun-rice-probiotics-creme-protetor-da-pele-com-probioticos/>. Accessed November 16, 2022.
37. Relief Sun: Rice + Probiotics (SPF50+ PA++++) – Beauty of Joseon. Available at: <https://beautyofjoseon.com/collections/shop-all-1/products/relief-sun-rice-probiotics>. Accessed December 21, 2022.
 38. Oh S, Kim S-H, Ko Y, Sim J-H, Kim KS, Lee S-H, Park S, Kim YJ. Effect of bacteriocin produced by *Lactococcus sp.* HY 449 on skin-inflammatory bacteria, Food and Chemical Toxicology. 2006; 44: 1184–1190. doi:10.1016/j.fct.2005.08.008.
 39. Khalfallah G, Gartzzen R, Möller M, Heine E, Lütticken R. A New Approach to Harness Probiotics Against Common Bacterial Skin Pathogens: Towards Living Antimicrobials, Probiotics and Antimicrobial Proteins. 2021; 13: 1557–1571. doi:10.1007/s12602-021-09783-7.
 40. Bowe WP, Filip JC, DiRienzo JM, Volgina A, Margolis DJ. Inhibition of *Propionibacterium acnes* by bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by *Streptococcus salivarius*, Journal of drugs in dermatology. 2006; 5: 868–870.
 41. Deidda F, Amoruso A, Nicola S, Graziano T, Pane M, Mogna L. New Approach in Acne Therapy A Specific Bacteriocin Activity and a Targeted Anti IL-8 Property in Just 1 Probiotic Strain, the *L. salivarius* LSo3, Journal of Clinical Gastroenterology. 2018; 52: 1–4. doi:10.1097/MCG.0000000000001053.
 42. Di Marzio L, Cinque B, De Simone C, Cifone MG. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on ceramide levels in human keratinocytes *in vitro* and stratum corneum *in vivo*, Journal of Investigative Dermatology. 1999; 113: 98–106. doi:10.1046/j.1523-1747.1999.00633.x.
 43. Pavicic T, Wollenweber U, Farwick M, Korting HC. Anti-microbial and -inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: An *in vitro* and *in vivo* study addressing *acne vulgaris*, International Journal of Cosmetic Science. 2007; 29: 181–190. doi:10.1111/j.1467-2494.2007.00378.x.
 44. Lopes EG, Moreira DA, Gullón P, Gullón B, Cardelle-Cobas A, Tavaría FK. Topical application of probiotics in skin: adhesion, antimicrobial and antibiofilm *in vitro* assays, Journal of Applied Microbiology. 2017; 122: 450–461. doi:10.1111/jam.13349.
 45. Kang BS, Seo J-G, Lee G-S, Kim J-H, Kim SY, Han YW, Kang H, Kim HO, Rhee JH, Chung M-J, Park YM. Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in *acne*

- vulgaris*, and its therapeutic effect, *The Journal of Microbiology*. 2009; 47: 101–109. doi:10.1007/s12275-008-0179-y.
46. Woo TE, Sibley CD. The emerging utility of the cutaneous microbiome in the treatment of acne and atopic dermatitis, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019; 82: 222–228. doi:10.1016/j.jaad.2019.08.078.
 47. Habeebuddin M, Karnati RK, Shiroorkar PN, Nagaraja S, Asdaq SMB, Anwer Md.K, Fattepur S. Topical Probiotics: More Than a Skin Deep, *Pharmaceutics*. 2022; 14: 1–22. doi:10.3390/pharmaceutics14030557.
 48. Knackstedt R, Knackstedt T, Gatherwright J. The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies, *Experimental Dermatology*. 2020; 29: 15–21. doi:10.1111/exd.14032.
 49. Folheto Informativo UL-250, INFARMED. Available at: <https://ul250.com/ul-250/>. Accessed November 14, 2022.
 50. Folheto Informativo ATYFLOR, ITF Medialfarma. Available at: <https://www.atyflor.pt/>. Accessed November 14, 2022.
 51. SYMBIOSYS allorex, Biocodex. Available at: https://www.symbiosys.com/pt-pt/symbiosys-alflorex/?gclid=EAIaIQobChMI34W2kc6w-wIV2JTVCh2w2A9JEAAYASAAEgLqxFD_BwE. Accessed November 15, 2022.
 52. SYMBIOSYS Cystalia, Biocodex. Available at: <https://www.symbiosys.com/pt-pt/symbiosys-cystalia/>. Accessed November 15, 2022.
 53. Folheto Informativo Floradela, ITF Medialfarma. Available at: <https://www.italfarmaco.pt/p/floradela>. Accessed November 15, 2022.
 54. Meister H, Silverberg N. The potential role for phage therapy for genetic modification of cutaneous diseases, *Clinics in Dermatology*. 2022; 20: 1–5. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2022.02.011>.
 55. Chegini Z, Khoshbayan A, Moghadam MT, Farahani I, Jazireian P, Shariati A. Bacteriophage therapy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: A review, *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2020; 19: 1–17. doi:10.1186/s12941-020-00389-5.
 56. Oechslin F. Resistance development to bacteriophages occurring during bacteriophage therapy, *Viruses*. 2018; 10: 1–23. doi:10.3390/v10070351.
 57. Kayiran MA, Karadag AS, Al-Khuzaei S, Chen W, Parish LC. Antibiotic Resistance in Acne: Mechanisms, Complications and Management, *American Journal of Clinical Dermatology*. 2020; 21: 813–819. doi:10.1007/s40257-020-00556-6.
 58. Omega Bio-Tek. E.Z.N.A. Bacterial DNA Kit, Innovations in nucleic acid isolation. 2019: 1–9.

59. NCCLS. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard - Sixth Edition. NCCLS document M11-A6 [ISBN 1-56238-517-8]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004.
60. Tagg JR, McGiven AR. Assay system for bacteriocins, Applied microbiology. 1971; 21: 943. doi:10.1128/aem.21.5.943-943.1971.
61. Gaspar C, Donders GG, Palmeira-de-Oliveira R, Queiroz JA, Tomaz C, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400, AMB Express. 2018; 8: 1–8. doi:10.1186/s13568-018-0679-z.
62. Baer A, Kehn-Hall K. Viral concentration determination through plaque assays: Using traditional and novel overlay systems, Journal of Visualized Experiments. 2014; (93): 1–10. doi:10.3791/52065.
63. Payne S. Methods to Study Viruses, Viruses. 2017: 37–52. doi:10.1016/b978-0-12-803109-4.00004-0.
64. Ryu W-S. Diagnosis and Methods, Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses. 2017: 47–62. doi:10.1016/b978-0-12-800838-6.00004-7.
65. Navarro-López V, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Sánchez-Pellicer P, Agüera-Santos J, Navarro-Moratalla L. Probiotics in the therapeutic arsenal of dermatologists, Microorganisms. 2021; 9: 1–14. doi:10.3390/microorganisms9071513.
66. Chilicka K, Dzieńdziora-Urbińska I, Szyła R, Asanova B, Nowicka D. Microbiome and Probiotics in *Acne Vulgaris*—A Narrative Review, Life. 2022; 12: 1–11. doi:10.3390/life12030422.
67. Niederle MV, Bosch J, Ale CE, Nader-Macías ME, FicoSeco CA, Toledo LF, Valenzuela-Sánchez A, Soto-Azat C, Pasteris SE. Skin-associated lactic acid bacteria from North American bullfrogs as potential control agents of *Batrachochytrium dendrobatidis*, PLOS ONE. 2019: 1–23. doi:10.1371/journal.pone.0223020.
68. Wang Y, Kuo S, Shu M, Yu J, Huang S, Dai A, Two A, Gallo RL, Huang C-M. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: Implications of probiotics in *acne vulgaris*, Applied Microbiology and Biotechnology. 2014; 98: 411–424. doi:10.1007/s00253-013-5394-8.
69. Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Effect of konjac glucomannan hydrolysates and probiotics on the growth of the skin bacterium *Propionibacterium acnes in vitro*, International Journal of Cosmetic Science. 2010; 32: 139–142. doi:10.1111/j.1468-

2494.2009.00555.x.

70. Fabbrocini G, Bertona M, Picazo Ó, Pareja-Galeano H, Monfrecola G, Emanuele E. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne, *Beneficial Microbes*. 2016; 7: 625–630. doi:10.3920/BM2016.0089.
71. Rinaldi F, Marotta L, Mascolo A, Amoruso A, Pane M, Giuliani G, Pinto D. Facial Acne: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Clinical Efficacy of a Symbiotic Dietary Supplement, *Dermatology and Therapy*. 2022; 12: 577–589. doi:10.1007/s13555-021-00664-z.
72. Brown TL, Petrovski S, Dyson ZA, Seviour R, Tucci J. The formulation of bacteriophage in a semi solid preparation for control of *Propionibacterium acnes* growth, *PLOS ONE*. 2016; 11: 1–16. doi:10.1371/journal.pone.0151184.

Capítulo 2 – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) são um serviço imprescindível ao funcionamento do hospital, visto que são os responsáveis pela seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde. Proporcionam ainda aconselhamento sobre o uso seguro, eficaz e eficiente dos mesmos aos utentes e aos outros profissionais de saúde. Além disso, os farmacêuticos hospitalares integram equipas multidisciplinares de cuidados de saúde, contribuem para o desenvolvimento científico e colaboram no ensino.^[1,2]

O presente relatório sintetiza a experiência e as atividades realizadas durante o meu estágio curricular nos SFH do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, durante o período de 7 de fevereiro a 25 de março de 2022. Ao longo do estágio tive a oportunidade de passar por todos os setores que constituem os SFH do centro hospitalar: Aquisições e Logística, Farmacotecnia, Distribuição em Dose Unitária e Ambulatório.

2. Organização e Gestão dos Serviços

Farmacêuticos

O setor de aquisição e logística dos SFH do CHUCB é o setor responsável pela gestão de medicamentos e outros produtos de saúde, nomeadamente pela sua seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição. A sua gestão pode ser definida como o conjunto de procedimentos efetuados pelos SFH com o propósito de reduzir os preços de aquisição, os custos de manutenção de stocks e de desperdícios, assegurando que os medicamentos estejam disponíveis na qualidade e quantidade certas para um dado utente. Portanto, o principal foco do setor é garantir a satisfação das necessidades terapêuticas dos utentes do CHUCB de forma a terem acesso aos medicamentos que necessitam, com rapidez e com a melhor relação custo-benefício possível.^[2,3]

Atualmente, o trabalho de gestão dos farmacêuticos hospitalares é facilitado pela existência de aplicações informáticas, como a que é usada no CHUCB: Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), que possibilita o aumento da segurança

e a redução dos erros de medicação. Este sistema possibilita a requisição e o registo de medicamentos e todo o tipo de produtos de saúde de forma informatizada bem como a sua distribuição. SGICM possui inúmeras funcionalidades, permitindo assim a interligação dos diferentes serviços que constituem o Hospital. Este sistema permite ainda consultar informações sobre cada produto existente no armazém geral do serviço através da pesquisa por Denominação Comum Internacional (DCI) ou por Código Hospitalar Nacional do Medicamento (CHNM), criado pelo INFARMED.^[4]

Os recursos humanos afetos a este setor incluem um Farmacêutico Hospitalar, um Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica de Farmácia (TSDT), um Assistente Operacional (AO) e Administrativos ligados ao Serviço de Logística Hospitalar (SLH).

2.1. Aprovisionamento

A seleção dos medicamentos utilizados no CHUCB é realizada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), a qual é composta por três médicos e três farmacêuticos do quadro hospitalar. Esta seleção é efetuada tendo por base o Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) como também as necessidades terapêuticas dos doentes, a melhoria da sua qualidade de vida e critérios fármaco-económicos.^[2,6] Após aprovada a utilização destes medicamentos, pela CFT, estes são integrados no Guia Farmacoterapêutico (GFT) do CHUCB, que contém todos os medicamentos que podem ser empregues nesta instituição. Caso surja a necessidade de introduzir um novo medicamento que não conste no FNM, os diretores dos serviços clínicos devem propor adenda àquele formulário e autorização à CFT da instituição.

O farmacêutico responsável pelo setor de Aquisições e Logística dos SFH está encarregue da aquisição de medicamentos e de outros produtos de saúde. Este processo deve ser efetuado em articulação com SLH e tendo por base o GFT. O farmacêutico analisa os consumos diários e mensais anteriores e também os artigos abaixo do ponto de encomenda, avaliando as tendências de acordo com os consumos.^[5]

No CHUCB, as previsões de consumo são elaboradas para cada medicamento com uma periodicidade definida com base nos stocks existentes e no tipo de medicamento a adquirir. Os medicamentos podem ser considerados de uso comum, terem consumo regular ou irregular, serem indicados para patologias raras e serem de introdução recente nas adendas.^[2] Assim sendo, o farmacêutico deve ter em conta estes fatores durante a elaboração de estimativas de consumo e antes de proceder ao pedido de encomenda.

De forma a facilitar a gestão de stocks, o SGICM alerta o farmacêutico quando os artigos atingem ou se encontram abaixo do ponto de encomenda, sugerindo-se a aquisição

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

desses mesmos artigos numa quantidade económica de encomenda. O farmacêutico elabora então um pedido de compra desses artigos ao SLH. Este pedido deve incluir obrigatoriamente a data, o número do pedido, descrição do fornecedor, identificação dos produtos de saúde e respetivas quantidades.^[3] Consequentemente, o SLH emite uma nota de encomenda com base no pedido de compra e envia-a para o fornecedor.

Existem alguns métodos úteis para a gestão de stocks no contexto dos SFH, como a análise ABC. Este método classifica os produtos tendo em conta critérios como o valor monetário investido na sua aquisição e a frequência e volume de saídas. Portanto, os produtos da classe A representam 80% do valor económico e apenas 20% do número total de produtos farmacêuticos existentes no armazém da farmácia. Os artigos da classe B constituem 15% do valor monetário e 30% do número total de artigos. Por fim, a classe C engloba a maioria dos produtos (cerca de 50%), no entanto, possui apenas 5 a 10% do valor económico. Esta ferramenta é simples e útil nos SFH, que visa otimizar a aplicação dos recursos financeiros ou materiais, evitando assim desperdícios ou aquisições indevidas.^[5]

Durante a minha permanência neste setor tive a oportunidade de assistir à realização de alguns pedidos de compras.

2.2. Sistemas e Critérios de Aquisição de Medicamentos

Após a eleição dos medicamentos e de outros produtos de saúde a empregar no CHUCB, o farmacêutico hospitalar responsável pelo setor de aquisição e logística juntamente com o SLH procede à sua aquisição.

A maioria das aquisições fazem-se através de concursos públicos, com base em contratos públicos de aprovisionamento dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). Estes contratos encontram-se disponíveis para consulta online no Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde (CAPS) e acessíveis a fornecedores e hospitais. Os concursos centralizados dos SPMS trazem muitas vantagens aos hospitais e aos fornecedores visto que facilitam as negociações e favorecem as condições de aquisição, permitindo às instituições de saúde adquirir os produtos necessários.

Quando os medicamentos não estão disponíveis para aquisição por concurso público e não se encontram nas listagens do CAPS, estes podem ser obtidos através de concursos limitados que são da responsabilidade do próprio hospital. Esta aquisição realiza-se com base nas previsões de consumo e em critérios de seleção como a existência de autorização

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

de introdução no mercado (AIM), licença de fabrico, adequação da embalagem ao uso, condições de armazenamento, qualidade do fornecedor e preço que serão incluídos no caderno de encargos.^[3]

Existem ainda outros tipos de aquisição, nomeadamente consulta prévia em que o hospital consulta no mínimo 3 fornecedores e as suas propostas antes de fazer a aquisição. Este tipo de aquisição serve para medicamentos de valor monetário mais elevado. No ajuste direto, o hospital pode encomendar diretamente medicamentos a um distribuidor grossista, quando estes são relativamente baratos. Por último, na negociação é feito um pedido aos fornecedores de modo que estes apresentem as propostas ao hospital para aquisição do produto em questão, mas é lhes concedida a oportunidade de alterarem as suas propostas numa fase posterior da negociação.^[7] No caso de existirem pedidos urgentes pode-se recorrer a farmácias comunitárias e distribuidores locais, com entrega no próprio dia.

Sempre que se pretende adquirir medicamentos sem AIM em Portugal é necessário elaborar um pedido de Autorização de Utilização Especial (AUE). O pedido de AUE é apresentado ao INFARMED pelo diretor clínico da instituição de saúde, sob justificação clínica do diretor do serviço requisitante, mediante autorização prévia do respetivo órgão máximo de gestão e parecer da CFT. Este pedido costuma ser feito anualmente, com as devidas justificações clínicas e documentação definida na Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março de 2007. Esta autorização serve para medicamentos considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de certas patologias e que não têm comprovadamente alternativa terapêutica em Portugal. É também fundamental que os medicamentos tenham AIM noutra país ou que pelo menos existam ensaios comprovativos da eficácia e segurança do seu emprego decorrentes de pedidos de AIM. Após autorização, esta é enviada pelos SFH à firma representante do medicamento para que este possa ser fornecido.^[8]

Em situações excecionais, pode ocorrer um consumo anormal ou mesmo um atraso da entrega de um determinado medicamento ou produto de saúde, levando à sua rutura nos SFH. Nestas situações de emergência, o farmacêutico responsável pelas aquisições deve procurar alternativas terapêuticas que estejam em conformidade com o FNM e a CFT do CHUCB, como também verificar a disponibilidade desse medicamento com fornecedores e com outros hospitais. Porém, para a maioria dos produtos dos SFH existe um stock de segurança, permitindo assim dar resposta a estas situações. O número de ruturas de stock e a taxa de pedidos de compra urgente devem ser mínimos, constituindo dois dos indicadores de qualidade deste setor.

2.3. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos

Após a requisição dos medicamentos e outros produtos de saúde, estes são entregues nos SFH. A receção é efetuada normalmente uma vez por dia e a descarga dos produtos encomendados é realizada numa zona específica dos SFH, com acesso direto ao exterior que é separada do armazém central dos SFH, mas com fácil acesso ao mesmo. Os artigos da cadeia de frio são encaminhados imediatamente para o frigorífico situado nesta zona e os citotóxicos são inspecionados e colocados em zona apropriada para contenção de eventuais derrames. Se ocorrer algum derrame, deve recorrer-se ao kit de derrames de citotóxicos que consta obrigatoriamente nesta área dos SFH. Os medicamentos inflamáveis também são colocados de imediato em sala adequada e são conferidos com prioridade.^[2,3,9]

Assim que a encomenda é entregue, um funcionário do SLH procede à conferência administrativa através da confrontação da guia de remessa com a nota de encomenda e elaboração da guia de receção. Esta guia tem um duplicado em que uma das cópias fica posteriormente nos SFH e a outra retorna ao SLH. Durante este procedimento, o funcionário do SLH procede à atualização dos stocks no SGICM.^[2,3,9]

De seguida, um TSDT afeto ao armazém central dos SFH em conjunto com um assistente técnico do SLH fazem a receção e conferência da encomenda, onde são conferidos todos os produtos rececionados, quantitativa e qualitativamente, bem como o estado de conservação, lotes e prazos de validade que devem corresponder ao que se encontra descrito na guia de receção elaborada pelo SLH. Em caso de dúvidas, não conformidades, artigos adquiridos pela primeira vez ou alteração do fornecedor, os técnicos devem contactar o farmacêutico responsável por este setor. Por exemplo, os medicamentos com prazo de validade inferior a seis meses só podem ser rececionados com autorização do farmacêutico responsável pela aquisição dos produtos ou da diretora do serviço, depois de estudada a viabilidade de consumo dos mesmos.^[2,3,9]

Os medicamentos hemoderivados têm de vir acompanhados pelos respetivos boletins de análise e certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED, os estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas pelo duplicado do Anexo VII, assinado pelo fornecedor, e as matérias-primas pelos respetivos boletins de análise e fichas de dados de segurança. Estes documentos devem ser verificados para garantir que o produto rececionado cumpre as especificações e posteriormente arquivados nos SFH.^[2,3,9]

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de acompanhar a recepção e a conferência de diversas encomendas.

2.4. Armazenamento

Depois da recepção e conferência de medicamentos e outros produtos de saúde, estes são armazenados de acordo com as suas necessidades de conservação. Assim sendo, os SFH do CHUCB dispõem de espaços com características adequadas para o armazenamento de produtos farmacêuticos. No armazém central (armazém 10), os produtos farmacêuticos repartem-se por diversos setores ou prateleiras, nomeadamente o setor geral, que engloba os artigos de uso geral e grupos mais específicos (antibióticos, anestésicos, medicação para ambulatório, formas para uso oftálmico, material de penso, leites para pediatria, produtos para estomatologia e anticoncecionais); prateleiras de reserva, cuja quantidade não permite acondicionar a totalidade no seu espaço próprio; alimentação entérica e parentérica; citotóxicos, em prateleiras separadas dos restantes medicamentos; benzodiazepinas, armazenadas em cofre separadas dos restantes medicamentos; estupefacientes e psicotrópicos, armazenados também em cofre distinto do anterior mas ambos com fechadura de segurança; produtos termolábeis, acondicionados em câmara frigorífica ou congelador; matérias-primas, armazenadas maioritariamente no laboratório de farmacotecnia; injetáveis de grande volume e desinfetantes, acondicionados em espaço próprio devido às suas dimensões; e inflamáveis. É a partir deste armazém que os produtos farmacêuticos são distribuídos para os restantes armazéns e para os vários serviços clínicos (SC).^[2,3,10-14]

Os SFH possuem ainda outros armazéns, nomeadamente o armazém da dose unitária (armazém 12), o armazém do setor de farmacotecnia (armazém 13), o armazém do setor de ambulatório (armazém 20), o armazém quarentena (armazém 18), o armazém do Hospital do Fundão (armazém 11) e os sistemas semiautomáticos de distribuição Pyxis™.

Em qualquer armazém dos SFH, os produtos farmacêuticos são armazenados por ordem alfabética de DCI, por ordem crescente de dosagem e segundo os princípios *First Expire – First Out* (FEFO) ou *First In – First Out* (FIFO). Antes de se proceder ao armazenamento, deve-se verificar se os produtos estão devidamente identificados. Caso não estejam, o TSDT procede à emissão e impressão do rótulo, onde consta a DCI do medicamento, a dosagem, a forma farmacêutica, o lote e o prazo de validade, e posteriormente o AO efetua a sua rotulagem. No final, este processo deve ser validado pelo farmacêutico responsável pelo setor e registado em impresso próprio. Nos casos dos medicamentos que saem para o ambulatório em grande quantidade (embalagem

completa) ou dos medicamentos para reembalar nos equipamentos automáticos, não é necessário realizar a rotulagem da unidade.^[2,3,10-14]

Os produtos termolábeis são imediatamente segregados aquando da sua chegada aos SFH para um frigorífico na zona de receção e conferência de encomendas. Depois de serem conferidos pelo TSDT, estes são encaminhados para câmaras frigoríficas, onde estão organizados por ordem alfabética. Quando estes produtos são solicitados por um serviço, os TSDT que executam a preparação do pedido, segregam e identificam esses mesmos produtos em prateleira própria dentro da câmara frigorífica até serem entregues. As câmaras frigoríficas, onde são armazenados os produtos que necessitam de refrigeração, estão sujeitas a um controlo rigoroso, existindo um alarme automático que é acionado quando a temperatura ultrapassa os 8 °C.^[2,3,10-14]

Os medicamentos inflamáveis encontram-se numa sala própria à parte do armazém central. Esta sala permite que os medicamentos inflamáveis estejam armazenados sem exposição a fontes de calor ou a luz intensa. A sala encontra-se protegida por uma porta corta-fogo que abre para fora. Possui um detetor de fumos, paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo, a instalação elétrica é do tipo antideflagrante, o chão é impermeável e tem um rebordo levantado junto à porta que impede eventuais extravasamentos de derrames para o exterior. No exterior, existe ainda um chuveiro de emergência e um extintor.^[2,3,10-14]

Os medicamentos fotossensíveis são acondicionados sempre que possível na sua cartonagem, no entanto, pode ser necessário removê-los da embalagem externa quando estes são enviados por unidade a outros serviços. Nesta situação, procede-se à reembalagem com material que impede a penetração da luz (papel de alumínio) e rotulagem unitária.^[2,3,10-14]

Os citotóxicos, pelo perigo que acarretam, encontram-se armazenados em prateleiras sinalizadas e separadas dos restantes medicamentos do armazém central. As estantes estão estrategicamente montadas de forma a reduzir o risco de queda destes medicamentos e têm na sua proximidade um kit de derrame de produtos citotóxicos.

Os psicotrópicos e estupefacientes possuem um circuito próprio de distribuição, pelo que se encontram acondicionados em cofres de dupla fechadura separados dos demais produtos do armazém central. Estes cofres só são abertos quando há a necessidade de fornecer estes produtos ao setor de ambulatório, que é o responsável pelo seu circuito.

No setor de farmacotecnia estão arrumadas as matérias-primas juntamente com o seu boletim de análise e a ficha de matéria-prima, onde consta a denominação farmacopeica, localização, identificação do fornecedor, data de receção, lote, quantidade recebida, validade, número do boletim de análise e sinalética de perigosidade. No caso de matérias perigosas, estas também devem dispor de ficha de dados de segurança. No seu rótulo também deve constar a informação da ficha de matéria-prima. No armazém, estas devem estar organizadas por grau de perigo/tamanho/validade.^[2,3,10-14]

Durante o meu período de estágio colaborei no processo de rotulagem e no armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde rececionados.

2.4.1. Controlo de Stocks

Nos SFH do CHUCB, o stock físico dos produtos farmacêuticos necessita de ser auditado regularmente, através do cruzamento entre os dados obtidos por contagens físicas dos produtos e os fornecidos pela aplicação informática.

Sendo assim, no armazém central (armazém 10) e no armazém da dose unitária (armazém 12) são efetuadas diariamente contagens dos produtos existentes. No armazém 12, a contagem inclui o stock de apoio, o do KARDEX e o do FDS (*Fast Dispensing System*). As auditorias que têm por base a classificação ABC são realizadas de terça a quinta-feira. Estas auditorias permitem identificar os produtos que necessitam de uma maior atenção e tratamento adequado. À segunda e sexta-feira procede-se à contagem de existências no armazém central por grupo farmacoterapêutico. Uma vez por semana, efetuam-se as contagens de produtos termolábeis, de produtos para dieta entérica ou parentérica e outros que se considerem pertinentes.^[15]

As contagens físicas são sempre confrontadas com a informação proveniente do programa informático e em caso de divergências de stock procede-se à sua correção.

2.4.2. Controlo de Prazos de Validade

Nos SFH do CHUCB, o controlo dos prazos de validade dos produtos farmacêuticos é efetuado de forma rigorosa, permitindo assim a redução dos custos associados à sua perda por término do prazo de validade.

Mensalmente é impressa uma listagem, através da aplicação SGICM, que contém todos os produtos com prazo de validade a expirar dentro de quatro meses. A partir desta listagem, verifica-se a existências desses produtos em todos os armazéns. Caso a sua existência se confirme, o farmacêutico responsável pelo setor pode tomar certas diligências como contactar fornecedores para tentar devolver os produtos ou hospitais

que tenham maior “saída” destes para uma possível troca (acompanhado de guia de empréstimo).^[15]

Os produtos cuja validade termine nesse mês devem ser colocados no armazém quarentena, e caso não sejam aceites pelos fornecedores, devem ser abatidos. O SLH efetua o abate destes produtos na aplicação informática e envia um relatório ao Conselho de Administração (CA) devidamente justificado pelo farmacêutico responsável do setor.^[15]

3. Distribuição

O processo de distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e de outros produtos de saúde pode ser efetuado por vários meios, como tal nos SFH do CHUCB são utilizadas metodologias e circuitos específicos de distribuição que garantem que o medicamento correto está disponível na quantidade e qualidade certas, de maneira que a prescrição médica proposta seja cumprida para cada e todos os doentes do hospital. Em geral, estes sistemas de distribuição têm como objetivo garantir o cumprimento da prescrição e a administração correta de medicamentos, reduzir os erros relacionados com a medicação, racionalizar os custos, monitorizar a terapêutica e reduzir o tempo de enfermaria despendido em atividades administrativas e manipulação de medicamentos.^[2,3]

A distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde dos SFH pode ser realizada pelo sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) que é o sistema que demonstra ser o mais seguro e eficaz. Também pode ser efetuada por distribuição tradicional, distribuição por reposição por stocks nivelados, distribuição em ambulatório, circuitos especiais de distribuição e distribuição personalizada.^[2,3]

Deve-se ter em consideração que, independentemente do sistema de distribuição e destino da medicação (SC do Hospital Pêro da Covilhã, farmácia satélite do Hospital do Fundão e outros setores do SFH), os medicamentos devem ser transportados em recipientes fechados. No caso dos medicamentos termolábeis, estes devem ser transportados num saco térmico juntamente com um termoacumulador. Na distribuição para o Hospital do Fundão deve-se associar ao recipiente de transporte de medicação um dispositivo que monitoriza a temperatura e um Guia de Transporte.

3.1. Distribuição Clássica

Na distribuição tradicional, a reposição de stocks de medicamentos e produtos de saúde é realizada todos os dias, sendo que cada SC tem dias da semana específicos para efetuar

pedidos de envio de medicação. Estes pedidos são atendidos no próprio dia quando feitos até às 14h.^[10]

Este sistema de distribuição é baseado no perfil de consumo dos SC, definido pelo farmacêutico responsável pela distribuição tradicional em conjunto com o diretor do SC e o enfermeiro chefe. Nesse perfil está definida a composição quantitativa e qualitativa do stock que deverá existir no respetivo serviço. Uma vez definidos os perfis, estes são gravados na aplicação informática e podem servir para gerar uma requisição eletrónica. Esta requisição deve ser realizada pelo enfermeiro chefe de cada serviço. Uma vez rececionada a requisição nos SFH, esta é impressa e preparada pelo TSDT do armazém central ou pelo AO, sob a sua supervisão. No final do atendimento das requisições, o TSDT faz a conferência dos produtos e dá saída dos mesmos no sistema informático, sendo de seguida entregues nos respetivos SC pelo AO. Nos serviços, os enfermeiros conferem a medicação recebida, para verificar se está de acordo com o solicitado.^[10]

Durante a minha permanência nos SFH, tive a oportunidade de preparar diariamente a medicação solicitada pelos diversos SC do CHUCB.

3.2. Distribuição por Reposição por Stocks

Nivelados

A distribuição por reposição por stocks nivelados complementa a DIDDU, uma vez que garante um acesso imediato aos medicamentos necessários em situações específicas.

Neste sistema de distribuição é definido previamente um stock quantitativo e qualitativo fixo de medicamentos ou outros produtos de saúde consoante as necessidades do serviço e de acordo com os farmacêuticos, enfermeiros e médicos dos respetivos SC. No CHUCB, esta distribuição pode ser efetuada por carregamento e troca de carros ou através de sistemas semiautomáticos (PyxisTM).^[2,16]

3.2.1. Distribuição por Carregamento e Troca de Carros

Os carros de reposição de stocks nivelados são pequenos armazéns de medicamentos móveis dos SFH que mantêm disponíveis e acessíveis os medicamentos nos SC. No CHUCB, os serviços que dispõem deste sistema de distribuição são: Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Neonatologia, Unidade de Cirurgia Ambulatório, Urgência Obstétrica e Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER). O carro de reposição de stocks nivelados da UCI e UAVC existe

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

em duplicado, possibilitando assim a sua existência em simultâneo na farmácia e na enfermaria e acessibilidade permanente aos medicamentos.^[10]

Cada um dos carros é constituído por múltiplas gavetas devidamente identificadas com etiquetas que incluem a DCI, a dosagem, a forma farmacêutica e a quantidade máxima definida que deve ser colocada desse medicamento. Estes possuem uma composição fixa que é repostada com a periodicidade estabelecida entre os SFH e o SC. A reposição dos carros é realizada por um TSDT, com o auxílio de um aparelho que faz a leitura ótica dos códigos de barras existentes nas gavetas do carro (*Personal Digital Assistant – PDA*), imputando de forma automática um Guia de Consumo. Após o carregamento do carro, este é levado pelo AO dos SFH ao respetivo serviço no(s) dia(s) e hora(s) acordado(s). No final de cada mês, verificam-se as validades e os medicamentos cujo prazo de validade expirou são retirados e colocados para abate no armazém quarentena.^[10]

Durante a minha permanência neste setor, tive a oportunidade de colaborar na reposição de stocks dos carros dos diferentes SC. Pude ainda auxiliar na verificação dos prazos de validade dos medicamentos e produtos que faziam parte do stock dos carros.

3.2.2. Distribuição Semiautomática através do Sistema Pyxis™

A reposição de stocks nivelados pode ainda ser praticada com recurso à Pyxis™. Esta é um sistema automatizado de distribuição de medicamentos que suporta a gestão descentralizada de medicamentos. Este sistema ajuda os clínicos a dispensar os medicamentos certos de forma segura e eficiente, para os doentes certos, no momento certo. Os SC do CHUCB que dispõem deste sistema automatizado são: Bloco Operatório, Urgência Geral, Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD) e Urgência Pediátrica.^[10,17]

O stock quantitativo e qualitativo de medicamentos existente em cada Pyxis™, bem como a periodicidade das reposições são previamente definidas entre o farmacêutico responsável pela logística, enfermeiro-chefe e o diretor do serviço de cada unidade. Quando os enfermeiros e/ou os médicos retiram medicação do sistema, pelo nome do doente, é gerado consumo dos medicamentos em questão, passando estes a figurar na listagem de mínimos assim que atinjam o valor mínimo de stock estabelecido.^[10,17]

A reposição dos sistemas semiautomáticos é da responsabilidade do TSDT e é efetuada em dias pré-estabelecidos para o stock máximo possível. Para se iniciar a reposição, o TSDT tem de se identificar através da sua impressão digital, selecionando de seguida os

medicamentos ou produtos de saúde a serem introduzidos no sistema. Após este passo, o sistema abre automaticamente cada gaveta compartimentada, onde deverão ser inseridos os produtos, verificando antes da sua colocação a quantidade de produto existente e os seus prazos de validade. De salientar que a reposição de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas na Pyxis™ são da responsabilidade dos farmacêuticos do setor de Ambulatório.^[10,17]

Mensalmente, é emitida uma listagem, a partir da Pyxis™, de artigos cujo prazo de validade esteja a caducar, procedendo-se posteriormente à sua recolha.

Os sistemas de distribuição semiautomáticos permitem um melhor controlo do stock existente, dos prazos de validade e conservação dos medicamentos, reduzindo erros e desperdícios associados ao circuito do medicamento.^[10,17]

Ao longo do período de estágio tive oportunidade de acompanhar o TSDT nas deslocações aos SC e auxiliar na preparação e reposição da medicação destinada à distribuição semiautomática existente nas unidades referidas anteriormente. Durante o estágio decorrido no setor de ambulatório, também pude auxiliar na reposição de estupefacientes e benzodiazepinas através do sistema Pyxis™.

3.3. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) é um setor pertencente aos SFH onde se efetua a preparação da medicação de forma individualizada, personalizada e adaptada a cada doente de determinado SC e no qual a sua entrega é assegurada para um período de 24h. Este sistema de distribuição traz muitas vantagens à administração de medicamentos a nível hospitalar uma vez que aumenta a segurança no circuito do medicamento, reduz o risco de interações, permite conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes e racionalizar melhor a terapêutica e os seus custos.^[2,3,18]

À semelhança dos outros tipos de distribuição, a DIDDU inicia-se pela receção da prescrição médica informatizada (prescrição online) ou excecionalmente manual devidamente justificada. As prescrições online são privilegiadas, visto que minimizam os erros associados à interpretação e transição das receitas em papel, tornando o processo mais rápido e seguro. O registo da medicação solicitada para cada doente em internamento é, assim, realizado de forma individualizada e em sistema informático, possibilitando o acompanhamento e monitorização da terapêutica no SGICM. Este

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

registo pode ainda mencionar outras informações úteis como diagnóstico, alergias e outras patologias crónicas associadas.^[2,3,18]

Uma vez rececionada a prescrição, o farmacêutico procede à sua validação. Este procedimento envolve uma compreensão e análise detalhada da prescrição médica, de forma a evitar qualquer erro de administração que possa causar danos aos doentes. Deste modo, o farmacêutico tem o dever e a responsabilidade de alertar para possíveis interações medicamentosas, duplicações de substância ativa, qualquer erro relacionado com a dose, via de administração ou potencial alérgico. Para além disso, a validação permite ao farmacêutico confirmar o cumprimento do GFT e verificar a apresentação de justificação clínica na prescrição de antibióticos de uso restrito. Caso surja alguma dúvida ou inconformidade, estas devem ser reportadas e esclarecidas com o médico responsável.^[2,3,18]

Após validação pelo farmacêutico, o TSDT procede à emissão e impressão do mapa de distribuição para cada serviço de internamento e envia o mesmo para os sistemas semiautomáticos KARDEX e FDS. Os TSDTs têm acesso a este mapa através de computadores ligados a estes equipamentos. De forma a facilitar o processo de distribuição da medicação aos serviços de internamento, cada serviço possui um sistema de cassetes com gavetas que permite o armazenamento da medicação individualizada por doente. Estas gavetas encontram-se divididas em quatro compartimentos, onde a medicação é distribuída segundo a hora de administração (manhã, tarde, noite, SOS).^[2,3,18]

Primeiramente, o TSDT deve garantir a identificação correta das gavetas das cassetes de medicação com o nome do doente, o número do processo, serviço de internamento, número da cama e data de toma da medicação. Caso existam dois doentes com nomes idênticos, com um ou mais nomes iguais, nomes incomuns, ou situações que possam gerar risco de confusão, deve ser colocada uma etiqueta “Nomes Idênticos” na identificação dos doentes, de forma a alertar para este facto. Posteriormente à correta identificação de todas as gavetas, inicia-se a preparação da medicação de forma individualizada e em dose unitária, segundo o mapa de distribuição emitido pelo farmacêutico. Esta preparação é efetuada manualmente pelo TSDT (o qual pode ser coadjuvado por um AO) com o auxílio do KARDEX e FDS. O KARDEX é um equipamento semiautónomo que contém um certo stock de medicamentos arrumados em gavetas e que se encontra sincronizado com o sistema informático que expressa o mapa de distribuição, gerando assim um sinal luminoso que identifica a gaveta que contém os fármacos necessários para cada doente. O TSDT deve sempre confirmar a medicação

introduzida e colocá-la em determinada divisória da gaveta, consoante a hora de administração. O FDS é um sistema de reembalagem de medicação oral sólida (comprimidos e cápsulas) por doente. Após reembalagem por FDS, esta medicação é colocada nas gavetas dos respetivos doentes.^[2,3,18]

Quando algum medicamento não existe nos equipamentos semiautomáticos, faz-se o carregamento destes com pedido de reposição ao armazém central (armazém 10). Na sala de preparação existe também um stock de apoio (armazém 12) que contém medicamentos que não estão nos equipamentos. Os medicamentos que devido às suas dimensões não podem ser colocados nas gavetas, são enviados em sacos e caixas identificados com o nome do serviço a que se destinam, estando também cada medicamento devidamente identificado com uma etiqueta semelhante à utilizada na identificação da gaveta com a restante medicação do doente. Em caso de rotura de stock, deve-se colocar uma etiqueta informativa no interior da gaveta do doente para notificar o SC da ocorrência e do horário previsto para o seu envio. No caso dos medicamentos que necessitam de refrigeração, estes são retirados do frio imediatamente antes de serem entregues nos serviços e são distinguidos dos restantes medicamentos através de uma etiqueta com a informação “Guardar no frio”, sendo a gaveta do doente sinalizada com esta informação.^[2,3,18]

Ulteriormente à preparação da medicação, o TSDT confere quantitativamente e qualitativamente o conteúdo de cada gaveta na sala de validação. Durante este processo, o TSDT reconhece e sinaliza as doses parciais dos medicamentos injetáveis mediante a etiqueta “Dose parcial”, uma vez que a dose a administrar destes medicamentos é apenas uma parte contida na ampola/frasco. No fim deste procedimento, o TSDT efetua a imputação dos consumos ao serviço. De referir também que existem medicamentos para os quais é obrigatório o registo dos lotes, por forma a garantir a rastreabilidade dos mesmos. Dentro destes destacam-se medicamentos antineoplásicos, imunomoduladores, fatores estimuladores da hematopoiese, antivíricos, anticorpos monoclonais e outros.^[2,3,18]

Em horários previamente definidos com os SC, os AO dos SFH distribuem as cassetes contendo a medicação. Se os SC necessitarem de medicação antes da entrega das cassetes, estes devem realizar um pedido urgente aos SFH, o qual é validado por um farmacêutico e preparado por um TSDT e entregue nos horários estabelecidos por um AO dos SFH. O SC requisitante pode também enviar um dos seus AO aos SFH para recolher o pedido. Caso a prescrição da medicação sofra alterações posteriores à sua preparação, o farmacêutico deve validar a nova prescrição e o TSDT deve alterar o

conteúdo das gavetas. No caso de as cassetes já tiverem sido entregues aos SC, o TSDT ou o farmacêutico (caso os TSDT já tenham saído) procede então à preparação da medicação adicionada, acondicionando-a em sacos individualmente identificados. Os AO devem transportar estes sacos até aos serviços no horário que lhes compete.^[2,3,18]

No momento da entrega, os AO recolhem as cassetes do dia anterior. Em algumas situações, a medicação preparada pode não chegar a ser administrada e nesse caso é devolvida à farmácia. O TSDT tem a responsabilidade de verificar gaveta a gaveta a medicação devolvida e proceder à sua revertência no sistema informático por doente. Se a medicação não estiver identificada, a revertência pode ser feita por serviço. Caso as condições de conservação, rotulagem e validade dos medicamentos se encontrem em condições duvidosas, estes devem ser descartados como resíduos perigosos. Se tudo se apresentar em boas condições, os medicamentos ficam segregados para mais tarde serem arrumados de novo no stock da farmácia. Este trabalho é realizado pelos AO que procedem à conferência das devoluções comparando a lista das revertências, gerada pelo sistema informático, com os medicamentos segregados pelo TSDT.^[2,3,18]

Neste setor tive a oportunidade de observar a validação de várias prescrições e de auxiliar na reconciliação das mesmas no momento da admissão. No processo de reconciliação, detetei um caso de um doente com uma taxa de filtração glomerular baixa, que fazia memantina sem o ajuste de dose indicado para insuficiência renal; diversas duplicações de fármacos; verifiquei as doses recomendadas e a cobertura de uma antibioterapia empírica prescrita a uma doente com suspeita de infeção do sistema nervoso e notifiquei uma não adesão à terapêutica.

Ainda durante o meu estágio neste setor, ajudei no preenchimento das observações de doentes com sonda nasogástrica (SNG), notificando o médico aquando de alguma incompatibilidade.

3.4. Distribuição a Doentes em Ambulatório

A distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório, pelos SFH, advém da necessidade de controlar e vigiar determinadas patologias crónicas e as suas terapêuticas, de forma a assegurar a adesão dos doentes ao tratamento e monitorizar possíveis efeitos adversos graves da medicação. Este sistema de distribuição permite ainda fazer face a situações de emergência em que o fornecimento de medicamentos não pode ser assegurado pelas farmácias comunitárias e possibilita o acesso dos doentes a terapêuticas de elevado valor económico que são comparticipados na totalidade se forem dispensados pelos SFH. A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório

contribui para a redução de custos e minimização de riscos associados ao internamento hospitalar e proporciona uma maior comodidade na continuação do tratamento. Portanto, os SFH do CHUCB dispensam gratuitamente medicamentos a doentes provenientes das consultas externas, do Hospital de dia, do internamento (no momento da alta) e, excecionalmente, a doentes atendidos no serviço de urgência do centro hospitalar. Estas duas últimas situações aplicam-se a doentes que devem continuar o tratamento no domicílio e este não está disponível na farmácia comunitária, como é o caso da carboximaltose férrica e de antibióticos de uso exclusivo hospitalar.^[2,3,19-21]

A dispensa a doentes em regime de ambulatório é efetuada exclusivamente por farmacêuticos hospitalares, apoiados por um sistema informático que assegura a confidencialidade dos dados e a rastreabilidade de todo o processo e em instalações adequadas para que a informação transmitida ao doente se possa fazer de modo confidencial. Estas instalações devem ter acesso exterior aos SFH, de preferência em local acessível aos doentes e ter condições adequadas para a conservação de medicamentos. De forma semelhante aos restantes armazéns dos SFH, os medicamentos deste setor estão armazenados de acordo com as suas condições de conservação. Assim, os medicamentos em geral estão armazenados em dois armários e num equipamento de dispensa automática (*Consis*[®]) que agiliza o processo de dispensa e minimiza os erros durante a mesma. Os estupefacientes, psicotrópicos, benzodiazepinas e hemoderivados encontram-se armazenados em cofre de dupla fechadura. Os medicamentos termolábeis estão acondicionados em dois frigoríficos. Todos os medicamentos estão organizados por ordem alfabética de DCI e por ordem crescente de dosagem e de acordo com a política FEFO.^[2,3,19-21]

A medicação dispensada no ambulatório é normalmente sujeita a receita médica restrita. Neste grupo inserem-se os medicamentos de uso exclusivo hospitalar, medicamentos que se destinam a patologias cujo diagnóstico e acompanhamento são realizados apenas em instituições de cuidados de saúde diferenciados e outros fármacos cuja utilização pode causar efeitos adversos muito graves, e que por isso requerem uma vigilância especial durante o período de tratamento. As terapêuticas cedidas em ambulatório encontram-se abrangidas pela legislação em vigor ou a sua cedência foi autorizada pelo CA. Podem ainda ser cedidos medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições públicas ou privadas, ao abrigo da Portaria nº 48/2016, de 22 de março. No CHUCB, dispensa-se medicação para as seguintes patologias legisladas: Doenças do foro oncológico e psiquiátrico, Infecção por VIH, Esclerose Múltipla, entre outras. É também cedida medicação, devidamente autorizada pelo CA, para patologias não legisladas tais

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

como Hepatite B. Todos estes medicamentos são dispensados com participação a 100% pelo SNS.^[2,3,19-21]

A dispensa de medicamentos aos doentes através deste sistema de distribuição apenas pode ser efetuada mediante apresentação de prescrição médica eletrónica (desmaterializada ou materializada). Posto isto, o farmacêutico é responsável pela validação da prescrição apresentada, que deve conter a identificação do doente e número de beneficiário, identificação do médico prescriptor, data de emissão, designação do medicamento por DCI ou nome genérico, dose, posologia, forma farmacêutica e número de unidades a dispensar de acordo com a duração prevista da terapêutica. Se tudo estiver em conformidade, procede-se à preparação da medicação.^[2,3,19-21]

Nas situações em que a duração do tratamento é superior a um mês, a quantidade a dispensar é geralmente parcelar, sendo cedido ao doente a quantidade necessária para um mês de tratamento. Assim, permite que o doente tenha um acompanhamento farmacêutico frequente e possibilita uma racionalização dos stocks. Contudo, desde a pandemia, sempre que possível, os tratamentos são dispensados para dois ou três meses, minimizando as idas ao hospital. No entanto, existem exceções, nomeadamente no caso da terapêutica VIH, em que a dispensa é feita para um período mínimo de 90 dias, salvo indicação clínica em contrário, segundo o Despacho nº 13447-B/2015, de 18 de novembro. Os medicamentos prescritos nas consultas de planeamento familiar, nomeadamente os contraceptivos orais e os anéis vaginais, constituem também outra exceção, sendo dispensados para um período de três meses.^[2,3,19-21]

Na primeira dispensa, deve ser o próprio doente a levantar a sua medicação, fazendo-se acompanhar dos seus documentos de identificação. Contudo nas vezes subsequentes os medicamentos podem ser cedidos ao próprio ou a um familiar/cuidador, devendo este último apresentar também a sua identificação e a do doente.

Os doentes externos, isto é, todos os que não são seguidos por um médico do CHUCB, podem levantar a sua medicação no ambulatório de quaisquer SFH desde que se apresentem com uma receita eletrónica materializada proveniente de um centro e de um médico autorizado. Esta vantagem aplica-se às patologias e medicamentos biológicos contemplados pela Portaria nº 48/2016, de 22 de março. Neste caso, no ato da dispensa deve ficar registado, para além dos elementos referidos anteriormente, o número da receita médica, a identificação do prescriptor e o local de prescrição.^[2,3,19-21]

No momento da dispensa, o farmacêutico deve promover a correta utilização dos medicamentos e incentivar a adesão à terapêutica, sendo cedida, juntamente com a

medicação, informação verbal e/ou informação escrita. Neste contexto, o farmacêutico fornece pictogramas que facilitam a compreensão da posologia e folhetos informativos onde se encontra descrita, numa linguagem simples e acessível, a informação mais relevante sobre o tratamento, como: o nome, a dosagem e a forma farmacêutica do medicamento, via e forma de administração, condições de armazenamento, cuidados gerais a ter, advertências e precauções a tomar durante a administração e efeitos secundários comuns. Na primeira vez que um tratamento é dispensado a um certo doente, este deve assinar um Termo de Responsabilidade em como se responsabiliza pela medicação a partir do momento em que esta lhe é cedida. Sempre que o tratamento tenha um custo superior a duzentos euros, esta informação é também cedida ao doente com o objetivo de aumentar a compliance e sensibilizar para os custos.^[2,3,19-21]

Após a dispensa, o farmacêutico procede ao registo informático da medicação cedida, nomeadamente o número de unidades dispensadas e os respetivos lotes, a data da dispensa e a identificação da pessoa a quem foi dispensada a medicação, ficando estes dados associados à prescrição. Caso a prescrição eletrónica seja apresentada em formato de papel, esta deve ser assinada pelo doente ou pelo seu representante e pelo farmacêutico que efetuou a dispensa. Por último, o sistema informático gera um número de imputação correspondente a cada dispensa.

Todas a dispensas efetuadas em ambulatório são conferidas pelo farmacêutico no dia seguinte à cedência, onde se verifica o medicamento e a quantidade cedida, o centro de custo e a entidade responsável. Posteriormente à conferência, as não conformidades encontradas são corrigidas e as receitas em formato papel são arquivadas por especialidade e/ou medicamento. Todo o receituário faturável é ainda enviado, mensalmente, para faturação.^[2,3,19-21]

Os farmacêuticos afetos ao setor de ambulatório são também responsáveis por efetuarem o seguimento farmacoterapêutico dos doentes, avaliando desta forma a adesão à terapêutica com base no período de tempo e na quantidade de medicação cedida e controlando também os stocks existentes, assegurando assim a continuidade do tratamento. Durante o meu estágio, esta tarefa foi-me atribuída. Os doentes com terapêuticas destinadas a determinadas patologias crónicas, terapêuticas biológicas, medicamentos sujeitos a monitorização adicional e fármacos de elevado custo económico são monitorizados de forma mais restrita, com o objetivo de vigiar e controlar a evolução da doença, a resposta à terapêutica e possíveis efeitos indesejáveis da mesma. Caso o doente não cumpra a terapêutica prescrita, cabe ao farmacêutico notificar a não adesão ao respetivo médico prescritor, através de impresso próprio e/ou verbalmente.^[2,3,19-21]

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

Semanalmente, todos os artigos existentes neste setor são contados, o que permite um controlo mais rigoroso dos stocks e a deteção precoce de erros. Durante a minha permanência neste setor, colaborei nas contagens semanais de stocks e auxiliei na conferência e arrumação dos mesmos, incluindo a reposição do *Consis*®. Ainda tive a oportunidade de assistir a inúmeros atendimentos e ajudar na preparação e dispensa de medicação.

3.5. Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial: Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas e Hemoderivados

No CHUCB, os medicamentos sujeitos a controlo especial são os hemoderivados, os estupefacientes, os psicotrópicos e as benzodiazepinas, sendo os farmacêuticos do setor de ambulatório dos SFH responsáveis pelo circuito destes medicamentos. Estes, pelas suas características, obedecem a regras restritas e devem ter uma monitorização mais apertada.

3.5.1. Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) são utilizados em inúmeras situações, no entanto devido às suas características de habituação e dependência, estão sujeitos a um circuito especial controlado rigorosamente pelos SFH. As benzodiazepinas armazenadas nos SC estão também incluídas neste circuito.

Os movimentos destas três classes de fármacos entre os SC e os SFH são realizados através de um livro de registos/requisições (“Anexo X” da Portaria nº 981/98, de 8 de junho), de venda exclusiva da Imprensa Nacional Casa da Moeda, aprovado pelo INFARMED. Este livro encontra-se no formato A5 e as suas folhas são autocopiativas, constituídas por original e duplicado. A dispensa destes medicamentos é efetuada mediante a apresentação do “Anexo X” devidamente preenchido pelo enfermeiro e assinado pelo diretor do serviço ou legal substituto. Para que a requisição seja válida, esta deve conter os seguintes elementos: identificação do serviço requisitante, DCI do MEP ou benzodiazepina (cada impresso apenas pode conter uma substância ativa e uma apresentação), a forma farmacêutica e a respetiva dosagem, a identificação do doente e respetivo número do processo clínico (pode conter o registo de administração a vários

doentes), a dose do medicamento administrado, a data de administração e assinatura de quem administrou.^[2,22,23]

Os SC também possuem um stock pré-definido de MEP e benzodiazepinas, que podem utilizar desde que efetuem o registo no “Anexo X” dos doentes a que foram administrados estes fármacos. Estas classes de medicamentos, tanto nos SC como nos SFH, encontram-se armazenados em cofres de dupla fechadura. As constituições de stock temporário nos SC são também registadas no referido anexo, onde a identificação do doente é substituída pelo respetivo registo de constituição. Nas situações de devolução procede-se de igual forma. No caso de desperdício ou quebra accidental, deve ser registado o sucedido no campo das observações e assinado por dois enfermeiros.^[2,22,23]

Nos serviços em que existe Pyxis™, os MEP e as benzodiazepinas encontram-se armazenados neste sistema de distribuição. Assim, a requisição destes medicamentos no “Anexo X” é substituída por uma listagem emitida pelo próprio sistema Pyxis™, devidamente autorizada pelo INFARMED, onde consta toda a informação do “Anexo X”. A reposição destes fármacos, nos SC que dispõem deste armazém avançado, é feita através de uma listagem de consumos pelos farmacêuticos do setor de ambulatório.

Após validação do registo efetuado no “Anexo X”, o farmacêutico que dispensa os medicamentos deve registar a quantidade cedida, os respetivos lotes e assinar a requisição em local próprio, assim como quem os recebe. Seguidamente, o original da requisição é arquivado temporariamente nos SFH até envio ao INFARMED e o duplicado acompanha os medicamentos para o SC. O farmacêutico, a posteriori, imputa informaticamente os medicamentos ao respetivo SC requisitante, onde fica registada a DCI, a quantidade e o lote do medicamento cedido, garantindo assim a sua rastreabilidade. Em seguida, o sistema atribui um número sequencial de cedência de medicamentos que é anotado no respetivo anexo.^[2,22,23]

No dia seguinte à dispensa, todas as requisições são conferidas por um farmacêutico, que confronta o número sequencial anotado no anexo com os dados do movimento registados informaticamente. Posteriormente, os impressos são assinados pelo diretor dos SFH. Trimestralmente, são enviados ao INFARMED todos os movimentos de MEP e benzodiazepinas usados em tratamento médico.

Semanalmente, um farmacêutico auxiliado pela assistente técnica dos SFH procede à contagem dos stocks destes medicamentos existentes no armazém central (armazém 10) e no armazém do setor de ambulatório (armazém 20). Nesta conferência, as contagens físicas são confrontadas com as existências em stock informático. Quando é detetada

uma não conformidade realiza-se uma nova contagem dos medicamentos em causa, de modo a despistar um erro de contagem. Caso esta persista, analisam-se todos os movimentos e registos dos medicamentos, nomeadamente consumos, devoluções e transferências, de forma a identificar e corrigir a não conformidade. O mapa de existências semanal deve ser assinado e arquivado nos SFH.^[2,22,23]

Periodicamente, os farmacêuticos afetos à área de ambulatório dirigem-se aos vários SC para realizarem contagens e verificarem prazos de validade de MEP e benzodiazepinas. Sempre que necessário, estes procedem à substituição dos medicamentos com validade reduzida por outros com validade mais alargada, direcionando os medicamentos com validade curta para os SC onde o consumo do medicamento em questão seja maior, evitando assim desperdícios.^[2,22,23]

Durante a minha permanência neste setor, tive a oportunidade de contactar com o circuito especial destes fármacos. Assisti e auxiliei nas dispensas de MEP e benzodiazepinas, aprendi a conferir o correto preenchimento do “Anexo X”, efetuei várias vezes a imputação informática dos medicamentos cedidos e pude ainda conferir as imputações destes medicamentos. Auxiliei no armazenamento e na contagem semanal de stocks, acompanhei o farmacêutico aquando da reposição da Pyxis™ e também coadjuvei na verificação de prazos de validade.

3.5.2. Hemoderivados

Um medicamento hemoderivado diz respeito a todos os medicamentos que são derivados do plasma humano (ex. albumina, imunoglobulinas, entre outros). Nos SFH do CHUCB, os farmacêuticos do setor de ambulatório são responsáveis pela distribuição destes medicamentos (exceto de plasma fresco congelado, cuja distribuição é da responsabilidade do serviço de Imunohemoterapia) aos SC e aos doentes em regime de ambulatório, atendidos nas consultas externas do centro hospitalar. Todos os medicamentos hemoderivados cedidos no CHUCB encontram-se abrangidos pela legislação em vigor ou aprovados pelo CA, sendo o seu processo de requisição, distribuição e administração regulado pelo Despacho nº 1051/2000, de 14 de setembro. A legislação pretende facilitar a identificação de relações de causalidade entre a administração destes medicamentos e a transmissão de doença infecciosa, e por isso registam-se todos os movimentos dos hemoderivados.^[24,25]

A dispensa de hemoderivados é efetuada mediante apresentação da prescrição médica em impresso próprio (Modelo nº 1804, exclusivo da Imprensa Nacional – Casa da Moeda, S. A.). Este impresso é constituído por duas vias (via farmácia e via serviço), que

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

são autocopiativas e compostas por quatro quadros. Nas duas vias do impresso, o quadro A contém a identificação do médico prescritor e do doente e o quadro B contém a requisição propriamente dita (medicamento, dose, frequência, duração do tratamento e justificação clínica). Para que se possa proceder à dispensa de hemoderivados, o farmacêutico tem de validar estes dois quadros. Se a requisição estiver conforme, o farmacêutico preenche o quadro C, onde fica registado: a DCI do medicamento hemoderivado, a quantidade dispensada, o lote, o laboratório de origem e o número de certificado de autorização de utilização de lote (CAUL) emitido pelo INFARMED, assegurando-se assim a rastreabilidade do hemoderivado.^[24,25]

De seguida, o medicamento é etiquetado com a identificação do doente a quem se destina e do serviço requisitante. O funcionário do serviço requisitante que recebe o medicamento deve datar, assinar e registar o seu número mecanográfico no impresso antes de o transportar para o SC. A via farmácia fica nos SFH e a via serviço é enviada com o hemoderivado para o SC requisitante. Após a dispensa, o farmacêutico procede à imputação informática do medicamento hemoderivado ao doente a quem vai ser administrado. Por último, o sistema informático gera um número de registo dessa imputação, ficando anotado na via farmácia do respetivo impresso. O encerramento do circuito dá-se com o preenchimento do quadro D da via serviço pelo enfermeiro responsável pela administração, ficando arquivado no processo clínico do doente.^[24,25]

Em caso de suspensão do tratamento, os medicamentos devem ser devolvidos aos SFH num prazo de vinte e quatro horas, tendo em conta as suas condições de conservação. Nesta situação, o enfermeiro do SC deve registar a devolução no quadro D da via serviço, datando e assinando o impresso. Na receção da devolução, o farmacêutico deve confirmar as condições em que se encontra o hemoderivado para o poder voltar a introduzir no stock, registando na via farmácia o número de unidades devolvidas e o número de registo dessa devolução.^[24,25]

No caso da dispensa do hemoderivado se efetuar a um doente em regime de ambulatório, este deve assinar e datar o impresso onde foi prescrito o medicamento, ficando a via farmácia e a via serviço arquivadas nos SFH.

Durante o estágio, tive a oportunidade de acompanhar a dispensa de hemoderivados, colaborando na preparação e na imputação destes medicamentos aos respetivos doentes. Também realizei a conferência das requisições.

4. Produção e Controle

A quantidade de preparações farmacêuticas produzidas atualmente nos SFH é reduzida. Porém, a farmacotecnia continua a ser uma área importante na preparação de medicamentos seguros e eficazes, satisfazendo assim as necessidades específicas de determinados doentes através da preparação de formulações que não estão disponíveis no mercado.^[2]

No CHUCB, o setor de farmacotecnia engloba cinco áreas distintas, distribuídas por três espaços físicos: a sala de preparação de formulações estéreis onde se localizam dois sistemas modulares de salas limpas *Misterium*, um destinado à preparação e manipulação de fármacos citotóxicos e biológicos e outro à preparação de bolsas de nutrição parentérica (NP) e outras preparações estéreis; o laboratório de farmacotecnia que se destina à preparação de formas farmacêuticas não estéreis e à produção de água purificada; e a sala de reembalagem.

A preparação de formulações estéreis como citotóxicos e bolsas de NP é realizada por farmacêuticos, enquanto que a preparação de manipulados, a produção de água purificada e a reembalagem de medicamentos são usualmente efetuadas por TSDT com posterior validação de um farmacêutico.

4.1. Preparação de Formas Farmacêuticas Estéreis

As preparações farmacêuticas estéreis devem ser efetuadas nas salas limpas e com cuidados especiais que minimizem o risco de contaminação microbiológica e a existência de pirogênios. As câmaras de fluxo laminar presentes nas salas limpas dispõem de filtros *High Efficiency Particulate Air* (HEPA), que minimizam a contaminação por partículas presentes no ar através da filtração do ar. Estas salas são também locais, onde a temperatura e a pressão são rigorosamente controladas. A entrada de colaboradores às salas limpas é feita por antecâmaras, onde estes devem colocar o equipamento de proteção (bata esterilizada, luvas esterilizadas, touca, máscara e cobre-pés de proteção) e proceder à higienização e desinfeção das mãos. Todo o material e medicamentos necessários à elaboração das preparações devem igualmente entrar na sala de preparação através de um transfer de dupla porta após serem pulverizados com álcool a 70%. O transfer permite manter a pressão da sala de preparação estável, visto que só é permitido abrir uma porta de cada vez. Além do mais, as salas devem ter apenas o mobiliário essencial, e este deve ser de inox e de fácil limpeza.^[2,26]

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

As normas de atuação e higienização nestas salas são rigorosas e devem ser do conhecimento de todos os colaboradores que as utilizem. Durante o meu estágio neste setor, assisti à recolha de amostras para controlo microbiológico do ar laminar passivo das câmaras, das superfícies das câmaras e das salas limpas e “dedadas” das luvas, com recurso a zaragatoas e placas de gelose-sangue. Para além desta recolha quinzenal, todas as semanas é verificada a qualidade dos produtos manipulados nas câmaras. Para o controlo de qualidade das preparações, recolhe-se uma amostra da preparação final e esta é enviada para análise ao serviço de Patologia Clínica do CHUCB. Nas bolsas de NP é recolhida uma alíquota da emulsão e no caso dos citotóxicos prepara-se uma solução inócua com a mesma técnica e materiais usados na sua preparação. Os resultados desta análise possibilitam avaliar a técnica assética do manipulador e as condições de trabalho. Estes ensaios permitem definir a periodicidade de limpeza das instalações e da substituição dos filtros. No CHUCB, as câmaras são sempre limpas pelo farmacêutico antes e após a manipulação. As salas e as câmaras são também diariamente limpas pelo AO com base em procedimentos internos adequados.^[2,26]

Nos SFH do CHUCB existem dois sistemas modulares de salas limpas que são restritas aos profissionais de saúde envolvidos na manipulação (farmacêuticos) e limpeza (AO). Uma das salas de preparação tem uma câmara de fluxo de ar laminar vertical que é usada para a preparação de citotóxicos e a outra tem uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal onde se realiza a preparação de bolsas de NP e outros produtos estéreis. Estas câmaras devem ser submetidas à manutenção técnica por empresa externa pelo menos uma vez por ano. No primeiro sistema modular, a pressão da sala de preparação deve ser negativa e a da antecâmara positiva. No outro sistema modular, ambas as salas têm pressão positiva (a pressão da antecâmara deve situa-se entre 1-2 mmH₂O e a da sala de preparação entre 3-4 mmH₂O). A temperatura de ambas as câmaras deve ser sempre inferior ou igual a 25 °C. Durante a minha permanência neste setor e antes do início do trabalho diário, as temperaturas e as pressões de cada sistema modular eram registadas por mim e validadas posteriormente pelo farmacêutico.^[2,26]

Todo o material envolvido na produção de medicamentos estéreis, como citotóxicos, soros, adjuvantes de quimioterapia, dispositivos médicos (seringas, compressas, equipamento de proteção individual, sistemas de perfusão portáteis, ...) encontram-se no exterior das salas limpas (stock do armazém 13).

4.1.1. Preparação de Nutrição Parentérica

A NP é um método de administração de nutrientes que é realizado por via endovenosa (veia central ou periférica), que complementa ou substitui a nutrição oral ou entérica

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

quando esta é contraindicada, impossível ou insuficiente (como em casos de desnutrição ou má-absorção digestiva). A nutrição artificial tem como objetivo fornecer uma nutrição equilibrada de forma a evitar ou compensar as alterações metabólicas indesejáveis, prevenindo a instalação de malnutrição ou corrigindo a malnutrição pré-existente. A administração por via endovenosa exige condições de osmolaridade e esterilidade que devem ser garantidas pelos profissionais de saúde envolvidos na prescrição, preparação e administração das bolsas de NP.^[2,26,27]

As bolsas de NP administradas por via endovenosa periférica possuem uma osmolaridade que ronda os 600 a 900 mOsm/L, enquanto as bolsas administradas por via endovenosa central apresentam uma osmolaridade superior a estes valores. Assim, uma bolsa administrada por via periférica pode ser administrada por via central, mas o inverso não é possível, uma vez que pode causar complicações ao doente. Portanto, é de extrema importância a via de administração da bolsa estar evidenciada a cor no rótulo.^[2,26,27]

No CHUCB, estão disponíveis três tipos de bolsas para NP, duas delas destinadas à administração por veia central (Smofkabiven® Central e Olimel N12E) e uma destinada à administração por via periférica ou central (Nutriflex Omega peri). Estas bolsas são comercializadas pela indústria farmacêutica e normalmente são constituídas por três compartimentos de macronutrientes (glúcidos, aminoácidos e lípidos) e eletrólitos. Estes compartimentos encontram-se selados, sendo quebrados aquando da sua preparação. A composição das bolsas está definida e consoante as necessidades dos doentes é, por vezes, preciso aditivar com vitaminas, oligoelementos e eletrólitos. A sua reconstituição é efetuada segundo as instruções do fornecedor.^[2,26,27]

A preparação de bolsas de NP é realizada num dos sistemas modulares de salas limpas *Misterium*. Este sistema é constituído por uma antecâmara e por uma sala de preparação onde se localiza a Câmara de Fluxo de Ar Laminar Horizontal classe I (CFALH) com filtros HEPA, que filtram o ar que entra dentro da câmara. O fluxo de ar horizontal da câmara e a pressão positiva existente na zona de trabalho permitem a proteção microbiológica do produto e evitam a entrada de contaminantes exteriores para o interior da sala limpa, respetivamente. Todo o material necessário à preparação de bolsas de NP é pulverizado com álcool a 70% e colocado no transfer antes de entrar na sala de preparação. O sistema modular assim como a câmara devem ser ligados meia hora antes do início de qualquer preparação, para garantir a sua estabilização, e desligados vinte minutos após a conclusão do trabalho, para que sejam arrastadas quaisquer partículas em circulação.^[2,26,27]

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

A preparação de bolsas para NP inicia-se com a validação da prescrição pelo farmacêutico responsável. Inicialmente, o farmacêutico para poder validar a prescrição verifica se esta contém os seguintes elementos: a identificação correta do doente a quem se destina a bolsa, a composição da preparação e a posologia. Dados como o peso e altura dos doentes que iniciam este tipo de nutrição devem constar na prescrição, para que o seu Índice de Massa Corporal (IMC) possa ser calculado. Nesta etapa verifica-se quais os valores máximos de aditivos que podem ser adicionados à bolsa (no caso de o médico prescrever alguma aditivização) e assegura-se que não existem incompatibilidades nem interações que possam alterar a composição da preparação ou colocar em risco a segurança do doente.^[2,26,27]

Após validação da prescrição, o farmacêutico realiza um pedido da quantidade de bolsas para NP e respetivos aditivos que necessita ao armazém central, sendo o pedido preparado e entregue no setor de farmacotecnia por um AO. Seguidamente, o farmacêutico regista os lotes de cada um dos componentes a usar na preparação, permitindo, este procedimento, a rastreabilidade destes, uma vez que ficam associados ao processo do doente. Depois é emitido um rótulo e uma ficha de preparação, que serve de orientação à produção de bolsas de NP, onde deve constar: a identificação do doente; o SC; o médico prescritor; a data de administração; o número sequencial que identifica a preparação; a designação, quantidade, lote e prazo de validade da bolsa e dos aditivos; a data, hora e tempo de preparação; prazo de utilização e condições de conservação; resultado dos ensaios de verificação; identificação do farmacêutico que manipula e valida. As bolsas, aditivos e material necessário à preparação são desinfetados e colocados no transfer. O manipulador coloca posteriormente o equipamento de proteção individual na antecâmara: coloca cobrepés, a touca e a máscara cirúrgica, efetua a lavagem das mãos, veste a bata esterilizada, desinfeta as mãos com solução alcoólica e por fim coloca luvas estéreis de forma a cobrir os punhos da bata, para que nenhuma área da pele fique exposta.^[2,26,27]

Na sala de preparação, o manipulador começa por desinfetar a câmara com compressas humedecidas em álcool isopropílico a 70% esterilizado e de seguida as luvas. Após esta etapa, procede-se à preparação das bolsas usando técnica asséptica e desinfetando com compressas humedecidas em álcool os colos/superfícies das ampolas/frascos e os locais de inserção de agulhas. A cada passo de mistura e adição dos componentes, deve verificar-se se há a formação de precipitados, partículas em suspensão ou separação de fases. No final da operação, se tudo se apresentar em conformidade com o descrito pelo fornecedor, as bolsas preparadas são colocadas no transfer para que possam ser recolhidas pelo exterior da sala e a câmara é higienizada como inicialmente. Por fim, o

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

manipulador desequipa-se na pré-sala pela ordem inversa pela qual se equipou e coloca o equipamento em sacos de cor preta (lixo doméstico).

No exterior da sala limpa, as bolsas são rotuladas e envolvidas em sacos de alumínio fotoprotetores, uma vez que estas são sensíveis à luz. Posteriormente à manipulação, deve efetuar-se o controlo de qualidade, verificando se as bolsas preparadas estão conformes ou não, registando os resultados na ficha de preparação. Após validação das bolsas, estas são colocadas na câmara frigorífica para depois serem entregues aos serviços por um AO. O rótulo, impresso aquando da impressão da ficha de preparação, deve conter as seguintes informações: identificação do serviço e do doente; data de administração; ritmo de perfusão (caso o médico não prescreva um ritmo de perfusão específico, este deve ser calculado através da divisão do volume total da bolsa pelo tempo de perfusão); composição qualitativa e quantitativa dos componentes da bolsa; volume total da preparação; via de administração destacada a cor (central ou periférica); data e hora de preparação; prazo de utilização e condições de conservação e por último a rubrica do farmacêutico.^[2,26,27]

Para além do controlo de qualidade das preparações realizadas, também é efetuado um controlo microbiológico. Esta monitorização deve ser realizada de acordo com a periodicidade estipulada, ficando registado todos os resultados de análise.^[2,26,27]

Durante a minha permanência neste setor, tive a oportunidade de visualizar e preparar algumas bolsas de NP para administração periférica, encontrando-se no anexo I as bolsas disponíveis para prescrição no CHUCB.

4.1.2. Reconstituição/Diluição de Fármacos Citotóxicos

Os fármacos antineoplásicos são usados no tratamento de patologias oncológicas e incluem os citotóxicos e os anticorpos monoclonais. Estes fármacos podem ser administrados por via injetável (usualmente intravenosa ou subcutânea) ou por via oral. A preparação, acondicionamento, identificação e distribuição de antineoplásicos implica o cumprimento de normas específicas para proteger tanto o produto, como o ambiente e o operador. Portanto, é essencial que todo o pessoal que contacta com esta área domine as técnicas e procedimentos usados uma vez que existe um elevado risco de exposição a estes agentes por via cutânea e/ou inalatória.^[2,14,28,29]

Nos SFH do CHUCB, os fármacos antineoplásicos são preparados numa Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos (UCPC). Esta UCPC proporciona a máxima

segurança ao pessoal que manipula este tipo de medicamentos e uma maior racionalização dos recursos humanos e materiais. A preparação de citotóxicos inicia-se com a receção da prescrição médica informatizada no setor de farmacotecnia. A prescrição deve ser constituída por todos os elementos importantes para a validação da mesma, como: a identificação completa do doente, o diagnóstico, dados específicos do doente para cálculo de doses (pode ser necessário saber a idade, peso, altura, creatinina, etc) e informações sobre o protocolo de tratamento previamente estabelecido (periodicidade, número do ciclo, dia do ciclo, dosagem, via e duração de administração, solventes a utilizar na reconstituição). Geralmente as doses de quimioterapia são calculadas tendo em conta a área de superfície corporal do doente, mas também podem ser calculadas a partir do peso ou da AUC, ou ser uma dose standard.^[2,14,28,29]

Nos protocolos vem especificado, por ordem sequencial de administração, toda a medicação a realizar pelo doente, bem como a via de administração, o tempo de perfusão para cada fármaco (quando aplicável) e o período de tratamento. Juntamente com os fármacos antineoplásicos vem também prescrita uma medicação que é administrada ao doente antes da terapêutica oncológica que tem como objetivo minimizar os efeitos adversos originados pela quimioterapia. Esta medicação é designada de pré-medicação. Os efeitos adversos mais comuns são náuseas e vômitos, sendo prescritos para estes efeitos metoclopramida ou ondansetrom, muitas vezes associados com dexametasona. Caso o doente tenha vômitos antes da administração da quimioterapia é administrada uma benzodiazepina (por exemplo, lorazepam, configurando uma utilização off-label), que pelos seus efeitos ansiolíticos e sedativos também contribui para tranquilizar o doente. Pode também surgir, como efeito adverso, diarreia (frequentemente provocada pelo irinotecano), sendo neste caso administrada atropina devido às suas propriedades anticolinérgicas. São ainda administrados outros fármacos tais como a hidroxizina, dexclorfeniramina, paracetamol, entre outros.^[2,14,28,29]

Semanalmente, os farmacêuticos elaboram uma lista que contém os doentes e respetivos protocolos de medicação calendarizados para a semana seguinte. Os enfermeiros responsáveis pelo serviço onde vai ser administrada a quimioterapia devem confirmar, via telefónica, que efetivamente o doente vai fazer o respetivo protocolo. Após chegada da prescrição médica eletrónica à farmácia e confirmação do enfermeiro, o farmacêutico pode iniciar a validação da prescrição, verificando o número e dia do ciclo, se a terapêutica se adequa à patologia e se as doses são as corretas. Em seguida, o farmacêutico reúne os fármacos e o material que necessita para preparar a medicação (como soluções de reconstituição e/ou diluição, dispositivos necessários ao acondicionamento ou administração do citotóxico), introduzindo os respetivos lotes de

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

forma que todos os componentes da preparação fiquem associados ao processo do doente e que a sua rastreabilidade fique assegurada.^[2,14,28,29]

Os protocolos confirmados são impressos em duplicado, sendo que uma via acompanha a medicação preparada e a outra mantém-se na farmácia ficando arquivada no processo clínico do doente. O impresso onde é registado o nome dos doentes e a hora de confirmação dos protocolos é também enviada para o serviço onde vai ser administrada a medicação, em que o enfermeiro do serviço deve registar a hora da receção da medicação e assinar. Este procedimento é efetuado para monitorizar o tempo decorrido entre a confirmação de cada prescrição e a entrega da medicação, período este que não deve ultrapassar as duas horas, constituindo assim um indicador de qualidade. No final do dia de trabalho, é contabilizado o número de preparações entregues, número de doentes e registado o número de preparações que excederam o período máximo de entrega. É também calculada a média dos tempos de entrega. Estes dados são registados no impresso e informaticamente. Durante o meu estágio, esta tarefa foi-me delegada.

A preparação de citotóxicos é também realizada numa sala limpa *Misterium*. Esta sala é similar à sala onde são preparadas as bolsas de NP, exceto a câmara localizada na sala de preparação que é uma Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical tipo II B (CFALV) com filtros HEPA. Esta câmara para além de conferir proteção à preparação também protege o manipulador. Em adição, a pressão na sala principal é negativa permitindo ainda proteger o ambiente exterior, uma vez que os aerossóis tóxicos são impedidos de sair desta sala. A esterilidade no interior é ainda reforçada através dos vários filtros HEPA existentes no teto. A CFALV é ligada cerca de meia hora antes do início da manipulação para que o fluxo de ar laminar estabilize e sejam retiradas todas as partículas em suspensão. Após conclusão do trabalho, tanto o sistema modular de salas limpas como a CFALV permanecem em funcionamento pelo menos durante vinte minutos para que as partículas em circulação sejam arrastadas.^[2,14,28,29]

De forma semelhante ao procedimento realizado na preparação de bolsas de NP, o material necessário à laboração entra na sala limpa através de um transfer de dupla porta, após pulverização com álcool etílico a 70%. Em seguida, o manipulador equipa-se na pré-sala pela mesma ordem supramencionada. No entanto, alguns dos equipamentos diferem de forma a conferir uma maior proteção ao manipulador. Assim, a bata utilizada é impermeável e reforçada interiormente, protegendo o manipulador em caso de derrame, a máscara usada deverá ser uma máscara bico de pato com filtro P2, prevenindo a inalação de aerossóis e devem se colocadas dois pares de luvas.^[2,14,28,29]

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

Uma vez na sala de preparação, o manipulador deve efetuar os mesmos procedimentos iniciais que se efetuam na preparação de bolsas de NP, como a desinfecção das superfícies da CFALV com compressas humedecidas em álcool isopropílico a 70% esterilizado. A manipulação de citotóxicos é realizada com a máxima esterilidade e segurança, devendo ocorrer sobre um campo de trabalho estéril e com características absorventes e impermeáveis. A técnica asséptica deve ser mantida durante toda a manipulação e a porta de vidro frontal da CFALV deve estar posicionada de forma a proteger convenientemente o manipulador. Recorre-se ainda à utilização de determinados dispositivos como os spikes (dispositivos de reconstituição/aspiração que aumentam a segurança da manipulação, porque diminuem as possibilidades de refluxo e formação de aerossóis) e fechos *luer lock* nas seringas e equipamentos de perfusão (minimizam o risco de separação das conexões).^[2,14,28,29]

Os citotóxicos preparados são protegidos da luz com papel de alumínio e rotulados antes de serem colocados no transfer de dupla porta. É ainda verificada a qualidade das preparações antes de saírem da sala limpa. O rótulo deve conter a identificação do doente e do serviço; designação do citotóxico a preparar, dosagem e volume correspondente; designação e volume do solvente (quando se aplica); volume total da preparação; via e tempo de administração; data e hora de preparação; estabilidade após preparação; condições de conservação e ainda a rubrica do manipulador. A inscrição “CITOTÓXICO” deve estar evidenciada com cor. No exterior da sala limpa, coloca-se junto ao rótulo a sinalética de perigo (citotóxico, vesicante, corrosivo) e acondicionam-se os citotóxicos, a pré-medicação, e a cópia do protocolo terapêutico num saco apropriado, sendo posteriormente transportados numa maleta hermética com um termoacumulador ao serviço onde o citotóxico vai ser administrado.^[2,14,28,29]

Por fim, os materiais usados são devidamente descartados e as superfícies da CFALV novamente higienizadas com álcool isopropílico a 70%. Tudo o que for cortante ou perfurante é colocado em contentores apropriados localizados no interior da câmara e o restante material não cortante é colocado diretamente em sacos vermelhos (resíduos de risco biológico). Posteriormente são enviados para incineração.^[2,14,28,29]

A monitorização microbiológica é realizada de igual forma à que é efetuada para as preparações de NP, segundo as periodicidades estabelecidas.

Os citotóxicos constituem um risco para quem os manipula ou transporta devido à sua elevada toxicidade. Assim, quando ocorre um derrame ou acidente que os envolva é necessário seguir as normas instituídas pelo CHUCB e utilizar os kits preparados para essas situações. Estes kits existem em vários locais dos SFH, nomeadamente na sala

limpa onde são preparados os citotóxicos, na sala exterior às salas limpas e na zona de receção de medicamentos. Durante o meu estágio, tive contacto com estes kits no caso de ocorrerem derrames. Os kits são constituídos por: uma máscara de proteção respiratória (P3), dois pares de luvas adequadas para o manuseamento de citotóxicos, óculos de segurança, touca, protetores de sapatos, bata impermeável, um contentor rígido para cortantes, compressas absorventes, resguardos absorventes descartáveis, material de demarcação, um saco do lixo espesso de cor vermelha, pá e pinça para recolha de vidros, solução de irrigação de NaCl 0,9% e detergente alcalino para remoção de resíduos citotóxicos. Deve ainda preencher-se o formulário de ocorrência de derrame e/ou exposição acidental de citotóxicos que se encontra no kit.^[2,14,28,29]

Neste setor, tive a oportunidade de visualizar a preparação de vários citotóxicos injetáveis, efetuar a preparação da pré-medicação para cada protocolo e colaborar na conferência de stocks do armazém 13. Também auxiliiei na cedência do material necessário à manipulação e coloquei a respetiva sinalética nos citotóxicos. Os diversos protocolos a que tive acesso ao longo da minha permanência neste setor podem ser consultados no anexo II.

4.1.3. Preparações Extemporâneas Estéreis

Nas salas limpas com CFALH também podem ser preparados outros medicamentos estéreis. O que é mais comum no CHUCB é a preparação de colírios oftálmicos. Neste setor, tive a oportunidade de assistir à modificação de um colírio oftálmico de atropina para o serviço de pediatria. Para ser administrado numa criança, foi necessário proceder à sua diluição. Também tive a oportunidade de assistir à preparação de vacinas contra COVID-19 para serem administradas a pessoas que têm histórico de reações adversas graves a estas.

4.2. Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis

No CHUCB, a preparação de formas farmacêuticas não estéreis é efetuada num laboratório isolado da sala onde se preparam as formas farmacêuticas estéreis. Neste laboratório, o material empregue na manipulação está dividido por dois armários distintos, organizados consoante o fim a que se destina a preparação, um acondiciona material utilizado na manipulação de preparações para uso interno (assinalado em fundo de cor verde) e o outro armazena material usado na manipulação de preparações para uso externo (assinalado em fundo vermelho). Esta estratégia permite minimizar a

ocorrência de contaminações cruzadas, garantindo assim a segurança e a qualidade da preparação.^[2,13,30,31]

Na receção de matérias-primas destinadas à preparação de formas farmacêuticas não estéreis, o responsável pela receção da encomenda deve verificar se esta se faz acompanhar do seu boletim de análise e se a denominação do produto e o número de lote, inscritos no boletim, correspondem aos dados registados no rótulo da embalagem. Também se deve verificar se as matérias-primas entregues se apresentam íntegras e estanques e se estão em conformidade com as exigências de conservação. Após esta verificação, as matérias-primas são colocadas no laboratório de farmacotecnia, para serem posteriormente validadas pelo farmacêutico responsável, que verifica se o boletim de análise se encontra de acordo com a Farmacopeia Portuguesa ou Farmacopeia Europeia e se os resultados dos ensaios realizados estão em conformidade com as especificações. Após aceitação da matéria-prima, é preenchida a ficha da matéria-prima e anexada seguidamente ao respetivo boletim de análise, sendo arquivados num dossier próprio no laboratório de farmacotecnia. Esta informação é também registada informaticamente. No caso da receção de material de embalagem destinado ao acondicionamento de formas farmacêuticas não estéreis deve-se proceder ao mesmo descrito anteriormente. O material de vidro deve ser encaminhado para a esterilização antes de seu armazenamento.^[2,13,30,31]

As matérias-primas estão armazenadas de acordo com as suas exigências de conservação e com base em critérios que respeitam as incompatibilidades entre as matérias-primas e as boas práticas de segurança. Estas estão organizadas por ordem alfabética e dispostas de forma que sejam utilizadas em primeiro lugar as que apresentam um prazo de validade mais curto (FEFO). As embalagens de todas as matérias-primas devem possuir um rótulo no qual devem constar as seguintes informações: denominação farmacopeica da matéria-prima; identificação do fornecedor; lote; condições de conservação; precauções de manuseamento; frases de risco e sinalética de perigosidade (quando aplicável); prazo de validade e quantidade. As matérias-primas incompatíveis não devem ser armazenadas lado a lado e as substâncias potencialmente perigosas devem ser sinalizadas na prateleira. Já os inflamáveis são armazenados numa sala própria, sem exposição a fonte de calor ou luz intensa, com porta corta-fogo.^[2,13,30,31]

A preparação de formas farmacêuticas não estéreis deve ser precedida por uma prescrição médica, uma requisição de um SC ou um pedido de outro setor dos SFH. Os pedidos de preparação de medicamentos manipulados mediante uma prescrição médica podem ser calendarizáveis ou urgentes. Os pedidos calendarizáveis são solicitados com

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

antecedência ao setor de farmacotecnia pelo setor do ambulatório ou pelo setor de dose unitária. Já os pedidos urgentes são realizados informaticamente mediante requisição do setor do ambulatório ou do setor de dose unitária na sequência de uma prescrição médica. Caso os SC necessitem de preparações farmacêuticas para fins de diagnóstico ou uso em laboratório, devem requerê-los por via informática.

Após a receção da requisição é necessário criar uma guia com base na requisição e seleccionar o manipulado rececionado, gerando-se de seguida uma guia de produção. Segundo as boas práticas de fabrico de medicamentos, é obrigatório existir para cada manipulado: os respetivos boletins de análise de matérias-primas, os registos de calibrações dos aparelhos de medida e a ficha de preparação de cada medicamento manipulado. Esta ficha é informaticamente gerada e deve conter: a data de preparação; a designação atribuída à preparação a efetuar com indicação da concentração (se aplicável); a quantidade a preparar; identificação informática do lote (gerado consoante a data de preparação e número de manipulados preparados no respetivo mês); fórmula (onde estão descritas as matérias-primas a utilizar e as respetivas quantidades); material e equipamento; técnica de preparação; ensaios de verificação; material de embalagem (com indicação do lote e origem); prazo de validade e condições de conservação; bibliografia e outras informações que se considerem relevantes. A ficha de preparação tem como objetivo auxiliar o manipulador durante a preparação.^[2,13,30,31]

Inicialmente, o manipulador deve certificar-se das condições de limpeza do laboratório e verificar a disponibilidade de equipamentos, matérias-primas, materiais de embalagem e documentação. Conforme o manipulador vai preparando o manipulado, este deve preencher os passos da técnica que constam na ficha de preparação. As pesagens e medições de volumes de substâncias que se destinam a administração por via oral, devem ser realizadas na presença de um farmacêutico. No caso das preparações de uso externo, o farmacêutico deverá somente verificar qualitativamente as matérias-primas. Este passo é de validação obrigatória, sendo necessário o farmacêutico rubricar em lugar próprio. No final da preparação do manipulado, deverá proceder-se aos ensaios de verificação recomendados, sendo a verificação das características organoléticas e a determinação do valor de pH das formulações orais e otológicas de carácter obrigatório. O farmacêutico valida os parâmetros anteriormente descritos, e caso tudo esteja conforme, a preparação é aceite e embalada consoante o especificado na ficha de preparação.^[2,13,30,31]

Por fim procede-se à rotulagem do manipulado. O rótulo contém a identificação dos SFH do CHUCB e respetivo contacto, identificação do diretor técnico do serviço, forma

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

farmacêutica, nome genérico, dosagem, composição, quantidade, via de administração e posologia (destacadas a cor), data de preparação, prazo de validade (destacado a cor), condições de conservação, lote, precauções e cuidados, identificação do doente (destacada a cor) e o serviço requisitante. Se for para uso externo, esta informação deve ser apresentada sobre fundo vermelho. Pode ainda ser acrescentado ao rótulo algum pictograma referente à toxicidade ou que alerta para embalagens semelhantes, se se considerar relevante.^[2,13,30,31]

Uma vez rotulados os manipulados, estes são mantidos em quarentena até serem validados pelo farmacêutico. Portanto, o farmacêutico tem como responsabilidade validar as matérias-primas e excipientes utilizados e as respetivas quantidades, validar todos os cálculos que tenham sido efetuados, validar os ensaios de verificação e proceder à validação final da preparação efetuada. Por último, a preparação é aprovada ou rejeitada e as não conformidades detetadas constituem um indicador de qualidade. Toda a informação é registada informaticamente e a ficha de preparação arquivada.^[2,13,30,31]

De forma mensal, a empresa externa *Labfit* procede ao controlo de qualidade dos manipulados preparados no laboratório de farmacotecnia, mediante análise de 3 amostras de diferentes manipulados, enviadas pelos SFH. A monitorização do controlo microbiológico dos manipulados preparados representa um indicador de qualidade deste setor.

Durante o meu período de estágio neste setor, assisti e auxiliei na validação de vários manipulados.

4.3. Reembalagem

Nos SFH do CHUCB, a reembalagem é aplicada a formas farmacêuticas orais sólidas (comprimidos e cápsulas) destinados ao sistema de DDDU e aos doentes em regime de ambulatório. Deve-se reembalar medicamentos que não se apresentem comercializados nas doses prescritas ou que sejam fornecidos em embalagens multidose pela indústria farmacêutica. A reembalagem é efetuada na sala de reembalagem dos SFH, que se encontra dividida em três áreas: a área de fracionamento e desblisteração, área de reembalados não conferidos e área de reembalados conferidos. Esta é efetuada por um TSDT, com recurso a dois equipamentos, um automático (FDS) e outro semiautomático (Máquina semiautomática de reembalagem – MSAR), sendo posteriormente validada por um farmacêutico afeto ao setor de farmacotecnia. Qualquer uma das máquinas deve ser limpa e seca antes e depois de cada reembalagem. De salientar também que nenhuma das máquinas faz a reembalagem de medicamentos termolábeis.^[2,32]

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

A FDS é utilizada na reembalagem de comprimidos inteiros e cápsulas que contenham substâncias ativas não citotóxicas e não fotossensíveis. Esta máquina é constituída por várias cassetes de carregamento e cada uma delas corresponde a um medicamento, dosagem e laboratório definidos pelo fabricante. A máquina ao detetar que uma das cassetes está vazia, sugere o seu carregamento. Deste modo, a FDS é previamente carregada com as formas farmacêuticas a reembalar, devendo esta operação ser executada em condições adequadas de segurança e higiene. Antes do enchimento é ainda necessário proceder à remoção, manual ou com recurso à *Sepha Press Out*, dos comprimidos/cápsulas dos blisters, caso se encontrem acondicionados desta forma, e verificar se o medicamento se encontra em boas condições (por exemplo, não apresenta defeito de fabrico, nem deteriorações provocadas pela humidade, luz, choque mecânico, entre outros). Posteriormente ao carregamento, inserem-se manualmente no software da FDS os dados do medicamento carregado (lote, validade e quantidade introduzida) e a máquina atribui automaticamente uma validade de 6 meses às formas reembaladas, contados a partir da data de reembalagem, exceto se a validade original remanescente for inferior a este período, atribuindo nesse caso a validade original.^[2,32]

A FDS permite obter “mangas” de substâncias ativas reembaladas que são fornecidas pela indústria em embalagem multidoso ou obter “mangas” das formas farmacêuticas sólidas necessárias para um determinado serviço, divididas por doente. Cada reembalamento sai rotulado do equipamento com: SFH do CHUCB, DCI, dosagem, forma farmacêutica, lote, data de reembalagem e validade, laboratório produtor e código de barras. O TSDT pode ainda adicionar ao rótulo, um pictograma colorido que alerta para o tipo de fração reembalada ($\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{4}$). O processo de carregamento da FDS é validado por um farmacêutico, que verifica se o medicamento introduzido (substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, laboratório fornecedor, lote e validade), a quantidade de unidades carregadas nas cassetes, a validade atribuída ao medicamento reembalado e o técnico responsável pela operação estão de acordo com o descrito no relatório diário do enchimento de cassetes emitido pela FDS. O farmacêutico também valida a integridade das “mangas” produzidas. São ainda anexadas a este documento as cartonagens dos medicamentos presentes no relatório diário, como forma de comprovar os carregamentos executados – esta foi a tarefa que efetuei no domínio da reembalagem. O TSDT encarregue pela reembalagem é ainda responsável pelo controlo diário e integral das “mangas” produzidas pela FDS, reportando eventuais não conformidades relativas à qualidade da reembalagem, assim como discrepâncias de stock verificadas na máquina. As não conformidades identificadas são corrigidas e registadas informaticamente, constituindo um indicador de qualidade da reembalagem efetuada na FDS.^[2,32]

A MSAR é utilizada para reembalar comprimidos fotossensíveis (inteiros ou divididos) e cápsulas ou comprimidos citotóxicos (inteiros) mesmo que estes não sejam fotossensíveis. Neste equipamento procede-se à reembalagem de uma substância ativa de cada vez, de modo a evitar erros e contaminações cruzadas. De igual forma ao que acontece na reembalagem com a FDS, deve-se verificar se a medicação se encontra em boas condições e proceder ao desblisteramento dos comprimidos/cápsulas, caso estejam acondicionados desta forma, antes do seu reembalamento. Sempre que as formas farmacêuticas necessitem de ser fracionadas para ajustar as doses a reembalar, utiliza-se um bisturi para efetuar esse procedimento, substituindo-se a lâmina sempre que se muda de substância ativa. No final, o lote só é libertado após validação pelo farmacêutico, que deverá realizar a verificação integral da “manga” produzida, de todos os elementos que constam no rótulo e o número de unidades reembaladas, sendo também as não conformidades identificadas corrigidas e registadas informaticamente.^[2,32]

5. Informação do Medicamento e Atividades de Farmácia Clínica

O farmacêutico assume um papel fundamental antes, durante e após a prescrição, esforçando-se para que os resultados terapêuticos desejados sejam alcançados. Desta forma, este desempenha diversas atividades de farmácia clínica que têm como objetivo a otimização da terapêutica dos doentes, promoção do uso racional dos medicamentos e cedência de informação atualizada e fidedigna a outros profissionais de saúde e a doentes. Durante o meu estágio no CHUCB, assisti várias vezes à cedência de informação por telefone a outros profissionais de saúde sobre medicamentos em geral como também aplicada a casos clínicos.

Considerando o grande número de medicamentos comercializados atualmente, a complexidade da terapêutica e a quantidade de publicações nesta área torna praticamente impossível os profissionais de saúde conhecerem todas as características de toda a medicação disponível. Assim, a informação do medicamento prestada pelo farmacêutico é cada vez mais importante, uma vez que este é o principal responsável por esclarecer as dúvidas dos profissionais de saúde e dos doentes, fornecendo informação fidedigna e incentivando o uso correto da medicação.^[2,3,33]

A informação do medicamento pode ser cedida como resposta a questões colocadas por outros profissionais de saúde ou por doentes. Este tipo de cedência de informação denomina-se de informação passiva, onde o farmacêutico tenta responder o melhor possível às questões colocadas após consulta de fontes bibliográficas confiáveis. Se se

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

considerar que o esclarecimento do farmacêutico possa ser relevante em situações futuras, este deve ser registado na base de dados criada para esse efeito (ficheiro do *Microsoft Access*). Neste ficheiro é possível consultar as informações cedidas por medicamento, pergunta e resposta e cada registo deve conter o medicamento em questão, identificação do serviço e da classe profissional de onde surgiu a questão, a própria pergunta colocada, a resposta fornecida pelos SFH, a bibliografia consultada, o tempo de resposta e a identificação do(s) farmacêutico(s) que responderam. Preferencialmente, a resposta deve ser cedida por escrito, mas em alguns casos pode ser dada apenas verbalmente.^[2,3,33]

Todas as intervenções farmacêuticas nos perfis farmacoterapêuticos dos doentes são também registadas no *Microsoft Access*. Durante a validação da prescrição, o farmacêutico pode intervir quando encontra algum detalhe a melhorar na prescrição, registando o medicamento em causa, a situação que levou à intervenção (ajuste da posologia, alteração da via de administração, forma farmacêutica, ...), o nome do médico prescriptor e a aceitação da proposta.

Em alternativa à cedência de informação passiva, a informação do medicamento pode ser fornecida por iniciativa dos SFH, cada vez que seja relevante ou necessário informar e/ou atualizar os profissionais de saúde ou doentes sobre determinado medicamento. Esta cedência de informação é designada por informação ativa. Portanto, os SFH do CHUCB publicam quadrimestralmente uma Newsletter, elaboram tabelas e esquemas para consulta rápida de certas informações sobre medicamentos que são afixadas nos vários SC e setores dos SFH do hospital e facultam a todos os doentes, em regime de ambulatório, pictogramas, folhetos informativos, entre outros com a informação do respetivo medicamento. Por exemplo, durante o meu estágio colaborei na atualização de tabelas informativas relativas a dietas entéricas e suplementos disponíveis para prescrição no CHUCB, a pós/granulados para administração oral/retal distribuídos em unidose pelos SFH e a insulinas disponíveis para prescrição no CHUCB. E ainda auxiliei o preenchimento da tabela em *Microsoft Word* com informações de como administrar oralmente fármacos (olanzapina comprimido e risperidona comprimido orodispersível) em doentes com SNG. Também tive a oportunidade de efetuar a revisão de vários folhetos informativos no setor de ambulatório.^[2,3,33]

Os SFH do CHUCB desenvolveram também uma atividade designada consulta farmacêutica, que tem como objetivo acompanhar alguns doentes que se encontram em tratamento oncológico, particularmente no âmbito da pneumologia oncológica. Desta forma, esta atividade possibilita melhorar a qualidade de vida do doente, através da

deteção de problemas de saúde relacionados com a nova medicação e com a medicação habitual. Antes da consulta farmacêutica, são preenchidos num impresso próprio os seguintes elementos: os dados do doente, os problemas de saúde, a terapia concomitante, o tratamento oncológico, entre outros. O farmacêutico desloca-se ao hospital de dia para conversar com o doente e atualizar toda a informação preenchida previamente no impresso. Por último, já no SFH analisa-se toda a informação recolhida nomeadamente as interações entre terapêuticas e possíveis reações adversas, informando-se o médico que acompanha o doente da avaliação farmacêutica.^[2,3,33]

Durante a minha permanência, acompanhei o farmacêutico no decurso da consulta farmacêutica, auxiliando posteriormente na análise de dois casos clínicos através da avaliação de efeitos secundários, pesquisa de interações e aplicação dos critérios de Beers, START/STOPP e 7-PIM.

6. Farmacovigilância

Tal como a farmácia clínica, também a monitorização de reações adversas a medicamentos (RAM) constitui uma vertente importante pois contribui para a identificação, caracterização, prevenção e minimização dos riscos relacionados com os medicamentos, melhorando a eficiência e segurança da terapêutica medicamentosa do doente afetado como também de futuros doentes.

Em Portugal, a entidade nacional responsável pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) é o INFARMED. Este sistema promove ações de formação junto dos notificadores e analisa as notificações de RAM. O SNF supervisiona ainda a segurança dos medicamentos e implementa medidas de segurança quando necessário. O CHUCB, para além de constituir uma unidade de farmacovigilância nacional e notificar segundo o modelo de farmacovigilância do SNF, desenvolveu um sistema interno de farmacovigilância ativa, a partir do qual monitoriza ativamente determinados fármacos. Por norma, aqueles que se incluem neste sistema de farmacovigilância são os medicamentos que foram introduzidos recentemente no GFT do hospital e também os que, devido ao seu perfil de efeitos adversos e potencial toxicidade, necessitam de monitorização adicional (medicamentos classificados com triângulo preto invertido).^[1,34]

Portanto, os farmacêuticos recolhem informação nos SC onde se encontram os doentes que utilizam esta medicação para um impresso próprio, questionando os profissionais de saúde acerca de eventuais reações adversas que resultem destas terapêuticas. Estes impressos ficam arquivados e, no caso de se registar um aumento na frequência ou gravidade de um sintoma descrito no RCM ou um novo sintoma, o evento é notificado ao

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

INFARMED. Cada setor dos SFH está encarregue pela monitorização de vários fármacos que preenchem alguns dos critérios referidos anteriormente.^[1,34]

Durante o meu estágio, participei na farmacovigilância ativa do fármaco remdesivir, que é usado para o tratamento da infeção por SARS-CoV-2. Para tal, fiquei responsável por preencher um documento em *Microsoft Word* com as informações dos doentes e notificar as reações adversas ao fármaco, caso existissem. Posteriormente, procedi ao seu registo numa folha de intervenção farmacêutica.

7. Ensaios Clínicos

O farmacêutico hospitalar, para além de todas as suas responsabilidades, revela um papel importante e contributivo no circuito dos medicamentos experimentais. Nos SFH do CHUCB, o setor dos ensaios clínicos dispõe de três farmacêuticos, em tempo parcial, que são responsáveis pela gestão de toda a documentação e pela receção, armazenamento e dispensa de toda a medicação administrada nos ensaios. Atualmente, os farmacêuticos do CHUCB estão envolvidos em 2 ensaios clínicos de fase III na área de cardiologia e na área COVID-19. Os ensaios de fase III pretendem estudar o fármaco antes da sua comercialização, nomeadamente a sua eficácia e benefício terapêutico.^[35]

Inicialmente, os responsáveis pelo ensaio clínico têm de obter uma autorização do INFARMED, da Comissão de Ética para Investigação Clínica e da Comissão Nacional de Proteção de Dados. Após aprovação do ensaio, o promotor pode contactar o local onde pretende realizar o ensaio e proceder à avaliação das suas condições e da sua adequação ao estudo. Depois da escolha do centro de estudo, segue-se então uma reunião com todos os envolvidos: representantes da indústria ou universidade responsável pelo estudo (promotor), monitor, investigador e os farmacêuticos do centro onde se realizará o ensaio. Os procedimentos internos orientadores do ensaio, bem como toda a documentação necessária para o controlo do estudo são previamente definidos e gerados pelo farmacêutico. No CHUCB existe ainda uma empresa de consultoria para a investigação clínica, que auxilia os farmacêuticos e médicos nas tarefas que envolvem este domínio (*BlueClinical*).^[35]

Na receção dos medicamentos experimentais, os farmacêuticos conferem a encomenda com a guia de remessa e verificam as condições de chegada das amostras através da leitura do *data logger* que monitorizou a temperatura durante o transporte. Estes dados são posteriormente enviados ao monitor/promotor.^[35]

Nos SFH, estes medicamentos são armazenados na sala de ensaios clínicos, segundo as necessidades de conservação definidas pelo fabricante. Portanto, para a medicação que não necessita de refrigeração existe um armário dividido por ensaio clínico, no qual há uma sonda que regista diariamente as temperaturas atingidas no seu interior. A medicação que necessita de refrigeração é acondicionada num frigorífico (2-8°C) presente nesta sala. O stock destes medicamentos não está incluído no SGICM, e por isso tem de ser monitorizado por outros métodos, como conferência mensal de existências e confrontação com o registo em *Microsoft Excel*. A documentação referente aos ensaios encontra-se arquivada nesta sala (ensaios decorrentes) e no gabinete da diretora do serviço (ensaios encerrados), onde é mantida por um período mínimo de quinze anos.^[35]

A dispensa dos medicamentos experimentais é efetuada por um farmacêutico, mediante prescrição médica (elaborada em formulário próprio), que cede a medicação diretamente ao participante, a um enfermeiro, ao investigador ou a um colaborador da *BlueClinical*, consoante o desenho do protocolo. O farmacêutico deve fornecer informação (verbal e/ou escrita) sobre o ensaio clínico e o uso do medicamento, de modo a fomentar a adesão à terapêutica e garantir a segurança do participante. Este é ainda alertado para a obrigatoriedade de devolver aos SFH os medicamentos não administrados e as embalagens vazias dos medicamentos usados, através dos quais o farmacêutico consegue determinar a compliance. Toda a medicação devolvida pelos participantes, embalagens vazias ou com excedente ficam armazenadas num armário próprio, também dividido por ensaio clínico, até serem recolhidas pelo promotor ou pela entidade definida pelo promotor para posterior contabilização e incineração. Os medicamentos perigosos, como os citotóxicos, são destruídos no próprio centro se este tiver condições para tal.^[35]

8. Farmacocinética Clínica: Monitorização de Fármacos na Prática Clínica

A farmacocinética clínica permite analisar a evolução temporal das concentrações de um determinado fármaco no organismo, podendo ser utilizada para determinar a dose de fármaco necessária para atingir uma concentração apropriada no local de ação. Deste modo, a farmacocinética tem como objetivo a individualização da posologia e a otimização da terapêutica, maximizando a eficácia do tratamento com o mínimo de efeitos adversos.

No CHUCB, a farmacocinética clínica é outra das atividades desenvolvidas nos SFH. O médico ou o próprio farmacêutico, que receciona a prescrição, podem propor a monitorização de fármacos como a gentamicina, vancomicina, amicacina e digoxina,

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

sendo esta proposta efetuada mediante preenchimento de impresso próprio para o efeito. Posteriormente, o médico requisita o doseamento sérico do fármaco ao laboratório de Patologia Clínica, que procede à colheita da amostra no doente, no horário pré-definido segundo o valor que se pretende monitorizar (vale, intermédio ou pico). Mais adiante, o farmacêutico interpreta os resultados analíticos e, através do programa informático *Abbottbase PK System*, determina os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente. Neste programa, inserem-se os dados demográficos do doente (idade, peso, altura e sexo), a sua história farmacoterapêutica (data de início e duração da terapêutica, via de administração, dose e frequência), informação clínica, concentrações séricas do fármaco e informações laboratoriais relevantes (quantificação de creatinina sérica). Posto isto, o farmacêutico propõe um novo regime posológico adequado para as necessidades do doente com base nos valores teóricos obtidos.^[36]

Durante a minha permanência nos SFH tive a oportunidade de assistir à monitorização de um doente que se encontrava em tratamento com vancomicina e ao preenchimento do impresso com os parâmetros estimados pelo programa.

9. Acompanhamento da Visita Médica

Durante a minha permanência nos SFH tive a oportunidade de acompanhar várias visitas médicas, nomeadamente à UAVC, Medicinas e Cirurgias. No CHUCB, os farmacêuticos integram equipas multidisciplinares constituídas por diversos profissionais de saúde que se reúnem semanalmente nos vários SC. Estas reuniões realizam-se em diversos SC, nomeadamente nos serviços de Gastrenterologia, Pneumologia, UAVC, Medicinas e Cirurgias. Nestas visitas, a situação clínica do doente é apresentada e debatida entre médicos, farmacêuticos, enfermeiros, assistentes sociais, entre outros.

Durante as visitas, poderá ser solicitado um parecer ou esclarecimento do farmacêutico relativamente à terapêutica instituída para os doentes de cada SC. Este poderá ainda sugerir, por iniciativa própria, alterações à terapêutica como alterações de doses, duração da terapêutica, entre outros. Por exemplo, é comum advertir para a necessidade de alterar a duração da terapia antimicrobiana ou de mudar da via injetável para a oral.

Com estas visitas médicas pude constatar que o farmacêutico desempenha um papel imprescindível, uma vez que os vários profissionais de saúde recorrem a este para esclarecer dúvidas e resolver eventuais problemas relativos à terapêutica dos doentes.

10. Gestão do Risco Associado ao Medicamento

A gestão de risco associado ao medicamento é caracterizada por um conjunto de estratégias que têm como principal objetivo aumentar a segurança dos medicamentos, minimizando os erros associados a todo o circuito dos mesmos. Assim, os SFH do CHUCB desenvolveram um sistema interno de gestão de risco do medicamento acreditado por entidades externas, que engloba todos os setores da farmácia hospitalar e todos os SC do centro hospitalar.^[37]

Portanto, o sistema de gestão de risco implementado no CHUCB compreende medidas como: desenvolvimento de uma listagem de medicamentos LASA (*Look Alike, Sound Alike*), isto é, medicamentos com nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhante, que são identificados no local de armazenamento com alteração do grafismo na denominação, aplicando o método de inserção de letras maiúsculas e sublinhado nas letras que lhes são distintas (CIPROfloxacina vs LEVOfloxacina), com o intuito de impedir a sua troca; sinalização de dosagens diferentes do mesmo fármaco, quando acondicionados lado a lado na mesma gaveta/prateleira, através de uma sinalética do tipo semáforo, no qual a cor verde representa a dosagem mais baixa, o amarelo a dosagem intermédia e o vermelho a dosagem mais elevada; sinalização dos medicamentos potencialmente perigosos para o doente (como eletrólitos e algumas soluções concentradas) com sinal de “Perigo”; sinalização dos medicamentos com embalagens semelhantes com o sinal “STOP”, quando armazenados lado a lado na mesma gaveta/prateleira ou nas proximidades.^[37]

No que diz respeito ao armazenamento dos medicamentos fotossensíveis, estes são protegidos da luz, por revestimento individual e são sempre identificados com rótulos de cor.

Durante a preparação da medicação, e, no caso de existirem nomes idênticos em duas ou mais gavetas de um mesmo serviço, as mesmas são identificadas com uma etiqueta com a designação “Nomes idênticos”, de modo a prevenir qualquer erro associado quer à preparação da medicação, quer à administração da mesma pelos enfermeiros.^[37]

Podem ainda ser consideradas medidas de gestão de risco, a identificação dos medicamentos com autocolantes informativos como “Guardar no frio”, “Diluição Obrigatória” para fármacos injetáveis de diluição obrigatória e “Dose parcial”, sempre que se adequa.

Temos ainda como exemplo de boas práticas observadas no CHUCB: a separação de citotóxicos dos restantes medicamentos, estes encontram-se armazenados em condições próprias e que alertam os operadores da sua perigosidade; movimentação por lote de determinados medicamentos; separação dos medicamentos reembalados conferidos e não conferidos; registo eletrónico de não conformidades nas diferentes áreas.^[37]

11. Comissões Técnicas

As comissões técnicas são órgãos consultivos especializados nas mais diversas áreas de forma a garantir a qualidade dos serviços prestados pelo hospital. As comissões técnicas obrigatórias nos hospitais são a Comissão de Controlo de Infecção (CCI), a Comissão de Ética para a Saúde, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e a Comissão da Qualidade e Segurança do Doente. O farmacêutico hospitalar pode participar nas quatro comissões técnicas, sendo que a sua presença é obrigatória nas três primeiras comissões.

No CHUCB, os farmacêuticos estão envolvidos nas três primeiras comissões supracitadas. Nesta instituição, para além destas comissões, existem ainda a Comissão Técnica de Certificação da Interrupção Voluntária da Gravidez, a Comissão de Enfermagem e a Comissão de Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica.

A CCI desenvolve estratégias de prevenção, deteção e controlo das infeções a nível hospitalar. Em 2013, esta comissão fundiu-se com a comissão de antibióticos e passou a ser denominada de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência ao Antimicrobianos, no âmbito da criação do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA). A composição do PPCIRA deve ter uma natureza multidisciplinar, incluindo obrigatoriamente na sua composição, médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros técnicos de saúde ligados à área de intervenção, que funcionam como elos de ligação com os serviços hospitalares.^[38] As principais funções da CCI, em todas as unidades de saúde, passam pela vigilância epidemiológica, elaboração e monitorização do cumprimento de normas e recomendações de boas práticas, formação e informação a profissionais de saúde, utentes e visitantes e consultadoria e apoio.^[39]

A Comissão de Ética tem como objetivo assegurar a dignidade e integridade humana no decorrer da prestação de cuidados de saúde ou da investigação clínica no hospital. Esta pode atuar através da emissão de pareceres específicos para cada caso ou através de ações de formação em bioética para profissionais de saúde da instituição. A comissão é constituída por uma equipa multidisciplinar e formada por um número ímpar de membros que não pode ser inferior a cinco, nem superior a onze elementos. Deve ser

ponderada a participação específica de algumas áreas profissionais nesta comissão como da área da medicina, do direito, da filosofia/ética, da teologia, da enfermagem, da farmácia e outras que garantem os valores culturais e morais da comunidade.^[40]

A CFT propõe, no domínio das respetivas unidades de saúde, orientações terapêuticas e uma utilização mais eficiente dos medicamentos, no âmbito da política do medicamento, apoiadas em bases sólidas de farmacologia clínica e evidência da economia da saúde sobre custo-efetividade, monitorizando a prescrição dos medicamentos, a sua utilização e garantindo a todos os utentes a equidade no acesso à terapêutica. Esta comissão trabalha em colaboração estreita com a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica e está então autorizada a propor adendas ao FNM com base nas necessidades terapêuticas específicas dos doentes e em critérios de fármaco-economia. A CFT é composta em regime de paridade por três farmacêuticos e três médicos, nomeados pelo diretor clínico do hospital.^[41]

No CHUCB, a Comissão de Qualidade e Segurança designa-se por Comissão de Humanização e Qualidade dos Serviços. Esta comissão é formada pelo Diretor Clínico, o Enfermeiro Diretor, o Gestor da Qualidade, um elemento da CFT, um elemento da CCI hospitalar e um elemento do Gabinete do utente. Os objetivos desta comissão são formulação de políticas de humanização e qualidade orientadas para a satisfação dos doentes, eficiência e otimização na utilização dos recursos disponíveis e satisfação dos seus colaboradores.^[42,43]

12. Considerações Finais

O estágio curricular nos SFH do CHUCB permitiu-me compreender as diversas funções desempenhadas pelo farmacêutico hospitalar. Este como profissional responsável pelo medicamento revela um papel fundamental na correta utilização do mesmo e evicção do seu mau uso, proporcionando a cada doente um tratamento adequado e seguro.

Este estágio desafiou-me diariamente e permitiu-me adquirir novas competências e novos conhecimentos, contribuindo, de alguma forma, para o meu desenvolvimento enquanto futura profissional de saúde. Agradeço a toda a equipa dos SFH do CHUCB pela disponibilidade que sempre me demonstraram e por toda a aprendizagem que me proporcionaram.

13. Referências Bibliográficas

1. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, 2013.
2. Manual da Farmácia Hospitalar, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde, março 2005. ISBN: 972-8425-63-5.
3. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, 1999. ISBN: 972-96555-2-9.
4. Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento - AprendIS. Available at:
http://aprendis.gim.med.up.pt/index.php/Sistema_de_Gestão_Integrado_do_Circuito_do_Medicamento. Accessed February 20, 2022.
5. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.27, Aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde, 1ª Edição. Aprovado em novembro de 2019.
6. Despacho n.º 13885/2004. Diário da República n.º 164/2004, Série II de 2004-07-14. Ministério da Saúde - Gabinete do Secretário de Estado de Saúde, 2004.
7. Perguntas Frequentes: 2. Os procedimentos pré-contratuais: Conceitos e características. Available at: <https://www.base.gov.pt/Base4/pt/perguntas-frequentes/>. Accessed February 21, 2022.
8. Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março de 2007. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED I.P., 2007.
9. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.10, Conferência de medicamentos/outras produtos de saúde entrados nos Serviços Farmacêuticos, 3ª Edição. Aprovado em maio de 2020.
10. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.08, Armazenamento e Distribuição – atividades desenvolvidas, 5ª Edição. Aprovado em agosto de 2020.
11. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.32, Rotulagem de medicamentos, 3ª Edição. Aprovado em janeiro de 2020.
12. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.19, Normas para a Recepção e Armazenamento de Substâncias Inflamáveis, 4ª Edição. Aprovado em fevereiro de 2022.
13. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.04, Normas para a Recepção e Armazenamento de Matérias-Primas e Material de Embalagem, 5ª Edição. Aprovado em agosto de 2019.
14. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

- CHCB.PO.FARM.03, Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos, 4ª Edição. Aprovado em agosto de 2020.
15. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.11, Controlo de stocks e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos, 2ª Edição. Aprovado em maio de 2020.
 16. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.29, Distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde, 1ª Edição. Aprovado em novembro de 2019.
 17. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.28, Distribuição semi-automática (Pyxis™), 2ª Edição. Aprovado em abril de 2021.
 18. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.08, Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos, 5ª Edição. Aprovado em junho de 2019.
 19. Decreto Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. Ministério da Saúde, 2006.
 20. Despacho n.º 13447-B/2015, de 18 de Novembro. Diário da República n.º 228/2015, Série II de 2015-11-20. Ministério da Saúde - Gabinete do Ministro, 2015.
 21. Portaria n.º 48/2016, de 22 de março. Diário da República n.º 57/2016, Série I de 2016-03-22. Ministério da Saúde, 2016.
 22. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.26, Circuito de Estupefacientes e Psicotrópicos, 4ª Edição. Aprovado em novembro de 2019.
 23. Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Diário da República, 2.ª Série, n.º 216, de 18 de setembro de 1998. Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED I.P., 1998.
 24. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.05, Circuito de medicamentos hemoderivados, 1ª Edição. Aprovado em maio de 2020.
 25. Despacho conjunto dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde n.º 1051/2000, de 14 de setembro - Libertação dos lotes de produtos derivados do plasma humano. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED I.P., 2000.
 26. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.05, Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica nos serviços farmacêuticos, 10ª Edição.
 27. Manual de Nutrição Artificial. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia

- Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, 1999.
28. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.02, Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos, 12ª Edição. Aprovado em agosto de 2021.
 29. *Manual de Preparação de Citotóxicos. Conselho Do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, novembro de 2013.*
 30. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.12, Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas não estéreis, 7ª Edição. Aprovado em junho de 2020.
 31. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02. Ministério da Saúde, 2004.
 32. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.01, Normas para a Reembalagem de medicamentos orais sólidos, 7ª Edição. Aprovado em janeiro de 2020.
 33. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.06, Processo de informação de medicamentos, 1ª Edição. Aprovado em maio de 2020.
 34. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.31, Farmacovigilância e Farmácia Clínica, 2ª Edição. Aprovado em maio de 2020.
 35. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHUCB.PI.FARM.33, Processo de ensaios clínicos, 4ª Edição. Aprovado em outubro de 2021.
 36. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.30, Processo de Farmacocinética, 1ª Edição. Aprovado em maio de 2020.
 37. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.36, Normas e sinalética de segurança para medicamentos, 1ª Edição. Aprovado em abril de 2019.
 38. Despacho n.º 15423/2013. Diário da República n.º 229/2013, Série II de 2013-11-26. Ministério da Saúde - Gabinete do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, 2013. Available at: <https://dre.pt/application/conteudo/2965166>.
 39. Circular Normativa n.º 18/DSQC/DSC - Comissões de Controlo de Infecção. *Direção-Geral da Saúde* 2007. Available at: <http://www.dgs.pt/?cr=11776>.
 40. Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro. Diário da República n.º 198/2018, Série I de 2018-10-15. Ministério da saúde, 2018.
 41. Despacho n.º 2325/2017. Diário da República n.º 55/2017, Série II de 2017-03-17.

Ministério da Saúde, 2017.

42. Despacho n.º 3635/2013. Diário da República n.º 47/2013, Série II de 2013-03-07. Ministério da Saúde e Gabinete do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, 2013. Available at: <https://dre.pt/application/file/1977789>.
43. Comissão de Humanização e Qualidade de Serviços (CHQS) – CHUCB. Available at: <http://www.chcbeira.min-saude.pt/governo-da-sociedade/comissoes-tecnicas/comissao-de-humanizacao-e-qualidade-de-servicos/>. Accessed February 27, 2022.

Capítulo 3 – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária, devido à sua acessibilidade à população, é considerada uma das principais portas de entrada do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Neste espaço são prestados cuidados de saúde com elevada qualidade técnico-científica, onde é oferecido um serviço de proximidade e de elevado nível de confiança entre farmacêutico e utente. O principal objetivo da farmácia comunitária é a cedência de medicamentos aos utentes, de forma responsável, segura e informada. Assim, a farmácia comunitária contribui para a redução dos riscos intrínsecos ao uso dos medicamentos e, conseqüentemente, para a minimização da morbimortalidade associada aos mesmos.^[1]

O farmacêutico comunitário exerce diversas funções que estão diretamente relacionadas com a saúde e o bem-estar da população. Este, para além de todos os serviços e cuidados de saúde que presta inerentes à profissão, é o responsável pela educação da população quanto ao uso racional do medicamento e pela prevenção dos seus riscos, contribuindo assim para o sucesso dos objetivos terapêuticos.^[1]

O presente relatório descreve as atividades desenvolvidas e os conhecimentos teórico-práticos adquiridos ao longo do meu estágio curricular na Farmácia São Cosme, na Covilhã, efetuado entre 28 de março de 2022 a 28 de junho de 2022, sob a orientação do diretor técnico, Dr. Carlos Tavares, e restante equipa.

2. Organização da Farmácia

2.1. Localização e Horário de Funcionamento

A Farmácia São Cosme (FSC) localiza-se na Alameda Europa, Lote 15, Fração D e E, no concelho da Covilhã, uma das avenidas mais afluentes da cidade e os seus proprietários são o Dr. Carlos Alberto Gama Tavares, diretor técnico da farmácia, e a Dr.^a Alexandrina Tavares. A farmácia situa-se numa zona residencial, próxima de um centro comercial e de escolas sendo por isso frequentada por utentes de várias faixas etárias.

O horário de funcionamento da FSC é das 9h às 13h e das 14h às 19h30 de segunda a sexta-feira, e das 9h às 13h aos sábados, cumprindo assim o limite mínimo de 44 horas de funcionamento semanal, tal como disposto no ponto 1 do artigo 2º da Portaria n.º

277/2012, de 12 de setembro.^[2] Encontra-se encerrada aos domingos e feriados. A farmácia efetua, uma vez por semana, o turno de serviço permanente, de acordo com as escalas de turno aprovadas pela Administração Regional de Saúde (ARS).

2.2. Espaço Físico da Farmácia

2.2.1. Espaço Exterior

Em relação ao espaço exterior, a FSC está de acordo com as normas instituídas para o estabelecimento de uma farmácia. As suas instalações permitem o acesso a todos os utentes, nomeadamente crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência. A entrada da farmácia é constituída por duas portas, uma porta externa e uma porta interna, o que permite que os utentes estejam resguardados do exterior enquanto aguardam pelo atendimento. Entre a porta externa e interna localiza-se o postigo de atendimento noturno, utilizado nas noites em que a farmácia se encontra em turno de serviço permanente.^[1]

A FSC é facilmente identificada pela cruz verde luminosa, onde são disponibilizadas diversas informações como a hora, a temperatura, o horário de funcionamento e a indicação de que é a farmácia de serviço, e por três letreiros com o respetivo nome da farmácia localizados na fachada frontal, perpendicular e traseira do edifício. Na porta de entrada pode-se observar uma placa com o nome do diretor técnico e vários documentos informativos, como o horário de funcionamento, a lista de serviços prestados pela farmácia, a indicação de adesão ao cartão “Saúda” das “Farmácias Portuguesas” e o mapa com as escalas de turnos mensais das farmácias do município aprovadas pela ARS, o que vai de acordo com o ponto 1 do artigo 28º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto aditado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto.^[3,4]

Exteriormente, a FSC dispõe de três montras que conferem luminosidade ao interior da farmácia e estas são utilizadas para promover vários produtos sazonais e campanhas promocionais.

2.2.2. Espaço Interior

No que diz respeito ao espaço interior, as farmácias devem dispor de instalações adequadas que garantam um atendimento eficaz e seguro para os utentes e para os profissionais, e uma adequada conservação e preparação dos medicamentos.^[3]

De acordo com o artigo 2º da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, as farmácias devem possuir obrigatoriamente e de forma separada as seguintes divisões: área de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

atendimento personalizado (GAP), com áreas legalmente impostas. A farmácia pode ainda apresentar divisões facultativas como o gabinete de direção técnica, a zona de recolhimento ou quarto, a área técnica de informática e economato.^[5]

A FSC é constituída por dois pisos. No rés-do-chão localiza-se a área de atendimento ao público, o GAP, o laboratório, a zona de receção de encomendas, duas instalações sanitárias (uma destinada aos utentes e a outra aos profissionais de saúde), os vestiários, o gabinete do diretor técnico e a zona de recolhimento.

É na área de atendimento ao público que ocorre, maioritariamente, o contacto entre os profissionais de saúde e os utentes. Dada a situação pandémica atual em Portugal, a FSC mantém as seguintes medidas de proteção e prevenção: uso obrigatório de máscara facial, dispositivo automático de desinfeção das mãos situado à entrada da farmácia, balcões de atendimento ao público devidamente equipados com dispensadores de álcool gel e com acrílicos que servem de barreira física à passagem de gotículas respiratórias e desinfeção dos balcões de atendimento e terminais multibanco, sempre que possível. Neste espaço amplo e iluminado encontram-se quatro balcões de atendimento devidamente equipados e espaçados entre si, permitindo aos utentes alguma privacidade durante o atendimento. Esta zona é constituída por dez armários onde se encontram expostos produtos de saúde e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), organizados nas seguintes categorias: fitoterapia, bucodentários, cuidados familiares, dermocosmética, podologia, cuidados maternos, higiene infantil, puericultura, alimentação infantil, capilares e homem. Existe ainda um linear específico para protetores solares e expositores para produtos ortopédicos, canadianas e perfumes. A forma como estão organizados os produtos nos armários permite aos utentes uma identificação fácil e rápida do que pretendem adquirir. Atrás dos balcões de atendimento, existem ainda blocos com gavetas onde se arrumam os produtos de elevada rotatividade como analgésicos, antipiréticos, material de primeiros socorros, pílulas, entre outros. Esta divisão dá acesso às instalações sanitárias destinadas aos utentes, ao GAP e à zona de recolhimento. Na área de atendimento ao público, os utentes podem também realizar várias medições como peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e pressão arterial (PA) através de uma máquina de medição automática que se encontra na entrada da farmácia.

O GAP é um espaço reservado para a prestação de serviços farmacêuticos e para todas as situações em que seja necessário um aconselhamento mais personalizado ou privado. Os serviços farmacêuticos prestados neste gabinete são administração de injetáveis e vacinas passíveis de administração em farmácia, medição de parâmetros bioquímicos

como testes de glicemia capilar e colesterol total, medição da PA e realização de testes rápidos de antigénio (TRAg) de uso profissional. Este espaço está equipado com uma mesa, cadeiras, um computador e um kit de emergência. Todo o material necessário à determinação dos parâmetros bioquímicos e da PA encontram-se neste local. Existem ainda reservatórios próprios para a recolha de resíduos biológicos e corto-perfurantes.

A zona de receção e conferência de encomendas é composta por uma zona de arrumação e por uma bancada de serviço. A bancada é equipada com um computador, um dispositivo de leitura ótica, uma impressora de códigos de barras, telefones e telemóvel que servem de apoio na receção e gestão de encomendas e reservas. A impressora comum também se encontra nesta zona. Na zona de arrumação encontra-se um frigorífico onde se armazenam os produtos termolábeis, e um módulo de gavetas deslizantes onde se armazenam a maior parte dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). Neste módulo, os medicamentos estão organizados de acordo com a sua forma farmacêutica ou finalidade (comprimidos e cápsulas, carteiras, medicamentos de uso veterinário, injetáveis, transdérmicos, pomadas, colírios, pomadas oftálmicas, gotas, supositórios, ginecológicos e inaladores). Existe ainda, nesta zona, um armário com prateleiras basculantes onde se armazenam xaropes, pós, loções, ampolas, soros, pomadas grandes, produtos do protocolo da diabetes, produtos para ostomias, máscaras, luvas, entre outros.

O laboratório, também localizado no rés-do-chão, está equipado com todo o material de laboratório, matérias-primas e infraestruturas obrigatórias para a preparação de medicamentos manipulados e preparações extemporâneas. Nesta área, existe também um armário com toda a bibliografia e documentação necessárias à preparação de medicamentos manipulados.

No primeiro andar da farmácia, localiza-se o armazém e a área de informática. No armazém estão todos os medicamentos e produtos de saúde excedentes organizados por ordem alfabética.

2.3. Recursos Informáticos

Na FSC, o sistema informático utilizado é o *Sifarma 2000*, desenvolvido e distribuído pela empresa Glintt®. Este programa encontra-se instalado em todos os computadores da área de atendimento ao público e no computador da zona de receção e conferência de encomendas, permitindo realizar vários procedimentos imprescindíveis à atividade diária dos farmacêuticos de forma rápida e simplificada.

O *Sifarma 2000* apresenta diversas funcionalidades. Através dele é possível executar atendimento, gestão e receção de encomendas, devolução e regularização de produtos, controlo de prazos de validade, gestão de stocks, gestão de produtos, faturação, entre outras funcionalidades. Também permite aceder ao histórico medicamentoso do utente, quando este tem ficha na farmácia.

Durante o atendimento, o programa fornece diversas informações relativas aos medicamentos e produtos de saúde a dispensar tais como indicações terapêuticas, composição quantitativa e qualitativa, posologia, precauções, interações, contraindicações, e reações adversas. Estas informações auxiliam o farmacêutico no aconselhamento ao utente, tornando este mais eficiente e fidedigno.

2.4. Recursos Humanos

As farmácias podem ter no seu quadro técnico pessoal farmacêutico, que deve constituir a maioria dos trabalhadores da farmácia, e pessoal não farmacêutico, onde se incluem técnicos de farmácia e pessoal devidamente habilitado para o efeito. As farmácias devem dispor, no mínimo, de um diretor técnico e de outro farmacêutico.^[3,4,6] O quadro pessoal da FSC é constituído única e exclusivamente por farmacêuticos. A equipa é composta por cinco elementos: o diretor técnico Dr. Carlos Tavares; a farmacêutica substituta Dr.^a Ana Dulce Raposo, que exerce as funções do diretor técnico na sua ausência; e as farmacêuticas Dr.^a Alexandrina Tavares, Dr.^a Ana Rita Santos e Dr.^a Irina Freire.

Cabe ao diretor técnico: assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia; garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos, promovendo desta forma o seu uso racional; assegurar que os MSRM só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados; garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação; garantir que a farmácia se encontra em condições de higiene e segurança adequadas e que os restantes profissionais também trabalham nesse sentido; assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica e assegurar o cumprimento dos princípios e os deveres estabelecidos na legislação reguladora da atividade farmacêutica, tal como previsto no artigo 21º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, aditado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto.^[3,4] Para além do referido, o diretor técnico é também responsável pelo controlo dos sistemas de gestão e qualidade da farmácia, pela realização e envio de propostas de encomenda e pela maior parte da receção de encomendas. No

entanto, caso o diretor técnico não esteja presente, os restantes elementos da equipa podem executar essas tarefas.

A Dr.^a Ana Dulce Raposo, a Dr.^a Ana Rita Santos e a Dr.^a Irina Freire são as principais responsáveis pela execução da faturação e do controlo do receituário, verificação e correção dos prazos de validade, devoluções e respetivas regularizações, arrumação dos medicamentos e reposição de stocks, monitorização dos termohigrómetros, preparação de manipulados e medição de parâmetros bioquímicos. A Dr.^a Alexandrina Tavares é a responsável pelo controlo e registo de entrada e saída dos psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas, sendo a gestão de stock destes medicamentos realizada diariamente no momento da receção de encomendas. A Dr.^a Alexandrina é ainda a principal responsável pela gestão da área dos produtos cosméticos e pela elaboração de montras e campanhas promocionais. Atividades como a validação das prescrições médicas, a dispensa de medicamentos e o aconselhamento farmacêutico são responsabilidade de toda a equipa da FSC.

3. Informação e Documentação Científica

Durante a prática farmacêutica podem surgir dúvidas, necessidade de confirmar ou até mesmo de adquirir conhecimento. Assim de forma a fornecer aos utentes informação científica fidedigna e atualizada, quer no aconselhamento e cedência de medicamentos quer na prestação de outros serviços, é importante que o farmacêutico tenha acesso a fontes de informação atualizadas e organizadas.

De acordo com o artigo 37^o do Decreto-Lei n^o 307/2007, de 31 de agosto, a FSC dispõe, nas suas instalações, da Farmacopeia Portuguesa (FP) em papel e em formato eletrónico. A FSC tem também disponíveis para consulta o Formulário Galénico Português (FGP), o Prontuário Terapêutico (PT) e o Resumo das Características do Medicamento (RCM), sendo os dois últimos considerados fontes obrigatórias segundo o Manual de Boas Práticas em Farmácia Comunitária.^[1,3]

De salientar ainda que no programa *Sifarma 2000*, encontra-se disponível uma compilação de informação científica sobre os medicamentos, ferramenta muito útil e acessível a partir de qualquer computador da FSC. Este software garante, durante o atendimento, o rápido acesso à seguinte informação: posologia, reações adversas, indicações terapêuticas, interações e contraindicações. Todos os computadores têm também acesso à internet o que facilita a consulta de outras fontes e websites que se considerem relevantes.

Os farmacêuticos dispõem ainda de centros de documentação e informação sempre que seja necessário esclarecer dúvidas relativamente às diversas terapêuticas como o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME) da Associação Nacional de Farmácias (ANF), o Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos (OF) e o Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada (CIMPI) disponibilizado pelo Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF) direcionado para os medicamentos manipulados.

Durante o meu período de estágio, deparei-me com algumas situações onde tive a necessidade de consultar algumas destas fontes, nomeadamente o RCM de alguns medicamentos disponíveis no INFOMED, de forma a perceber os seus mecanismos de ação e de interação medicamentosa.

4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde

Segundo a legislação em vigor, as farmácias comunitárias podem dispensar ao público diversos produtos, sendo estes medicamentos, substâncias medicamentosas, medicamentos e produtos veterinários, medicamentos e produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura e produtos de conforto.^[3,4]

Durante o meu período de estágio na FSC tive a oportunidade de contactar diretamente com os diversos produtos e de adquirir conhecimento acerca dos mesmos através da consulta de fontes científicas disponíveis na farmácia, da leitura de folhetos informativos e através do esclarecimento de dúvidas com a equipa farmacêutica e delegados de vendas. Tive ainda a oportunidade de participar em formações sobre diversos produtos.

4.1. Definição de Conceitos

O dever do farmacêutico é dispensar e aconselhar adequadamente todos os medicamentos e produtos de saúde, pelo que é de extrema relevância saber e dominar a diferença entre todos os conceitos a eles associados.^[7]

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, o medicamento é definido como “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”.^[7]

Durante o atendimento, o utente pode optar por um medicamento de referência (marca) ou por um genérico, uma vez que a maior parte das prescrições apresenta apenas o princípio ativo. Assim, é necessário ter em consideração as seguintes definições:

- Medicamento de referência: “medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluído resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos”;
- Medicamento genérico: “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”.^[7]

Além do mais, algumas prescrições médicas apresentam medicamentos que têm de ser preparados na farmácia, designados de medicamentos manipulados, que são “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. É importante saber distinguir, nestas situações, os seguintes conceitos:

- Fórmula magistral: “medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina”;
- Preparado oficial: “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”.^[7]

Relativamente aos medicamentos homeopáticos, estes são solicitados com menor frequência, contudo deve-se ter em conta que são medicamentos obtidos “a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios”.^[7]

Todos os produtos dispensados na farmácia devem ser cedidos e aconselhados com o máximo cuidado, no entanto existem certos medicamentos cuja atenção deve ser maior aquando da sua dispensa. É o caso dos medicamentos que incluem na sua composição psicotrópicos e estupefacientes, que são substâncias que “atuam diretamente sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), logo com impacto em todo o organismo humano,

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

podendo atuar como depressores ou estimulantes”. Apesar dos seus inúmeros benefícios terapêuticos, estes podem causar habituação, dependência física e psíquica e estar associados a atos ilícitos como o tráfico e consumo de drogas, estando por isso sujeitos a uma legislação especial.^[8] Portanto, o farmacêutico deve saber identificar e dispensar estes medicamentos apenas segundo as regras impostas, de modo a prevenir que estes possam vir a ser utilizados de forma inadequada.

Os restantes produtos de saúde disponíveis para venda ao público na farmácia serão abordados e discutidos na secção 9 do presente relatório.

4.2. Sistemas de Classificação de Medicamentos

Devido à grande diversidade de medicamentos existentes, surgiu a necessidade de criar sistemas de classificação, que os organizassem de forma racional e lógica, permitindo assim uma identificação mais rápida do medicamento e da respetiva patologia. Na farmácia comunitária existem três sistemas de classificação de medicamentos: a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), a classificação farmacoterapêutica e a classificação segundo a forma farmacêutica.

Segundo a classificação ATC da Organização Mundial de Saúde (OMS), os fármacos estão divididos em grupos e subgrupos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e com base nas suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Esta classificação é alfanumérica e apresenta cinco níveis. O primeiro nível representa o grupo anatómico onde o fármaco atua (catorze grupos principais). O segundo nível representa o principal grupo terapêutico, o terceiro nível o subgrupo farmacológico correspondente, o quarto nível representa o subgrupo químico e por último, o quinto nível corresponde ao nome da substância ativa.^[9] A classificação ATC encontra-se disponível no programa *Sifarma 2000*. A **Tabela 1** demonstra um esquema da aplicação da classificação ATC ao captopril.

Tabela 1 – Esquema da classificação ATC para o captopril.^[10]

C	Sistema cardiovascular
Co9	Agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina
Co9A	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA)
Co9AA	Inibidores da ECA, isolados
Co9AA01	Captopril

A classificação farmacoterapêutica vai de encontro à classificação ATC da OMS. Esta encontra-se dividida em vinte grupos distintos em concordância com o local em que o fármaco atua. Esta classificação é utilizada nos instrumentos de apoio à prescrição como o PT e o formulário hospitalar de medicamentos (FHM). O Despacho n.º 4742/2014, de 2 de abril, apresenta a classificação farmacoterapêutica e a sua equivalência com a classificação ATC.^[11]

Os fármacos podem ainda ser agrupados segundo a forma farmacêutica que apresentam, ou seja, o estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado.^[7]

5. Aprovisionamento e Armazenamento

Para que os medicamentos e outros produtos de saúde estejam acessíveis aos utentes é essencial haver uma rigorosa gestão de stocks. Esta boa gestão também irá contribuir para garantir à farmácia uma posição rentável a nível económico. Assim, é imprescindível a correta elaboração de encomendas e gestão de stocks e validades para assegurar que todos os produtos se encontram seguros, em bom estado e em quantidades necessárias.

As primeiras semanas de estágio foram essencialmente dedicadas à parte do aprovisionamento e armazenamento de encomendas.

5.1. Critérios de Seleção de um Fornecedor

A seleção de um fornecedor é um dos pontos fundamentais na gestão da farmácia. Em Portugal, existem vários distribuidores grossistas onde a farmácia pode adquirir diversos medicamentos e produtos de saúde. Geralmente, a farmácia é livre de escolher o fornecedor que lhe oferece mais vantagens. Deste modo, a seleção é feita com base nos seguintes critérios: preço de aquisição, bonificações, descontos, proximidade à farmácia,

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

condições e rapidez de entrega, disponibilidade dos produtos, qualidade do serviço prestado, condições de devolução e respetivo reembolso.

Durante o atendimento, deparei-me diversas vezes com a necessidade de seleção do fornecedor mais adequado para encomendas específicas com determinados produtos solicitados pelos utentes, ponderando os fatores supramencionados.

5.2. Fornecedores

A FSC tem como fornecedor principal a *Plural+Udifar*. A farmácia efetua a maior parte das suas compras neste fornecedor, uma vez que é o que oferece as melhores condições. Adicionalmente, a *OCP Portugal* funciona como um fornecedor secundário, ao qual se recorre quando existem melhores condições de certos produtos ou quando estes se encontram esgotados no fornecedor principal. Ambos os fornecedores realizam duas entregas por dia. Caso estes armazenistas não consigam satisfazer algum pedido, a *Alliance Healthcare* é o terceiro fornecedor preferido.

Ocasionalmente, a farmácia também recorre à compra direta de produtos aos laboratórios e/ou por intermédio de delegados comerciais, nomeadamente de produtos dermocosméticos.

5.3. Critérios de Aquisição dos Medicamentos e Produtos de Saúde

A aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde é efetuada de acordo com a sua sazonalidade e com as necessidades da população. Assim, devem ser tidos em conta diversos fatores e definidos vários critérios de forma a garantir que o stock é o adequado.

Os fatores que influenciam a aquisição de um produto por parte da farmácia são os hábitos de prescrição praticados pelos médicos e consequentemente as escolhas preferenciais dos utentes (medicamentos de marca ou genéricos), a rotatividade mensal de certos produtos, o preço de venda ao público, as condições económicas e as necessidades individuais de cada utente. Adicionalmente, a sazonalidade é um fator importante a ter em consideração, visto que existem certas patologias em que a sua incidência é maior em determinadas épocas do ano, como as rinites sazonais no Inverno e as rinites alérgicas na Primavera.

Com base na procura de cada produto, o programa *Sifarma 2000* possibilita à farmácia definir stocks mínimos e máximos. Assim, esta funcionalidade permite evitar o excesso de produtos ou ruturas de stock na farmácia. O sistema gera imediatamente uma

proposta de encomenda assim que o stock de um produto se encontra abaixo do stock mínimo estabelecido, sugerindo também a quantidade necessária para atingir o stock máximo definido.

5.4. Elaboração e Conferência de Encomendas

A farmácia pode proceder à realização de encomendas através das seguintes modalidades: encomendas diárias, encomendas instantâneas, via verde do medicamento e encomendas por telefone ou via e-mail.

As encomendas diárias são geradas automaticamente pelo programa *Sifarma 2000*, que avalia o stock existente e elabora uma proposta de encomenda, com base no stock mínimo e no stock máximo definidos para cada produto. Esta proposta é, posteriormente, analisada e alterada consoante as necessidades efetivas da farmácia. De notar que um produto pode ser transferido para outro fornecedor, caso este ofereça melhores condições. Por fim, a encomenda é aprovada e enviada para o respetivo fornecedor.

As encomendas instantâneas são efetuadas normalmente durante o atendimento ao público, quando determinado produto solicitado pelo utente não se encontra disponível naquele momento no stock da farmácia. Estas encomendas realizam-se no *Sifarma 2000*, recorrendo à ficha do produto. Neste tipo de encomenda é possível averiguar a disponibilidade do produto no distribuidor, assim como o dia e hora de entrega, o que permite dar uma resposta imediata ao utente.

Alguns medicamentos podem ainda ser obtidos através de uma via excecional de aquisição de medicamentos, denominada “Via Verde do Medicamento”, a qual é realizada quando a farmácia não tem stock do medicamento pretendido. Apenas podem ser adquiridos através desta via, os medicamentos que se encontram na lista do projeto “Via Verde do Medicamento” emitida pelo INFARMED. Esta via tem como objetivo facilitar o acesso aos medicamentos pertencentes a esta lista. A encomenda de medicamentos através desta via é realizada no programa *Sifarma 2000* e requer a apresentação de uma receita médica válida. Só é possível efetuar este tipo de encomenda se o fornecedor a quem é feito o pedido, for aderente a este projeto.^[12]

As encomendas por telefone ou via e-mail também constituem uma prática frequente na FSC. Este tipo de encomendas normalmente é efetuado diretamente ao laboratório, quando se pretende adquirir uma quantidade elevada de determinados produtos, podendo obter-se melhores condições de pagamento, descontos e bonificações ou quando os medicamentos se encontram esgotados nos distribuidores. Neste tipo de

encomendas, o programa não gera automaticamente nenhuma encomenda no separador “receção de encomendas”, sendo necessário criar uma encomenda manual no separador “gestão de encomendas” para que esta possa ser rececionada.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de realizar e contactar com todos os tipos de encomendas.

5.5. Receção de Encomendas

Após a elaboração das encomendas, estas chegam à farmácia em contentores apropriados, acompanhadas da respetiva fatura ou guia de remessa, onde constam os seguintes elementos: número da fatura; a data; a identificação do fornecedor; o código nacional do produto (CNP) e a designação do mesmo; a quantidade encomendada e fornecida; o preço de venda ao público (PVP); o preço de venda ao armazenista (PVA) e o preço de venda à farmácia (PVF). Os produtos que não foram fornecidos, por se encontram esgotados ou indisponíveis, vêm também discriminados na fatura.

Em seguida, a pessoa responsável pela receção verifica a existência de fatura ou guia de remessa, necessária para se proceder à receção da encomenda. Os produtos que carecem de refrigeração são corretamente acondicionados em caixas térmicas dentro dos contentores e são sempre os primeiros a ser rececionados e arrumados de forma que não se interrompa a cadeia de frio e se mantenha a sua estabilidade.

A receção de encomendas é realizada na área “receção de encomendas” do *Sifarma 2000*, onde se encontram registadas todas as encomendas elaboradas pela farmácia aos fornecedores. De notar que, quando chegam encomendas à farmácia que não foram efetuadas através do programa *Sifarma 2000*, é necessário criar uma encomenda manualmente, na área “gestão de encomendas” e enviá-la para a área da receção a fim de se poder dar entrada dos produtos. De seguida, seleciona-se a encomenda a rececionar e coloca-se o número da fatura, o valor monetário da encomenda e o número de embalagens totais. No caso de haver várias encomendas para o mesmo fornecedor, que foram faturadas em conjunto, é necessário selecioná-las e agrupá-las. Posteriormente, procede-se à leitura ótica de cada produto e verifica-se a integridade do mesmo e da embalagem, a validade, o PVF, o PVP e a quantidade fornecida.^[1]

Em relação ao prazo de validade dos produtos, este apenas é alterado quando o produto em questão não se encontra em stock ou quando o produto a rececionar tem uma validade inferior à do stock existente. O stock de cada produto também é verificado aquando da entrada do mesmo, de forma que quando este for arrumado, o seu stock seja corretamente verificado. Todos os produtos cujas embalagens não têm discriminado o

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

PVP, são colocados à parte para serem etiquetados convenientemente, após a receção da encomenda. O PVP é definido consoante o PVF e as margens de lucro.

Por fim, a receção da encomenda dá-se como terminada quando o número de embalagens rececionadas coincide com o número de embalagens encomendadas, o que significa que não há produtos em falta ou a mais na encomenda e quando o valor da fatura no sistema informático fica a cor verde. Os produtos que não foram satisfeitos são transferidos novamente para o respetivo fornecedor para ser realizado, posteriormente, um novo pedido de encomenda. Seguidamente, as faturas são devidamente arquivadas e procede-se ao armazenamento dos medicamentos.

Relativamente às matérias-primas, estas são rececionadas como descrito anteriormente, no entanto têm a particularidade de se fazerem acompanhar por um boletim de análise. Este boletim deve ser devidamente identificado com o número da fatura, fornecedor e data de receção. É também necessário verificar se o lote no boletim de análise corresponde ao da matéria-prima adquirida. Por último, os boletins são arquivados num dossiê para esse efeito durante três anos mesmo após o término da sua validade.

No final de cada mês, é enviado por correio um documento, em duplicado, que contém a informação relativa a todas as requisições de medicamentos psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas. O documento duplicado deve ser devidamente assinado pelo diretor técnico ou farmacêutico substituto, carimbado e enviado para o respetivo fornecedor, enquanto que o documento original deve ser arquivado na farmácia por um período de três anos. A *Phural+Udifar* permite realizar este procedimento online.

Durante o estágio, tive a oportunidade de rececionar e conferir algumas encomendas.

5.6. Estabelecimento de Preços e Respetiva Margem de Comercialização

Os MSRM e os MNSRM comparticipados comercializados nas farmácias estão sujeitos ao regime de preços máximos, de acordo com o n.º 1 do artigo 2º da Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho. O PVP dos medicamentos sujeitos ao regime de preços máximos é da responsabilidade do INFARMED e é determinado segundo os termos descritos no artigo 10º do Decreto-Lei nº 97/2015, de 1 de junho. Estes medicamentos só podem ser comercializados após obtenção do PVP (mediante requerimento do titular da respetiva AIM), o qual não pode ser ultrapassado pelos retalhistas. Neste sentido, o PVP vem impresso na embalagem do produto.^[13,14]

Os medicamentos e produtos de saúde não sujeitos ao regime anteriormente referido, não têm PVP definido, pelo que este é determinado pela farmácia. Assim, o PVP é determinado com base: no PVF, que varia consoante o valor imposto pelo fornecedor; no Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) em vigor; e na margem de comercialização definida pela própria farmácia. Nestas situações, o cálculo do PVP é efetuado no *Sifarma 2000* e no fim do processo de receção de encomendas as etiquetas são impressas e os produtos etiquetados.^[13,14]

5.7. Armazenamento

Após a receção e conferência das encomendas procede-se ao armazenamento dos produtos rececionados. Os produtos são separados de acordo com o stock existente na farmácia, aquando da receção, permitindo assim durante a arrumação confirmar diariamente o stock dos produtos e minimizar possíveis erros.

Na FSC, os produtos são armazenados em armários, gavetas, blocos, expositores, módulos, prateleiras, frigorífico e ainda no laboratório e armazém, tendo em conta as suas características. Os MSRM armazenam-se fora da zona de atendimento, nos locais adequados, de acordo com a forma farmacêutica, por ordem alfabética de nome comercial ou de princípio ativo e respetivo laboratório (no caso de se tratar de um medicamento genérico), ordem crescente de dosagem e de tamanho de embalagem facilitando assim a sua procura durante o atendimento ao público. Os produtos que necessitam de ser conservados no frio são colocados no frigorífico com a disposição utilizada para os MSRM. Os MNSRM são arrumados na área de atendimento ao público de acordo com os locais apropriados, os quais são divididos por categorias, tal como foi especificado anteriormente. As matérias-primas são arrumadas no laboratório. De forma a reduzir erros de armazenamento, cada produto tem uma localização específica definida na ficha do produto, o que facilita o armazenamento e a dispensa.

Os princípios *First Expire – First Out* (FEFO) ou *First In – First Out* (FIFO) são sempre aplicados durante o armazenamento, o que permite assegurar que o produto com menor prazo de validade ou que permanece há mais tempo na farmácia é o primeiro a ser dispensado.

Na FSC existem ainda duas zonas dedicadas a produtos reservados. Uma zona dedicada a produtos reservados não liquidados aos quais se anexa um papel com a identificação do utente a que se destina e outra zona dedicada a produtos já registados e liquidados, mas que não estavam disponíveis na farmácia quando foram solicitados.

No início do meu estágio comecei por arrumar medicamentos e outros produtos de saúde, o que contribuiu para que conhecesse melhor o espaço e os produtos em si. Esta tarefa permitiu-me despender menos tempo na procura dos medicamentos e produtos de saúde durante o atendimento ao público.

5.7.1. Controlo de Temperatura e Humidade

Todos os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde devem ser armazenados de forma que a sua estabilidade química e física sejam asseguradas, para que sejam dispensados aos utentes no melhor estado de conservação possível. Deste modo, a FSC dispõe de diversos termohigrómetros, colocados em vários pontos da farmácia, que monitorizam a temperatura e os níveis de humidade. No interior do frigorífico encontra-se um termohigrómetro que regista os valores de temperatura atingidos diariamente, cujos valores devem estar compreendidos entre os 2 e 8°C. Os outros termohigrómetros situam-se no armazém e na zona de encomendas ou zona de atendimento, sendo que nestes locais os valores de temperatura e humidade devem manter-se abaixo dos 25°C e dos 60%, respetivamente.

Os registos de temperatura e de humidade do termohigrómetro localizado no frigorífico são analisados e impressos semanalmente, enquanto que os registos dos termohigrómetros situados no armazém e na zona de encomendas ou atendimento são analisados e impressos quinzenalmente. Estes registos são validados pelo farmacêutico responsável, carimbados e arquivados na farmácia por um período de três anos. A calibração dos aparelhos é efetuada anualmente por uma entidade devidamente certificada.

5.7.2. Controlo de Prazos de Validade

Igualmente importante para uma gestão eficiente de uma farmácia é o controlo dos prazos de validade dos produtos que nela existem. Uma correta gestão dos prazos de validade salvaguarda a farmácia de perdas monetárias e garante que os produtos dispensados aos utentes são seguros.

A verificação dos prazos de validade é realizada durante a receção de encomendas, durante a dispensa e mensalmente.

No momento da receção, como referido anteriormente, apenas se altera a validade dos produtos caso não haja stock desse produto na farmácia ou caso a validade do produto a rececionar seja inferior à do stock existente. Na FSC foi estabelecido que se deve introduzir uma validade quatro meses inferior àquela que o produto apresenta.

Todos os meses, através do programa *Sifarma 2000*, é emitida uma listagem de todos os medicamentos e produtos de saúde com prazo de validade a expirar dentro de três meses. Este método permite conferir individualmente os produtos da lista e atualizar a suas validades, e identificar e recolher todos os produtos cuja validade está perto de expirar.

O principal fornecedor da FSC, a *Plural+Udifar*, apenas permite a recolha de produtos de dois em dois meses, sendo que apenas aceita, em cada período de recolha, medicamentos cujo prazo de validade termina dentro de dois meses. Os produtos do protocolo da diabetes e os medicamentos veterinários devem ser devolvidos seis meses antes de terminar o prazo de validade.

5.8. Devoluções

Ocasionalmente é necessário realizar a devolução de produtos aos respetivos fornecedores. Os produtos podem ser devolvidos por diversas razões, nomeadamente: prazo de validade ultrapassado/perto do fim; embalagem danificada ou incompleta; aspeto do produto alterado; ausência de encomenda/faturação; necessidade de remarcação do PVP; e erro no pedido. A retirada/recolha de medicamentos e de outros produtos de saúde do mercado, por meio de circulares provenientes do INFARMED, da ANF ou de fornecedores, é também um motivo comum para a realização de devoluções.

O pedido de devolução pode ser gerado eletronicamente por um farmacêutico, através do *Sifarma 2000*. Neste caso, deve gerar-se uma nota de devolução, onde se indica o fornecedor, o(s) produto(s) a devolver e respetivo(s) CNP, a quantidade a ser devolvida, o número da fatura onde foi faturado e o motivo da devolução. Este documento deve ser impresso em triplicado e entregue ao fornecedor (distribuidor grossista ou laboratório) juntamente com o produto. Uma das cópias deve permanecer na farmácia e ser carimbada pelo representante do fornecedor até posterior regularização, servindo como prova da sua recolha. No caso de pedidos de devolução diretos ao laboratório, normalmente entrega-se a documentação supramencionada e o produto em causa diretamente aos representantes da empresa.

Após a realização da devolução, o fornecedor pode aceitá-la ou não. Quando aceite, o fornecedor ou emite uma nota de crédito ou troca por produtos, podendo estes serem iguais aos que foram devolvidos ou não. Se pelo contrário, a devolução não for aceite, o produto é reenviado para a farmácia, juntamente com a guia de transporte. Nestas situações, os mesmos podem ser reintroduzidos no stock se ainda se encontrarem em condições de escoamento ou, caso contrário, são dados como quebra para posterior destruição. A regularização das devoluções também é efetuada através do *Sifarma 2000*

onde é necessário selecionar o número da guia, o produto e o respetivo modo de regularização.

Durante o meu estágio na FSC, realizei algumas devoluções e regularizações de devoluções, as quais estavam principalmente relacionadas com validades reduzidas ou erros no pedido.

6. Interação Farmacêutico – Utente – Medicamento

6.1. Aspetos Éticos e Deontológicos e Informação ao Utente

O farmacêutico desempenha cada vez mais um papel essencial na saúde pública, uma vez que é, na maior parte das vezes, o primeiro profissional de saúde que o utente procura para se aconselhar. Deste modo, cabe ao farmacêutico oferecer um serviço de qualidade, eficaz e seguro e promover a saúde e o bem-estar dos utentes, cumprindo os princípios éticos exigidos.^[1,15]

Durante o atendimento, o aconselhamento pode incidir em dois aspetos diferentes, o aconselhamento farmacológico e não farmacológico. No aconselhamento farmacológico, compete ao farmacêutico transmitir informação quanto à utilização do medicamento, nomeadamente, posologia, duração do tratamento, via e modo de administração, condições de conservação do medicamento, efeitos adversos e interações. Por outro lado, o aconselhamento farmacêutico também pode incidir no aconselhamento de medidas não farmacológicas que complementam as terapias farmacológicas, contribuindo assim para a adoção de estilos de vida saudáveis. A informação transmitida deve ser realizada de forma simples, perceptível e adequada a cada utente e sempre que necessário a informação deve ser disponibilizada sob a forma escrita, de modo a reforçar a informação prestada sob a forma verbal. No final do atendimento, o farmacêutico deve certificar-se que o utente ficou esclarecido e disponibilizar-se para responder a qualquer questão. Uma boa cedência de informação refletir-se-á na correta utilização do medicamento e, conseqüentemente, na obtenção dos resultados terapêuticos desejados.^[1,15]

Em todas as situações, a prática farmacêutica deve ir ao encontro dos deveres e dos princípios éticos descritos no Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.

6.2. Farmacovigilância

A Farmacovigilância (FV) pode ser definida como a “atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos”. Assim, de acordo com o artigo 7º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias, em colaboração com o INFARMED, têm o dever de FV.^[1,3]

Desta forma, compete ao farmacêutico detetar possíveis sinais e sintomas que podem indicar uma reação adversa ao medicamento (RAM) ou qualquer outro problema relacionado com os medicamentos (PRM) e notificá-los ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), o mais rápido possível. Uma boa relação de confiança entre farmacêutico e utente associada a um adequado seguimento farmacoterapêutico permite uma deteção precoce de RAMs.

As RAMs podem ser notificadas pelos utentes ou pelos profissionais de saúde, eletronicamente no Portal RAM ou através do preenchimento de um formulário de notificação disponível no INFARMED. A notificação de RAMs deve incluir: o medicamento suspeito, a data de início e de suspensão do medicamento, o seu lote, via de administração e indicação terapêutica; a descrição da reação adversa (sinais e sintomas), bem como a sua duração, gravidade e evolução; a relação dos sinais e sintomas com a toma do medicamento suspeito; e também outros medicamentos que o utente esteja a tomar (incluindo os MNSRM). São também solicitados os dados pessoais do notificador da reação adversa no caso de ser necessário algum esclarecimento adicional relativamente à notificação. Posteriormente, a notificação é enviada ao SNF.^[1,16]

No decurso do meu estágio não realizei nem observei nenhuma notificação de RAMs, contudo é crucial ter presente a importância de notificar reações adversas, uma vez que é através delas que é possível garantir uma monitorização contínua e eficaz da segurança dos medicamentos autorizados no mercado, identificar novas RAMs, caracterizar e quantificar RAMs anteriormente descritas e implementar medidas que contribuam para a minimização da sua ocorrência.^[17]

6.3. Medicamentos fora de uso – VALORMED

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos, que surgiu da colaboração entre a indústria farmacêutica, distribuidores farmacêuticos e farmácias comunitárias, e à qual foi imputada a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e

medicamentos fora de uso. Assim, esta sociedade garante a recolha e tratamento destes resíduos de forma adequada e segura contribuindo para a preservação do ambiente e proteção da saúde pública.^[18]

Na FSC, estes resíduos são colocados em contentores da VALORMED que estão visíveis e acessíveis a todos os utentes. Nestes contentores devem ser colocados os medicamentos sem utilização e fora de prazo, bem como os materiais utilizados no acondicionamento e embalagem dos produtos. Também devem ser colocados os acessórios utilizados para facilitar a sua administração. Resíduos como agulhas e seringas ou outro material cortopunçante, termómetros de mercúrio, aparelhos elétricos ou eletrónicos, material de penso e cirúrgico, produtos químicos ou detergentes, fraldas e radiografias não devem ser depositados nos contentores da VALORMED. Uma vez atingida a capacidade máxima do contentor, este é selado e recolhido pela distribuidora, que o reencaminha para o Centro de Triagem. No Centro de Triagem todos os resíduos são separados e classificados e entregues posteriormente a gestores de resíduos autorizados responsáveis pela sua incineração ou reciclagem.^[19,20]

O farmacêutico deve contribuir para a divulgação deste programa, incentivar os utentes à adesão e mostrar a importância do seu contributo no meio ambiente.

Ao longo do estágio, pude constatar que existia bastante adesão por parte dos utentes a este programa, o que demonstra que cada vez mais as pessoas estão conscientes da importância da correta eliminação dos seus medicamentos. No estágio, solicitei várias vezes a recolha de contentores.

7. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos e monitorização da sua utilização faz parte do dia-a-dia do farmacêutico comunitário. O farmacêutico cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos utentes mediante a apresentação de prescrição médica ou em regime de automedicação ou sob indicação farmacêutica. É fundamental que, no ato da dispensa, se garanta a transmissão por via oral e/ou escrita de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos. A informação escrita permite que o utente tenha acesso à informação essencial sobre o tratamento a qualquer momento posterior à dispensa.^[1]

O momento da dispensa revela-se de grande importância, uma vez que o farmacêutico é o responsável por realizar uma correta avaliação da medicação do utente com o objetivo

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

de identificar e solucionar PRMs, evitando assim que surjam resultados negativos associados à medicação (RNM).^[1]

De acordo com o artigo 113º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, os medicamentos podem ser classificados, quanto à dispensa ao público, em medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e em medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).^[7]

7.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica e Modelos de Receita Médica

De acordo com o disposto no artigo 114º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, os MSRM correspondem ao grupo de medicamentos que representam risco direto ou indireto para a saúde do utente, quando utilizados sem vigilância médica e/ou para fins diferentes aos quais se destinam. Além disso, são também classificados como MSRM todos os que sejam destinados a administração por via parentérica ou os que na sua composição contenham substâncias ou preparações à base de substâncias cuja atividade ou reações adversas ainda necessitem de aprofundamento.^[7] Desta forma, os MSRM apenas podem ser dispensados aos utentes mediante apresentação de receita médica válida. Atualmente, encontram-se em vigor dois modelos de receita: a receita médica eletrónica e a receita médica manual.

A receita médica eletrónica pode apresentar duas formas, nomeadamente, receita médica materializada (em papel) e receita médica desmaterializada (sem papel).

Na receita médica materializada, à semelhança da receita médica manual, o médico pode prescrever até um máximo de quatro medicamentos diferentes, não podendo o número total de embalagens prescritas por medicamento ultrapassar o limite de duas e o número total de embalagens, por receita, ultrapassar o limite de quatro. No caso de os medicamentos se apresentarem sob a forma de embalagens unitárias, podem ser prescritas, por receita, até quatro embalagens do mesmo medicamento. Estas receitas têm validade por um período de trinta dias a partir da sua data de emissão, no entanto, quando são prescritos medicamentos que se destinam a tratamentos de longa duração, estes podem ser prescritos em receita materializada renovável, a qual é constituída por três vias, sendo que cada via tem validade de seis meses.^[21]

Na receita médica desmaterializada, a mais recorrente na farmácia, podem ser prescritos em linhas de prescrição distintas, um número ilimitado de medicamentos diferentes, até um máximo de duas embalagens por cada medicamento ou quatro embalagens, no caso

de o medicamento se apresentar sob a forma de embalagem unitária. Cada linha de prescrição é válida por um período de sessenta dias, a partir da sua data de emissão. Porém, quando são prescritos medicamentos que se destinam a tratamentos de longa duração, podem ser prescritas até seis embalagens do mesmo medicamento ou doze embalagens, caso o medicamento prescrito se apresente sob a forma de dose unitária. Nesta situação, cada linha de prescrição passa a vigorar por um período de seis meses.^[21] Excepcionalmente, podem efetuar-se prescrições com número de embalagens superior aos limites anteriormente mencionados, com validade de doze meses, desde que sejam devidamente fundamentadas pelo prescritor e as quantidades sejam adequadas e ajustadas à posologia instituída e à duração do tratamento.

Com este modelo de receita, o utente pode aviar os seus medicamentos através da apresentação, na farmácia, da guia de tratamento ou de uma mensagem recebida no telemóvel enviada pelo Ministério da Saúde. Para que a receita possa ser dispensada é essencial que o utente apresente o número da receita, o código de dispensa e o código de direito de opção. Uma vez introduzidos no programa *Sifarma 2000* o número da receita e o código de dispensa, o farmacêutico tem acesso aos medicamentos prescritos, às validades de cada linha de prescrição, ao número de embalagens e aos dados do utente e do médico prescritor.

Atualmente, as receitas manuais representam uma pequena porção das prescrições, devido ao surgimento do Despacho n.º 2935-B/2016, de 25 de fevereiro, que tornou obrigatória a prescrição através da receita eletrónica desmaterializada.^[22] Portanto, a prescrição de medicamentos por via manual é utilizada, excepcionalmente, numa das seguintes situações: falência do sistema informático; inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional; prescrição ao domicílio; outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês. O prescritor deve assinalar, na receita médica, a alínea aplicável. Neste modelo de receita, as condições de prescrição são semelhantes às da receita médica materializada, com a exceção de que esta não é renovável. As receitas médicas manuais são válidas por um período de trinta dias.^[21,23]

No decurso do meu estágio na FSC tive a oportunidade de contactar com os diversos modelos de receita médica, permitindo-me compreender as vantagens das receitas eletrónicas sob as receitas manuais. As receitas médicas eletrónicas permitem uma dispensa mais rápida e segura, uma vez que os erros de dispensa associados à interpretação da caligrafia do prescritor são eliminados. Também facilitam a emissão do receituário em relação às receitas manuais.

7.1.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

No momento da dispensa de MSRM, o farmacêutico deve obrigatoriamente verificar se a receita médica é válida. No geral, todos os modelos de receita têm de incluir os seguintes elementos: número da receita; local de prescrição; identificação do médico prescritor; identificação do utente (nome e número do SNS do utente); entidade financeira responsável e número de beneficiário e referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos, se aplicável; duração do tratamento; e data da prescrição e validade.^[21]

A validação das receitas materializadas ou manuais depende ainda da inclusão do seguinte: Denominação Comum Internacional (DCI) ou nome da substância ativa; forma farmacêutica; dosagem; apresentação (dimensão da embalagem); Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM); posologia; e número de embalagens. A identificação do medicamento também pode ser efetuada por marca comercial, mas só se não houver genéricos dessa substância ativa ou se aplicar uma das seguintes exceções: “a) Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, de acordo com informação prestada pelo INFARMED” – só se aplica atualmente à levotiroxina sódica, ciclosporina e tacrolímus;^[24] “b) Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial; c) Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias.”^[21]

Nas receitas manuais deve ainda verificar-se os dados do prescritor, a aposição da vinheta, a identificação da exceção de utilização de prescrição manual e a assinatura do prescritor, a qual é obrigatória. Para além disso, estas receitas não podem conter rasuras, caligrafias diferentes, nem podem ser prescritas com canetas de diferente cor ou a lápis, podendo assim não virem a ser comparticipadas. Nestas situações, as receitas devem estar devidamente rubricadas pelo médico prescritor.^[21]

Se nas receitas manuais não estiver discriminada as dimensões da embalagem nem a dosagem, o farmacêutico deve dispensar a embalagem de menor dimensão e a de menor dosagem, respetivamente.^[21]

Na presença de uma receita médica desmaterializada, para além dos elementos referidos anteriormente, é necessário que esta apresente o código de acesso e o código de direito de opção.^[21]

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

Se durante a autenticação da receita for encontrada alguma incongruência, seja no preenchimento da mesma ou na prescrição de algum medicamento, o farmacêutico deve contactar o médico, uma vez que não pode alterar ou substituir a prescrição.

Após confirmar que a receita se encontra dentro do prazo de validade e que não possui nenhum erro de preenchimento ou de prescrição, o farmacêutico pode proceder à dispensa dos medicamentos. Inicialmente deve-se informar o utente dos medicamentos disponíveis na farmácia com a mesma substância ativa, forma farmacêutica, apresentação e dosagem do medicamento que consta na prescrição médica, quais são comparticipados pelo SNS e qual o medicamento disponível com o preço mais baixo no mercado, concedendo ao utente o direito de opção. É obrigatório que as farmácias tenham em stock, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo.^[7,21] Em determinadas situações, o utente não pode exercer o seu direito de opção, nomeadamente, quando o medicamento prescrito não possui medicamento genérico no mercado ou quando a prescrição médica apresenta a exceção a) ou b) do n.º 3 do artigo 6º. Contudo, no caso de a prescrição médica apresentar a exceção c), o utente pode exercer o seu direito de opção se solicitar um medicamento com preço inferior ao do medicamento prescrito.^[21]

Idealmente, em cada mês, o utente só deve adquirir no máximo duas embalagens do mesmo medicamento ou quatro embalagens se se tratar de dose unitária. Se for dispensado uma quantidade superior é necessário que a farmácia justifique a dispensa com as exceções legais: a quantidade de embalagens necessária para cumprir a posologia é superior a duas embalagens por mês; extravio, perda ou roubo de medicamentos; dificuldade de deslocação à farmácia; e ausência prolongada do país.^[21]

É fundamental no momento da dispensa, informar o utente quanto ao uso correto, seguro e eficaz dos medicamentos dispensados, nomeadamente quanto à sua posologia, modo de administração, efeitos adversos mais comuns, principais precauções e contraindicações.

Posteriormente à dispensa de medicamentos, as receitas materializadas e manuais são colocadas na impressora para que no seu verso seja impresso o registo de faturação, o qual o utente deve assinar para confirmar a dispensa dos medicamentos nele descritos. De seguida, são validadas pelo responsável da dispensa com a sua assinatura, data e carimbo da farmácia. Na FSC, as receitas são organizadas por organismos e arquivadas numa gaveta própria, para mais tarde serem novamente conferidas.

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de dispensar diversos MSRM e de contactar com os vários modelos de receita médica. No início da dispensa dos medicamentos, verificava se a receita se encontrava válida e tentava perceber a quem se destinava a medicação e se esta era a mais adequada à(s) patologia(s) que o utente apresentava. Depois informava o utente dos medicamentos disponíveis na farmácia similares ao medicamento prescrito. Usualmente, os utentes, que se deslocavam à farmácia, já se encontravam a fazer a medicação prescrita sendo que neste caso tinha o cuidado de verificar qual o medicamento ou qual o laboratório do medicamento genérico que o utente tinha optado previamente, uma vez que a grande maioria dos utentes preferia manter o mesmo medicamento. Por último, fornecia toda a informação essencial para o uso correto e seguro dos medicamentos, como a posologia, duração do tratamento, modo de administração, precauções e contra-indicações, condições de conservação, acondicionamento e eliminação dos resíduos, e esclarecia qualquer dúvida que pudesse surgir ao utente.

7.1.2. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial – Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

De acordo com o artigo 117º, do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, estão sujeitos a receita médica especial os medicamentos que satisfaçam uma das seguintes condições: “a) Contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável; b) Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais; c) Contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior.”^[7]

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) são um grupo de medicamentos que atuam ao nível do SNC, podendo provocar alterações de comportamento, do estado de consciência e de humor, bem como forte dependência. Assim, a sua dispensa encontra-se sob um controlo bastante rigoroso e regulamentado. Os medicamentos que contêm substâncias ativas consideradas estupefacientes e psicotrópicos estão discriminados nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, no ponto 1 do artigo 86º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro e na respetiva legislação que procedeu às suas alterações.^[25,26]

A prescrição destes medicamentos, em receita médica manual ou materializada, deve ser efetuada de forma isolada, ou seja, não podem ser prescritos, na mesma receita, outros medicamentos ou produtos de saúde. Na receita desmaterializada, estes medicamentos podem ser prescritos juntamente com outros medicamentos e/ou produtos de saúde.^[21]

A cedência de MEP apenas é efetuada mediante apresentação de receita médica válida e, à semelhança dos MSRM, é realizada através do programa *Sifarma 2000*. No momento da dispensa, o programa solicita o preenchimento obrigatório de uma janela com os dados do utente (nome, morada, código-postal) e caso não seja o próprio utente a aviar o medicamento, o programa também solicita os dados da pessoa adquirente (nome, morada, código-postal, data de nascimento, número do documento de identificação e a respetiva validade). No fim da dispensa, é emitido um talão com os dados inseridos anteriormente, a identificação da farmácia e do dispensador, o número da prescrição, o nome do medicamento e a respetiva quantidade dispensada, o número de conferência de faturas, o número de registo e a data da dispensa. Este talão é devidamente arquivado numa gaveta por ordem de dispensa até ser revisto no fim do mês. Se a receita for manual ou materializada, é ainda necessário anexar ao referido talão uma fotocópia da mesma.^[21]

Mensalmente, até ao dia 8 do mês seguinte, as farmácias devem enviar ao INFARMED, através do *Sifarma 2000*, o registo de saídas de MEP e, se aplicável, a cópia das respetivas receitas manuais e materializadas. Além disso, anualmente (até dia 31 de janeiro do ano seguinte), as farmácias devem enviar o mapa de balanço de entradas e saídas de MEP, onde se incluem as benzodiazepinas.^[27] Todos os documentos relacionados com MEP (talão de dispensa, cópia das receitas manuais ou materializadas, registo de entradas e saídas, e o mapa de balanço destes medicamentos) devem permanecer arquivados na farmácia, sequencialmente, por data de dispensa, durante um período de três anos.

7.2. Regimes de Participação

Segundo a legislação em vigor, a participação de medicamentos pode ser efetuada através de um regime geral ou de um regime especial de participação, destinado a determinadas patologias ou a grupos específicos de doentes.^[21]

No regime geral de participação, o Estado é responsável por financiar uma percentagem do PVP dos medicamentos, de acordo com a sua classificação farmacoterapêutica. O valor participado é fixado com base em quatro escalões. No escalão A, o Estado paga 90% do PVP. No escalão B, o Estado paga 69% do PVP, no escalão C paga 37% e no escalão D a participação é de 15%. Os escalões alteram

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

consoante as indicações terapêuticas do medicamento, a sua utilização, as entidades que o prescrevem e, em determinadas situações, as patologias a que se destinam. Os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos que integram os escalões são fixados pela Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho.^[21,28]

No regime especial de comparticipação, a comparticipação pode ser efetuada em função dos beneficiários e em função das patologias ou grupos especiais de utentes. Para os pensionistas em regime especial, a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% e é acrescida de 15% nos restantes escalões. A comparticipação no preço dos medicamentos utilizados no tratamento de determinadas patologias ou por grupos especiais de utentes necessita de diploma legal, o qual deve ser mencionado na receita pelo prescriptor. As patologias abrangidas por regimes especiais de comparticipação, bem como os respetivos medicamentos e a legislação aplicável estão disponíveis para consulta no site do INFARMED.^[21,29]

Para além dos regimes de comparticipação mencionados anteriormente, existem outros regimes, devidamente legislados, que abrangem determinados medicamentos, dispositivos médicos ou produtos de saúde, nomeadamente medicamentos manipulados (30% do PVP), produtos destinados ao autocontrolo da *Diabetes mellitus* (DM) (85% do PVP das tiras-teste e 100% das agulhas, seringas e lancetas), produtos dietéticos com carácter terapêutico (100% do PVP, desde que sejam prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães ou nos centros de tratamento dos hospitais com protocolo com o referido instituto), câmaras expansoras (80% do PVP da câmara expansora, sem exceder um total de 28€) e dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados e/ou com incontinência/retenção urinária (100% do PVP).^[21]

Os regimes de comparticipação das receitas médicas manuais e materializadas sem códigos de acesso e de direito de opção, são aplicados manualmente no programa *Sifarma 2000*. Neste tipo de receitas, o regime especial de comparticipação é especificado através das letras “R” ou “O”, sendo a letra “R” aplicada aos utentes pensionistas abrangidos pelo regime especial de comparticipação e a letra “O” aplicada aos utentes abrangidos por outro regime especial de comparticipação identificado por menção ao respetivo diploma legal. No *Sifarma 2000*, os regimes encontram-se listados por códigos, por exemplo a comparticipação pelo SNS está identificada com o código 01 e a comparticipação pelo SNS-Pensionistas está identificada com o código 48, ambas indicadas nas receitas pela letra “R”. As comparticipações pelo SNS-Diplomas identificado com o código 45 e pelo SNS-Pensionistas-Diplomas identificado com o

código 49, vêm indicadas na receita pela letra “O”, juntamente com a referência do diploma legal. Nas receitas desmaterializadas o regime de comparticipação é automaticamente assumido no programa.^[21]

Existem ainda subsistemas de saúde como o Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários (SAMS), a Caixa Geral de Depósitos, o programa Sã-Vida EDP (SAVIDA), entre outros, que suportam a comparticipação de determinados medicamentos. A comparticipação pelo SNS é complementada com estas entidades, ou seja, o Estado comparticipa uma parte e o organismo da complementaridade comparticipa outra. Nesta situação, os beneficiários destes subsistemas devem apresentar o cartão de beneficiário, o qual deve estar dentro da validade. É importante referir que o nome no cartão de beneficiário deve corresponder ao nome de utente apresentado na prescrição médica. No ato da dispensa é emitido um talão de faturação onde consta a informação relativa aos medicamentos comparticipados, o qual deve ser rubricado pelo beneficiário.

Os subsistemas de saúde também estão listados por códigos e têm de ser inseridos manualmente no *Sifarma 2000* em todos os tipos de receitas. Nas receitas manuais e materializadas é ainda necessário ficar com uma fotocópia do cartão de beneficiário do respetivo organismo.

Durante o meu período de estágio contactei com diversos regimes de comparticipação, nomeadamente com o regime geral e com os regimes excecionais para pensionistas.

7.3. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Os MNSRM não se inserem em nenhuma das condições supramencionadas para os MSRM, não sendo necessária a apresentação de prescrição médica.^[7]

A dispensa de MNSRM faz parte das tarefas diárias dos farmacêuticos e permite solucionar uma vasta gama de condições de saúde menores. Os MNSRM mais dispensados incluem especialidades farmacêuticas com propriedades antipiréticas, anti-inflamatórias, antieméticas, expetorantes, anestésicas, analgésicas, antivíricas, antibacterianas e antifúngicas tópicas, anti-histamínicas, protetoras da mucosa gástrica, laxantes, entre outras.

Ainda neste grupo incluem-se os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF). Estes medicamentos estão incluídos na

“Terceira lista de medicamentos” e são substâncias cuja dispensa não pode ser efetuada em locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (LVMNSRM) dado que requerem cuidados especiais pelo seu perfil de segurança ou indicações terapêuticas. O INFARMED disponibiliza, na sua página de internet, a lista de DCIs atualizada juntamente com as indicações terapêuticas e outras condições de dispensa exclusiva em farmácia. Atualmente, estão incluídos nesta lista 48 substâncias ativas cuja dispensa está condicionada à intervenção farmacêutica e à aplicação de protocolos de dispensa publicados para cada DCI.^[30,31]

8. Automedicação

A automedicação é definida, de acordo com o Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto, como “a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”. Esta prática, ainda que recorrente, encontra-se limitada a situações clínicas definidas e deve ser realizada segundo especificações estabelecidas para o medicamento em causa. Assim, o despacho suprarreferido possui, em anexo, uma lista de situações passíveis de automedicação.^[32]

Atualmente, fatores como o fácil acesso aos MNSRM e a crescente divulgação de informação e publicidade pelos meios de comunicação têm contribuído para o aumento da prática da automedicação entre os utentes. Deste modo, o farmacêutico constitui um agente fundamental no processo de automedicação, uma vez que é o responsável por avaliar a necessidade de utilização do medicamento solicitado pelo utente, para que este processo seja efetuado de forma segura e racional.

No momento da dispensa, o farmacêutico deve certificar-se de que possui de toda a informação necessária à correta avaliação do problema apresentado pelo utente. Neste sentido, a comunicação entre farmacêutico e utente é crucial. É essencial recolher algumas informações do utente como os sintomas e sua duração, as medidas já tomadas para solucionar o problema, as patologias concomitantes e a medicação habitual. Por meio das respostas dadas pelo utente, o farmacêutico deve avaliar se a situação é passível ou não de automedicação, sem necessidade de encaminhamento ao médico.

No decorrer do meu estágio na FSC deparei-me com inúmeras situações passíveis de automedicação como diarreia, flatulência, obstipação, vômito e enjojo do movimento, pirose, rinorreia, congestão nasal, tosse e rouquidão, verrugas, feridas superficiais, acne ligeiro a moderado, herpes labial, cefaleias, dores musculares ligeiras a moderadas, febre, candidíase vaginal e contraceção de emergência.

Na dispensa dos MNSRM, o farmacêutico deve sempre indicar o seu modo de administração, posologia, respetiva duração do tratamento, possíveis reações adversas e precauções de utilização. Pode ainda aconselhar medidas não farmacológicas que possam coadjuvar o tratamento. O farmacêutico deve ainda ter em conta patologias existentes, estado fisiológico e medicação habitual do utente para evitar mascarar sintomas de outras patologias, interações medicamentosas e contra-indicações.

É de extrema relevância transmitir aos utentes que todos os medicamentos estão associados a riscos, quer os MSRM quer os MNSRM, e que todos os fatores supramencionados devem ser considerados para que a prática de automedicação seja efetuada de forma responsável e eficaz.

9. Aconselhamento e Dispensa de Outros

Produtos de Saúde

Além dos produtos abordados nas secções anteriores, a farmácia dispõe de uma vasta quantidade de produtos de saúde que têm como finalidade a promoção da saúde e do bem-estar dos utentes. O farmacêutico pode também dispensar outros produtos de saúde, tais como produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene; produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais; medicamentos de uso veterinário; dispositivos médicos e produtos dietéticos para alimentação especial.

9.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene

Segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, um produto cosmético é “qualquer substância ou mistura 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”.^[33]

Na FSC, existe uma grande diversidade de produtos cosméticos, nomeadamente, produtos de higiene e hidratação corporal, produtos de proteção solar, produtos capilares, produtos de higiene oral, entre outros. Estes produtos encontram-se expostos na zona de atendimento, acessíveis aos utentes, e estão organizados por marca comercial e gama. As principais marcas disponíveis são a Vichy®, a Avène®, a Bioderma®, a

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

Eucerin[®], a La Roche-Posay[®], a Ducray[®], a ISDIN[®], a CeraVe[®], a A-Derma[®], a D'Aveia[®], a Klorane[®], a Elgydium[®], a Parodontax[®], etc.

Relativamente à pele, existem gamas dedicadas a cuidados antienvhecimento, a pele atópica, a pele seca a muito seca, a pele com tendência acneica, a pele normal a mista, a pele oleosa, a pele sensível e intolerante, a pele predisposta a vermelhidões e a eczemas. Estes produtos abrangem essencialmente produtos de limpeza e hidratação do rosto e do corpo. Os produtos de higiene incluem geles de banho corporal, geles de higiene íntima, desodorizantes e produtos de higiene oral, como pastas dentífricas e colutórios. Quanto aos produtos capilares, existem produtos de higiene que dependem do tipo de cabelo (seco ou oleoso) e existem produtos direcionados a patologias como a psoríase e dermatite seborreica, e a casos recorrentes como a perda de densidade capilar, prurido, queda e caspa.

É fundamental que o farmacêutico identifique o problema e avalie se a situação em causa deva ser referenciada a um médico ou se a situação é passível de ser resolvida com a aplicação de um cosmético. Neste sentido, o farmacêutico deve conhecer os produtos e as respetivas gamas disponíveis na farmácia, para que possa aconselhar o produto mais adequado para o utente, informando-o acerca do modo e duração da aplicação do cosmético.

9.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial

Os produtos dietéticos destinados a fins medicinais específicos são uma “categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos”.^[34]

Estes produtos visam satisfazer as necessidades nutricionais de pessoas que se inserem numa das seguintes categorias: a) Pessoas cujo processo de assimilação ou metabolismo se encontram perturbados; b) Pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por essa situação, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão

controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos; c) Lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde.^[35]

Na FSC, os produtos mais solicitados desta categoria são os alimentos hiperproteicos e hipercalóricos, nomeadamente produtos da gama Fortimel® e Resource®. Os alimentos deste tipo são adequados para utentes com condições de perda de apetite ou dificuldade na deglutição causadas por patologias primárias. Podem ser consumidos como substituto parcial/suplemento da dieta ou podem constituir a única fonte alimentar para as pessoas a que se destinam.^[34]

9.2.1. Produtos Dietéticos Infantis

Os lactentes e as crianças de pouca idade também fazem parte do grupo de pessoas que necessitam de uma alimentação especial, uma vez que carecem de um aporte de nutrientes elevado e adequado às diversas fases do seu crescimento.

Idealmente, o bebé deverá alimentar-se com leite materno o máximo possível, visto que este é o alimento, que do ponto de vista nutricional, apresenta a composição mais completa e adequada às necessidades de todos os recém-nascidos. Porém, nem sempre a amamentação é possível ou suficiente para alimentar o bebé. Neste sentido, existem no mercado vários produtos desenvolvidos para satisfazer as necessidades nutricionais de cada bebé.

Neste grupo, incluem-se:^[36]

- “Fórmulas para lactentes – alimentos destinados a lactentes durante os primeiros meses de vida e que satisfazem os requisitos nutricionais desses lactentes até à introdução de alimentação complementar adequada;
- Fórmulas de transição – alimentos destinados a lactentes quando é introduzida uma alimentação complementar adequada, que constituem o componente líquido principal de um regime alimentar progressivamente diversificado desses lactentes;
- Alimentos transformados à base de cereais – alimentos destinados a satisfazer as necessidades particulares de lactentes saudáveis aquando do seu desmame e de crianças pequenas saudáveis como suplemento do seu regime alimentar e/ou para a sua adaptação progressiva a alimentos correntes (...);
- Alimentos para bebés – alimentos destinados a satisfazer as necessidades particulares de lactentes saudáveis aquando do seu desmame e de crianças

pequenas saudáveis como suplemento do seu regime alimentar e/ou para a sua adaptação progressiva a alimentos correntes, (...)”

Dentro deste grupo existem ainda produtos adaptados a diferentes condições como prematuridade, problemas gastrointestinais (cólicas, diarreia, obstipação, regurgitação, gases, etc), intolerâncias e alergias alimentares.

Na dispensa destes produtos, o farmacêutico deve aconselhar quanto ao modo de preparação, conservação e utilização e referir a importância da esterilização de biberões e chupetas. Na FSC, os produtos mais solicitados desta categoria são NAN®.

9.3. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais (Nutracêuticos)

Os produtos fitoterapêuticos ou medicamentos à base de plantas são todos os medicamentos que tenham “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”.^[7] Estes produtos são em geral classificados como MNSRM e costumam ser solicitados pelos utentes para certas condições. Na FSC, os produtos mais comumente dispensados são especialidades à base de Valeriana e Passiflora (Valdispert®, Arkosono® e ZzzQuil Natura™) para insónias e/ou ansiedade e especialidades à base de arando vermelho e uva ursina (Cistisil®) para infeções urinárias.

Os nutracêuticos ou suplementos alimentares são “géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”.^[37] Os suplementos devem ser produtos que contribuem para a manutenção, apoio e otimização da homeostasia, e nunca devem ter o objetivo de curar, restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas normais. Na FSC, os produtos mais requisitados pelos utentes eram direcionados para a diminuição do cansaço e da fadiga, aumento da concentração e da memória e melhoria dos problemas musculares e dores nas articulações. Exemplos destes são Centrum®, Viterra®, Cerebrum®, Cartisil® e Moviartrorse®.

Neste sentido, o farmacêutico desempenha um papel determinante no aconselhamento e dispensa destes produtos. É importante informar o utente que apesar de a composição dos produtos fitoterapêuticos ser de origem natural, estes não são totalmente isentos de contraindicações e de interações com outros fármacos. Quanto aos suplementos alimentares é também relevante advertir que estes não substituem uma alimentação variada, saudável e equilibrada.

9.4. Medicamentos de Uso Veterinário

Um medicamento veterinário define-se como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. Os medicamentos de uso veterinário (MUV) encontram-se regulados pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), à qual devem ser reportadas todas as reações adversas e problemas relacionados com os mesmos.^[38]

Na FSC, os produtos mais solicitados são antiparasitários internos (Drontal®) e externos (Advantix®, Scalibor® e Frontline®), contraceptivos orais para cães e gatos (Piludog® e Megecat®) e antibióticos para o tratamento de infeções tópicas (Terramicina®).

A dispensa destes medicamentos deve ser acompanhada de informação acerca da sua utilização, de modo a promover o seu uso correto. Portanto, o farmacêutico deve fornecer informações sobre a posologia (esta depende da idade e do peso corporal do animal), precauções de utilização, assim como possíveis efeitos indesejáveis. Deve ainda apelar à vacinação e referenciar a ida a um médico-veterinário.

9.5. Dispositivos Médicos

Os dispositivos médicos são definidos no Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, 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,

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) Controlo da conceção”.^[39] Os dispositivos médicos integram mais um grupo de produtos que, juntamente com os medicamentos e cosméticos, são regulados pelo INFARMED. Estes devem apresentar a marcação CE, de forma a comprovarem a sua conformidade com os requisitos legais.^[40]

Os dispositivos médicos estão classificados segundo o risco inerente à sua utilização e aos potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico, sendo por isso, a classificação atribuída pelo fabricante. Assim, os dispositivos médicos encontram-se divididos em quatro classes de risco: Classe I (dispositivos médicos de baixo risco); Classe IIa e IIb (dispositivos médicos de médio risco); e Classe III (dispositivos médicos de alto risco). Esta classificação depende dos seguintes critérios: tempo de contacto com o corpo humano, invasibilidade no organismo, anatomia afetada pela utilização e potenciais riscos que advêm da conceção técnica e do fabrico. No site do INFARMED está disponível para consulta a lista dos dispositivos médicos correspondentes a cada classe.^[39,41]

A FSC apresenta uma diversidade de produtos das diferentes classes. Dispõe dos seguintes dispositivos médicos: sacos de ostomia, meias de compressão, sacos coletores de urina, canadianas, seringas sem agulha, ... (Classe I); compressas de gaze hidrófila esterilizadas/não esterilizadas, termómetros, agulhas, lancetas, ... (Classe IIa); soluções de conforto para portadores de lentes de contacto, preservativos masculinos, canetas de insulina, ... (Classe IIb); e pensos impregnados com medicamentos (Classe III).

Existe ainda na FSC dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* como é o caso dos testes de gravidez, equipamento para medição de glicémia e frascos para colheita de amostras.

Aquando da dispensa destes produtos, o farmacêutico deve fornecer um conjunto de informações que contribuam para que o utente utilize o dispositivo médico de forma correta e faça o máximo proveito das suas funções.

10. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia São Cosme

Para além das atividades inerentes à prática farmacêutica, na farmácia comunitária são prestados outros cuidados de saúde, cujos utentes podem usufruir, contribuindo positivamente para a promoção de saúde.

Neste sentido, a FSC disponibiliza vários serviços farmacêuticos aos utentes, como a medição de glicémia capilar, PA, colesterol total, triglicéridos e parâmetros antropométricos. Na zona de atendimento, existe uma máquina de medição automática da PA, peso e altura. No entanto, caso haja falha do sistema ou o utente o solicite, estas medições podem ser feitas pelos colaboradores da farmácia no GAP. Os restantes serviços são prestados no GAP, o qual se encontra devidamente preparado para a realização dos mesmos.

10.1. Determinação da Glicémia Capilar

A determinação da glicémia capilar é um serviço farmacêutico muito solicitado na farmácia, quer por utentes portadores de DM, como medida de controlo, quer por outros utentes da farmácia, como medida de prevenção. Na FSC, a determinação da glicémia é realizada através de punção capilar, com auxílio de um aparelho específico. Os valores determinados neste teste variam em função da hora a que foi efetuada a última refeição, pelo que é necessário recolher essa informação do utente.

Antes de iniciar o teste, o farmacêutico deve desinfetar o dedo onde será feita a punção e estimular a vasodilatação do mesmo, de modo a facilitar a colheita de sangue. A punção é realizada com recurso a uma lanceta descartável, na parte lateral do dedo. Seguidamente, o sangue é colocado em contacto com uma tira de teste introduzida, previamente, no aparelho de medição de glicémia. O resultado é obtido em poucos segundos, o qual deve ser interpretado de acordo com os valores de referência na **Tabela 2**.^[42]

Tabela 2 – Valores de referência para a glicémia (em mg/dl).

	Jejum	Ocasional
Normal	<110	<140
Tolerancia diminuída	≥110 e <126	≥140 e <200
Diabetes Mellitus (DM)	≥126	≥200

Para utentes sem diagnóstico anterior de DM, valores de glicémia acima do normal requerem especial atenção por parte do farmacêutico. Nesta situação, o farmacêutico deve confirmar com o utente se se encontra em jejum ou se a última refeição foi realizada há menos de duas horas, uma vez que os níveis de glicémia dependem deste fator. O diagnóstico de DM não é efetuado com base em apenas um valor discordante. Assim, o farmacêutico deve recomendar ao utente a monitorização regular dos níveis de glicémia e a adoção de um estilo de vida saudável, como a prática de exercício físico e de uma

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

alimentação equilibrada. Caso os valores se mantenham sistematicamente altos, o farmacêutico deve encaminhar o utente para o médico.

Porém, se os utentes com diagnóstico prévio de DM e com terapêutica farmacológica instituída apresentarem valores superiores ao normal, o farmacêutico deve advertir não só para a importância do cumprimento do esquema terapêutico como também para a importância da adoção de um estilo de vida saudável. Caso o utente siga as medidas farmacológicas e não farmacológicas propostas, o farmacêutico deve aconselhar o utente a consultar o médico, de modo que a terapêutica seja reavaliada e ajustada.

No final de cada determinação de glicémia capilar, os resíduos biológicos e o material cortante ou perfurante devem ser devidamente descartados para os contentores adequados.

Ao longo do meu estágio executei várias determinações de glicémia capilar, de acordo com o procedimento descrito anteriormente. Após a saída do resultado, forneci ao utente informações relativamente aos valores determinados e ao seu significado, aconselhando algumas medidas a tomar.

10.2. Determinação do Colesterol Total e Triglicéridos

As dislipidemias representam importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, uma vez que a gordura acumulada nas paredes das artérias pode levar ao seu espessamento e rigidez comprometendo o fluxo sanguíneo que chega aos órgãos, nomeadamente, ao coração e ao cérebro. Assim, a monitorização regular dos níveis de colesterol e de triglicéridos no sangue é uma prática essencial na prevenção e controlo destas patologias.^[43]

Na FSC, as determinações do colesterol total e do perfil lipídico são efetuadas de forma semelhante à determinação da glicémia capilar, contudo na determinação do perfil lipídico a amostra de sangue é recolhida para um capilar e depositada posteriormente na tira de teste previamente inserida no aparelho de medição. Idealmente, o utente deve estar em jejum aquando da realização das determinações. Atualmente, os valores de referência desejáveis para o colesterol total e para os triglicéridos são <190 mg/dl e <150 mg/dl, respetivamente. Os resíduos biológicos e o material utilizado são descartados como descrito anteriormente.^[43]

Quando os valores obtidos são superiores ao normal, o farmacêutico deve promover primariamente intervenções no estilo de vida. No entanto, se o utente apresentar valores muito acima dos valores de referência, o farmacêutico deve encaminhar o utente para o médico, a fim de realizar exames laboratoriais mais precisos e, se necessário, prescrever medicação para a dislipidemia.

Durante o meu estágio na FSC tive a oportunidade de realizar várias determinações dos níveis de colesterol total e triglicéridos, aconselhando sempre que necessário medidas não farmacológicas aos utentes. Também tive a oportunidade de elaborar dois procedimentos para a determinação do colesterol total e do perfil lipídico (Anexo III e IV).

10.3. Determinação de Peso Corporal, Altura, IMC e Pressão Arterial

Na FSC, a medição de parâmetros como o peso, a altura e o IMC, é realizada numa máquina de medição automática que se encontra na entrada da farmácia. Esta máquina permite ainda a medição da percentagem de massa gorda, exceto em pessoas que tenham *pacemaker* ou mulheres grávidas.

Nas últimas décadas, o nosso estilo de vida modificou-se radicalmente. A atividade física deixou de fazer parte do nosso dia-a-dia e atualmente, embora haja acesso a alimentos saudáveis, há também uma variedade e facilidade em adquirir alimentos *fast food* ou pré-cozinhados com baixo valor nutricional e alto teor em calorias. Deste modo, estas mudanças contribuíram para elevados problemas de saúde, como o excesso de peso, dislipidemias e conseqüentemente doenças cardiovasculares e também problemas relacionados com o excesso de açúcar e o aumento de casos de diabetes. Apesar de o IMC por si só não ser suficiente para o diagnóstico de obesidade, é um indicador razoável do risco que o excesso de peso acarreta para estes problemas de saúde. Este parâmetro é uma medida derivada de um cálculo entre o peso e a altura de um indivíduo e é indicador dos valores de peso ideal. Após a determinação do peso, altura e IMC, o farmacêutico deve sempre enfatizar a importância da prática de exercício físico e de uma alimentação saudável e equilibrada.

A hipertensão arterial (HTA) é um problema de saúde muito prevalente e que apresenta um alto risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e renais. Deste modo, a monitorização dos valores de PA é fundamental para os indivíduos que possuem esta condição.

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

Na FSC, a medição da PA é efetuada na máquina de medição automática, no entanto, caso haja falha do sistema ou o utente o solicite, a medição deste parâmetro pode ser realizada com recurso a um esfigmomanómetro digital no GAP. Ambos os aparelhos determinam o valor da pressão arterial sistólica (PAS), da pressão arterial diastólica (PAD) e as pulsações. O utente é sempre aconselhado a sentar-se e repousar pelo menos durante cinco minutos antes de efetuar esta medição. Enquanto o utente repousa, o farmacêutico deve questioná-lo se fumou ou ingeriu café na meia hora anterior à medição, uma vez que estes fatores podem induzir alterações nos valores obtidos na medição. De seguida, o farmacêutico deve explicar ao utente que durante a medição deve permanecer em silêncio. Os valores de referência da PAS e da PAD encontram-se sintetizados na **Tabela 3**.^[44]

Tabela 3 – Valores de referência para PA em adultos (em mmHg).

Classificação	PAS	PAD
Ideal	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal-Alta	130-139	85-89
HTA	Grau I	140-159
	Grau II	160-179
	Grau III	≥180
	Sistólica Isolada	≥140
		<90

Por fim, o farmacêutico transmite os resultados obtidos ao utente, os quais devem ser acompanhados, sempre que necessário, de incentivos à adoção de uma dieta equilibrada (com redução do consumo de gorduras saturadas e de sal), à prática regular de exercício físico, ao controlo e manutenção do peso normal, à restrição do consumo excessivo de álcool e à cessação tabágica.^[45] Se o utente em questão possui HTA diagnosticada, com terapêutica instituída, e a sua PA não se encontra controlada, cabe ao farmacêutico averiguar se o utente cumpre o esquema terapêutico, de forma a detetar possíveis falhas na adesão à terapêutica. Por outro lado, se o utente adere à terapêutica e, ainda assim, os valores de PA não correspondem aos valores normais, o farmacêutico deve aconselhar o utente a marcar uma consulta médica para reavaliação da terapêutica.

Ao longo do meu estágio auxiliiei por diversas vezes na medição destes parâmetros (peso, altura, IMC e PA) e forneci informações e conselhos acerca dos respetivos resultados.

10.4. Administração de Injetáveis

A administração de medicamentos injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) é outro serviço farmacêutico disponível na FSC. Este serviço é prestado por toda a equipa da farmácia, a qual possui formação adequada e creditada pela OF.

No meu período de estágio não tive a oportunidade de assistir à execução deste serviço.

10.5. Realização de testes rápidos de antigénio

A realização de testes rápidos de antigénio (TRAg) de uso profissional é outro serviço farmacêutico disponível atualmente na FSC. Os TRAg de uso profissional, desenvolvidos para o diagnóstico do SARS-CoV-2, visam detetar proteínas específicas do vírus produzidas no trato respiratório. Estes testes são realizados através da colheita de amostras de exsudado da nasofaringe com o auxílio de uma zaragatoa e devem ser utilizados nos primeiros cinco dias (inclusive) da doença, de forma a diminuir a probabilidade de obtenção de resultados falsos negativos. Este serviço é também efetuado por toda a equipa da FSC, a qual possui formação adequada para tal.

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de assistir à realização destes testes, de registar em impresso próprio os dados do utente e o respetivo resultado, e posteriormente registá-los no *Sifarma 2000*.

11. Preparação de Medicamentos

11.1. Medicamentos Manipulados

Atualmente, a preparação de medicamentos manipulados em farmácia comunitária é uma prática cada vez menos frequente. No entanto, ainda se prescrevem e preparam medicamentos manipulados para situações especiais, nomeadamente quando não existe no mercado uma especialidade farmacêutica industrial com igual substância ativa, na forma farmacêutica pretendida ou quando é necessário ajustar dosagens ou formas farmacêuticas a populações específicas.

Relativamente à prescrição destes medicamentos, o prescriptor deve identificar na receita, de forma evidente, o medicamento como “manipulado”. Na prescrição pode ainda

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

constar a técnica de preparação descrita pelo médico ou a expressão F.S.A (faça segundo a arte).

A preparação de medicamentos manipulados deve respeitar as normas de boas práticas estabelecidas pela Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho no que concerne ao pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, manipulação, controlo de qualidade e rotulagem.^[46]

Os medicamentos manipulados só podem ser preparados pelo farmacêutico diretor técnico ou sob a sua supervisão. A preparação de medicamentos manipulados pode ser delegada a um farmacêutico-adjunto, constando por escrito essa delegação.^[46]

A FSC dispõe de um laboratório adequado e devidamente equipado com o equipamento mínimo obrigatório à preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo de medicamentos manipulados, cumprindo o disposto na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro.^[47]

A qualidade dos medicamentos manipulados depende diretamente da qualidade das matérias-primas empregues na sua preparação, pelo que cada uma faz-se acompanhar de um boletim de análise que comprova que a mesma cumpre com os requisitos da respetiva farmacopeia onde se encontra descrita. A aquisição das matérias-primas deve ser efetuada a fornecedores devidamente autorizados pelo INFARMED e no momento da sua receção na farmácia, o farmacêutico deve avaliar o boletim de análise que as acompanha e verificar se as mesmas se encontram de acordo com as exigências anteriormente referidas.^[46]

Antes de se proceder à preparação destes medicamentos, o farmacêutico deve assegurar-se da segurança do medicamento (dosagens das substâncias ativas e interações que afetem a ação do medicamento ou a segurança do utente) e verificar se dispõe de todas as matérias-primas e equipamentos, assim como de toda a bibliografia necessária à sua preparação.^[46]

Após a preparação do manipulado, deve preencher-se a ficha de preparação do mesmo. Nesta ficha são registados o nome do manipulado, a data de preparação, número do lote, matérias-primas e respetivos lotes e quantidades utilizadas, modo de preparação, descrição do material de acondicionamento, verificações efetuadas e dados do utente e prescriptor. Por fim, procede-se à rotulagem do manipulado, onde deve constar a identificação da farmácia e diretor técnico, identificação do utente e prescriptor, número de lote atribuído, fórmula do medicamento manipulado, prazo de utilização, posologia,

via de administração, condições de conservação, instruções especiais e PVP. No final do processo, deve efetuar-se o registo do movimento das matérias-primas utilizadas em documento próprio e respetivas quebras no *Sifarma 2000*.^[46]

Toda a documentação da preparação dos medicamentos manipulados, bem como os boletins de análise das matérias-primas devem ser arquivados na farmácia por um período de três anos.^[46]

Por último, cabe ainda ao farmacêutico responsável pela preparação do medicamento manipulado calcular o seu PVP. O cálculo do PVP dos medicamentos manipulados obedece aos critérios estabelecidos na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, sendo realizado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. O valor dos honorários é atualizado anualmente e divulgado pelo Instituto Nacional de Estatística.^[48]

Os medicamentos manipulados comparticipados constam no Anexo do Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro e sua dispensa é comparticipada em 30% do respetivo PVP. A sua receita deve apresentar a(s) substância(s) ativa(s), respetiva(s) dosagem(ns), excipiente(s) e forma farmacêutica.^[49]

Durante o meu período de estágio na FSC tive a oportunidade de preparar, sob supervisão, dois medicamentos manipulados, nomeadamente uma pomada propriamente dita de ácido salicílico a 2% com Dermovate® pomada e vaselina, e uma solução alcoólica de ácido bórico à saturação (fichas de preparação nos Anexos V e VII). Para efetuar a preparação dos manipulados segui a técnica de manipulação estipulada pela FSC. A FSC tem um dossiê com as técnicas de manipulação adequadas a cada manipulado, as quais estão de acordo com o FGP. Após a preparação, realizei os ensaios de controlo de qualidade exigidos, o acondicionamento segundo as condições de conservação ideais e a respetiva rotulagem com todas as informações (rótulos e folhetos informativos nos Anexos VI e VIII).

11.2. Preparações Extemporâneas

As preparações extemporâneas também são realizadas no laboratório da farmácia. Estas preparações podem apresentar-se sob a forma de grânulos ou pós liofilizados que após a adição de água purificada originam soluções ou suspensões. São reconstituídas apenas no ato da dispensa devido ao baixo nível de estabilidade que apresentam após a reconstituição.

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

No momento da dispensa destas preparações, é importante ceder algumas informações ao utente. É importante salientar que estas preparações, após a sua reconstituição, apresentam um prazo de validade curto e, se for o caso, devem ser conservadas em ambiente refrigerado, e antes da sua utilização devem ser agitadas.

Durante o meu período de estágio realizei algumas destas preparações, sendo as mais comuns os pós para suspensão oral, nomeadamente antibióticos para uso pediátrico como o Clamoxyl®.

12. Contabilidade – Processamento de Receituário

O processamento do receituário é um procedimento que é realizado periodicamente de forma a garantir que a farmácia recebe a comparticipação dos medicamentos. No momento da dispensa, as receitas médicas manuais e materializadas são verificadas, validadas e arquivadas numa gaveta de acordo com o organismo responsável pela comparticipação, tal como referido anteriormente. No fim do mês, o farmacêutico responsável, repete o procedimento de validação em todas as receitas médicas manuais e materializadas, minimizando a ocorrência de erros que possam colocar em causa o reembolso das comparticipações.

Este procedimento é realizado através do programa *Sifarma 2000*. As receitas são dispostas por organismo, em lotes de trinta receitas, sendo organizadas por ordem numérica do número atribuído pelo *Sifarma 2000*, aquando da impressão do documento de faturação no momento da dispensa. No fim do mês, são impressos, carimbados e assinados os verbetes de identificação de cada lote, os quais devem ser devidamente anexados às respetivas receitas. Este documento corresponde a um resumo de todas as receitas que constituem o lote, com informação relativa ao número de embalagens que constam em cada receita, o montante total em PVP, o encargo ao utente e o valor participado pela entidade responsável. Por fim, é também emitida, por cada organismo, uma relação-resumo de lotes que constitui um resumo de todos os verbetes de lote emitidos para uma determinada entidade e a respetiva fatura mensal que contém o valor da comparticipação da entidade responsável.

No final do processamento do receituário, todos os documentos referidos anteriormente (receitas, verbetes de identificação de lotes, relação-resumo de lotes e respetivas faturas) são enviados para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) na Maia, quando a entidade responsável é o SNS, ou para a ANF, quando as receitas pertencem a outros organismos.

Posteriormente a ANF remete todo o receituário para a respetiva entidade. No caso das receitas médicas desmaterializadas, estas são enviadas automaticamente para CCF de acordo com o lote eletrónico atribuído. Neste caso, não existe número máximo de receitas por lote.

Após o envio, se forem detetadas incongruências nas receitas, as mesmas são reenviadas para a farmácia para se proceder à sua correção. A farmácia dispõe de sessenta dias para corrigir os erros e proceder ao seu reenvio. Se não for possível, o valor participado é perdido pela farmácia.^[50]

Durante o período de estágio, tive a oportunidade de acompanhar todo o processo de conferência de receitas e os procedimentos a efetuar no envio mensal do receituário.

13. Considerações Finais

O meu estágio curricular em farmácia comunitária surge como um complemento essencial à minha formação enquanto futura farmacêutica. Além de me ter permitido colocar em prática toda a teoria adquirida ao longo do curso, também me possibilitou ganhar novas competências técnicas, científicas e sociais. Este período foi um grande desafio pois tive a oportunidade de contactar diretamente com a realidade da profissão e com o enquadramento das farmácias na sociedade.

Com este estágio, percebi que o papel do farmacêutico comunitário vai muito além de apenas dispensar medicamentos. Este quando desempenhado com ética, profissionalismo e dedicação, pode de facto fazer a diferença na realidade do SNS. O principal objetivo da atividade farmacêutica é prestar apoio à população quanto ao uso seguro e racional do medicamento. Contudo, a sua posição privilegiada junto da comunidade permite promover a saúde como um todo.

Por fim, considero que o estágio na FSC foi bastante desafiante e enriquecedor. Resta-me agradecer a toda a equipa da FSC por me terem recebido e auxiliado em todos os momentos e por toda a aprendizagem que me proporcionaram.

14. Referências Bibliográficas

1. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). 3ª edição. Conselho Nacional da Qualidade. Ordem dos Farmacêuticos. 2009.
2. Portaria n.º 277/2012 de 12 de setembro. Diário da República N.º 177– Série I. Ministério da Saúde. Lisboa.
3. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
4. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Diário da República N.º 148– Série I. Ministério da Saúde. Lisboa.
5. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Diário da República N.º 145- Série II. Ministério da Saúde. Lisboa.
6. Lei n.º 16/2013, de 8 de fevereiro. Diário da República N.º 28 - Série I. Ministério da Saúde. Lisboa.
7. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
8. Saiba mais sobre psicotrópicos e estupefacientes. INFARMED. Abril de 2010. Available at: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estup eficientes.pdf. Accessed May 11, 2022.
9. ATC – structure and principles. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available at: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/. Accessed May 16, 2022.
10. Classificação ATC | Mapa Terapêutico. Available at: <https://mapaterapeutico.pt/content/classificacao-atc>. Accessed May 15, 2022.
11. Despacho n.º 4742/2014, de 2 de abril. Diário da República N.º 65 - Série II. Ministério da Saúde. Lisboa.
12. Circular Informativa N.º 19/CD/100.20.200. Projeto Via Verde do Medicamento. INFARMED. Fevereiro de 2015.
13. Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho. Diário da República N.º 125 - Série I. Ministério da Saúde. Lisboa.
14. Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Diário da República N.º 105 - Série I. Ministério da Saúde. Lisboa.
15. Código Deontológico dos Farmacêuticos, Ordem dos Farmacêuticos, 2021.
16. Farmacovigilância - Perguntas Frequentes. INFARMED. Available at: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia. Accessed June 7,

- 2022.
17. Farmacovigilância - INFARMED. Available at: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>. Accessed June 7, 2022.
 18. VALORMED - Quem Somos. Available at: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>. Accessed July 19, 2022.
 19. VALORMED - Processo. Available at: <https://www.valormed.pt/paginas/8/processo>. Accessed July 19, 2022.
 20. VALORMED - Cidadão e Comunidade. Available at: <https://www.valormed.pt/paginas/12/cidadao-e-comunidade>. Accessed July 19, 2022.
 21. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. INFARMED. Available at: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispenza/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790. Accessed July 5, 2022.
 22. Despacho n.º 2935-B/2016, de 25 de fevereiro. Diário da República N.º 39 - Série II. Ministério da Saúde. Lisboa.
 23. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Diário da República N.º 144 - Série I. Ministério da Saúde. Lisboa.
 24. Deliberação n.º 70/CD/2012. Ministério da Saúde e INFARMED, 2012.
 25. Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro. Diário da República n.º 18 - Série I-A. Ministério da Justiça. Lisboa.
 26. Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. Diário da República N.º 236 - Série I-B. Ministério da Saúde. Lisboa.
 27. Circular Informativa N.º 166/CD/100.20.200. Registos de Psicotrópicos e Estupefacientes. INFARMED. Setembro de 2015.
 28. Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho. Diário da República N.º 125 - Série I. Ministério da Saúde. Lisboa.
 29. Regimes excecionais de comparticipação - INFARMED. Available at: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao>. Accessed July 27, 2022.
 30. Deliberação n.º 24/CD/2014. Ministério da Saúde e INFARMED, 2014.
 31. Deliberação n.º 25/CD/2015. Ministério da Saúde e INFARMED, 2015.
 32. Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto. Diário da República N.º 154 - Série II. Ministério da Saúde. Lisboa.
 33. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Diário da República N.º 185 - Série I. Ministério da Saúde. Lisboa.

34. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro. Diário da República N.º 219 - Série I. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Lisboa.
35. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Diário da República N.º 118 - Série I. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Lisboa.
36. Regulamento (UE) n.º 609/2013 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 12 de junho de 2013, relativo aos alimentos para lactentes e crianças pequenas, aos alimentos destinados a fins medicinais específicos e aos substitutos integrais da dieta para controlo.
37. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Diário da República N.º 147 - Série I-A. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Lisboa.
38. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro. Diário da República N.º 209 - Série I. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Lisboa.
39. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
40. Dispositivos médicos - INFARMED. Available at: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/dm>. Accessed July 21, 2022.
41. Dispositivos médicos na farmácia - INFARMED. Available at: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia. Accessed July 21, 2022.
42. Norma n.º 002/2011, de 14 de janeiro. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Direção Geral da Saúde.
43. Norma n.º 019/2011, de 28 de setembro atualizada a 11 de Maio de 2017. Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. Direção Geral da Saúde.
44. Norma n.º 020/2011, de 28 de setembro atualizada a 19 de março de 2013. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Direção Geral da Saúde.
45. Norma n.º 026/2011, de 29 de setembro atualizada a 19 de março de 2013. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Direção Deral da Saúde.
46. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República n.º 129 - Série I-B. Ministério da Saúde. Lisboa.
47. Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de setembro. Diário da República N.º 303- Série II. Ministério da Saúde. Lisboa.
48. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Diário da República N.º 153 - Série I-B. Ministério da Economia e da Saúde. Lisboa.
49. Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro. Diário da República N.º 242 - Série II. Ministério da Saúde. Lisboa.

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

50. Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho. Diário da República N.º 144 - Série I. Ministério da Saúde. Lisboa.

Anexos

Anexo I – Bolsas de nutrição parentérica disponíveis para prescrição no CHUCB.

Nome comercial	Composição	Via de administração	Aporte calórico (Kcal)	Volume
Nutriflex Omega peri	4,6 g/L de aminoácidos + 64 g/L de glucose + 40 g/L de lípidos + eletrólitos	Emulsão para perfusão por veia central ou periférica	955 Kcal	1250 ml
Smofkabiven® Central	8 g/L de aminoácidos + 127 g/L de glucose + 38 g/L de lípidos + eletrólitos	Emulsão para perfusão por veia central	1600 Kcal	1477 ml
Olimel N12E	12 g/L de aminoácidos + 73,3 g/L de glucose + 35 g/L de lípidos + eletrólitos	Emulsão para perfusão por veia central	950 Kcal/1420 Kcal	1000 ml/1500 ml

Anexo II – Protocolos de medicamentos antineoplásicos preparados nos Serviços Farmacêuticos do CHUCB, no decorrer do meu estágio, no setor de Farmacotecnia.

Serviço	Diagnóstico	Protocolo	Periodicidade	Pré-medicação	Fármacos
Pneumologia	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Pembrolizumab	21 dias	-	Pembrolizumab IV 200mg
		Pemetrexedo/Carboplatina	21 dias	Ondasetrom 8 mg IV Dexametasona 10 mg IV	Pemetrexedo IV 790 mg Carboplatina IV 425,67 mg
Urologia	Neoplasia Maligna da Bexiga	Mitomicina	7 dias	-	Mitomicina 40 mg Intravesical
Hematologia	Síndrome mielodisplásico	Azacitidina	-	Ondasetrom 8 mg IV	Azacitidina SC 100 mg
	Mieloma múltiplo	VRD	-	Dexametasona 20 mg oral	Bortezomib SC 2 mg Lenalidomida oral 25 mg
		CYBORD	28 dias	Dexametasona 40 mg IV	Bortezomib SC 2,3 mg Ciclofosfamida oral 500 mg
Quimioterapia	Neoplasia da mama	Trastuzumab SC	21 dias	-	Trastuzumab SC 600 mg
	Neoplasia colo-rectal	FOLFOX 6	14 dias	Lorazepam 1mg SL Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondasetrom 8 mg IV	Oxaliplatina IV 109,5 mg Levofolinato dissódico IV 200 mg/m ² Fluorouracilo IV 515,2 mg Fluorouracilo IV 3091,2 mg
	Neoplasia da próstata metastizada	Docetaxel - monoterapia	21 dias	Dexametasona 8 mg IV Ondasetrom 8 mg IV	Docetaxel IV 115,5 mg

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*

Reumatologia	Artrite Reumatóide	Metotrexato – Artrite Reumatóide	7 dias	-	Metotrexato SC 15 mg
	Artrite Psoriática	Metotrexato – Artrite Reumatóide	-	-	Metotrexato SC 17,5 mg

Legenda: IV – intravenosa; SC – subcutânea; SL – sublingual.

Anexo III – Procedimento para a determinação do colesterol total.

SISTEMA DE MONITORIZAÇÃO DE COLESTEROL

Inserir tira de teste

1—Inserir a tira de teste no dispositivo com a extremidade da barra de contacto virada para cima. Isso ligará o dispositivo e exibirá todos os segmentos do dispositivo.



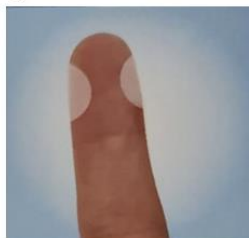
2—A tira de teste a piscar no monitor indica que a tira de teste está inserida corretamente no dispositivo. A gota de sangue a piscar no monitor indica que o medidor está pronto para aplicação da amostra de sangue.



Colheita da amostra

A—Preparação do local de punção

Antes da testagem, limpar o local de punção com álcool ou lavar as mãos com água e sabão.

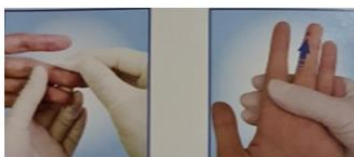


B—Puncionar o dedo

Para minimização da dor, puncionar lateralmente o dedo. Pressionar firmemente o dispositivo de punção ou lanceta contra o dedo para perfurar.



C—Limpar a primeira gota de sangue com algodão. Espremer gentilmente o dedo para obter a segunda gota de sangue.



Aplicação da amostra

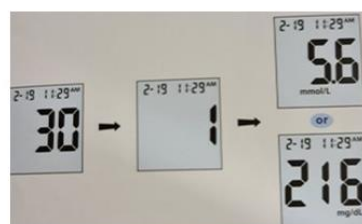
Tocar com a ponta da tira de teste a gota de sangue, e o aparelho começará a contagem regressiva.



Nota: uma vez obtida a quantidade suficiente de amostra, o dispositivo emitirá um sinal sonoro.

Leitura dos resultados

Após a contagem regressiva até 1 do aparelho, os resultados da medição serão exibidos.



Anexo IV – Procedimento para a determinação do perfil lipídico.

SISTEMA DE MONITORIZAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO

Preparação do dispositivo de teste

A—Inserir o code chip

Inserir o code chip na ranhura correspondente até ouvir um clique.

Nota: mudar o code chip cada vez que uma nova caixa de tiras de teste é usada.



Confirmar que o código do chip corresponde ao número na bolsa das tiras de teste.



B—Tirar uma tira de teste da bolsa



C—Inserir a tira de teste

Inserir a tira de teste após o símbolo da tira de teste piscar no dispositivo.



Nota: inserir a tira de teste gentilmente. Não dobrar a tira de teste ao inserir.



Assegurar que a tira de teste está inserida até ao final do canal do dispositivo.

Colheita e manuseamento da amostra

Nota: antes do teste, limpar o dedo com álcool ou lavar com água e sabão. Usar água quente para aumentar o fluxo sanguíneo se necessário.

A—Picar o dedo

Pressionar firmemente o dispositivo de punção ou lanceta contra o dedo para perfurar.

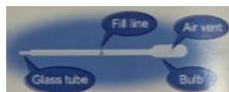


B—Obter amostra

Limpar a primeira gota de sangue com algodão para obter resultados precisos. Aperte gentilmente o dedo para obter a segunda gota de sangue.



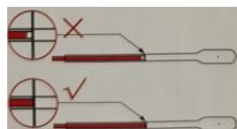
C—Uso do tubo de transferência capilar



Ao usar um tubo capilar, é importante não apertar o bulbo. Segure o tubo capilar abaixo do bulbo e toque suavemente a gota de sangue segurando o tubo de transferência horizontalmente ou ligeiramente inclinado para cima. O sangue será puxado automaticamente para o indicador de linha preta e parará.



Nota: nunca apertar o bulbo durante a colheita. Assegurar que o sangue chega até ao indicador de linha preta.



Aplicação da amostra e leitura de resultados

A—Aplicação da amostra no dispositivo

Assegurar que o símbolo da gota de sangue está a piscar. Aplicar a amostra com o tubo capilar.



Nota: assegurar que o tipo de amostra está corretamente selecionado no dispositivo (bL). Nunca aplicar a ponta do dedo com a amostra diretamente no dispositivo.

B—Teste em progresso

O medidor exibirá três traços numa linha a piscar, o que indica que o teste está em progresso.




C—Leitura de resultados

Os resultados serão exibidos em 45-120 segundos. Pressionar as teclas das setas para visualizar os resultados. O medidor irá desligar-se automaticamente depois de cinco minutos de inatividade ou quando ON é pressionado.



Nota: os resultados serão mostrados no dispositivo na forma de M-D ou D-M de acordo com o modo selecionado previamente.

Anexo V – Ficha de preparação do medicamento manipulado: pomada propriamente dita de ácido salicílico (4 gramas), Dermovate® pomada (90 gramas) e vaselina (q.b.p 200 gramas).



Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Farmácia São Cosme

Medicamento: Dermovate pomada 90 gn, ácido salicílico 4 gn, vaselina q.b.p 200 gn

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém 0,025 g (ml) de clobetasol
2 g (ml) de ácido salicílico

Forma farmacêutica: pomada propriamente dita Data de preparação: 200 gn

Número do lote: 04/22 Quantidade a preparar: 30/03/2022

Matérias-primas	Lote n.º	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Dermovate pomada	EY9R	gSK		45 g	90 g	87,560	Itaniana Itanais	30.3.22
Ácido salicílico	RAS-211690	LABCHEM		2	4	4,039	Itaniana Itanais	30.3.22
Vaselina	15-074020	LABCHEM		53	106 g	106,580	Itaniana Itanais	30.3.22

Preparação

1. Elaborar de acordo com a técnica TH04

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

Rubrica do Operador: Itaniana Itanais

Embalagem

Tipo de embalagem: unguaton


Capacidade do recipiente: 200 / 280 ml

Material de embalagem	N.º do lote	Origem
<u>unguaton</u>	<u>11602914</u>	<u>gato unguaton</u>

Operador: Itaniana Itanais

IMP.10.1

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*





**Ficha de Preparação de
Medicamentos Manipulados**

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: Conservar em embalagem fechada à temperatura ambiente	Operador: <u>Mariana Honais</u>
Prazo de utilização: <u>2 meses</u> Válido até: <u>30/05/2022</u>	Operador: <u>Mariana Honais</u>

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
Características Organolépticas	branco, aspeto homogêneo	conforme	
Quantidade dispensada	200 ± 10g	197,81 conforme	

Aprovado Rejeitado

Supervisor: Dulce 30/03/22

Nome, morada e telefone do doente

Nome do prescriptor

Anotações

IMP.10.1

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*



Farmácia São Cosme

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Denonvale pomado			2,59 g	2,59	x 3	x —	= 7,77
Acido salicico	100 gn	2,15 €	1 g	0,0215	x 4	x 2,2	= 0,1892
Vaselina	300 gn	4,09 €	1 gn	0,00454	x 106	x 1,6	= 0,7699
					x	x	=
					x	x	=
subtotal A							8,7291

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	forma farmacêutica	quantidade	F (€)	factor multiplicativo	valor
valor referente à quantidade base	Pomada propiamente dita	200 gn	5,11	x 3	= 15,33
valor adicional		100 gn	x 5,11	x 0,001	= 5,11
subtotal B					20,44

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor
Umguaton 200/280 ml	1,44	x 1	x 1,2	= 1,728
		x	x 1,2	=
subtotal C				1,728

PREÇO DE VENDÁ AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

(A + B + C) x 1,3	40,166
+ IVA	2,40
D	42,57

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

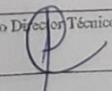
dispositivo	preço unitário	quantidade	valor

E —

PREÇO FINAL: D + E 42,57

Operador: Maniama Moraes

Supervisor: Dulce

Rubrica do Director Técnico  Data 30.3.22

Anexo VI – Rótulo e folheto informativo do medicamento manipulado: pomada propriamente dita de ácido salicílico (4 gramas), Dermovate® pomada (90 gramas) e vaselina (q.b.p 200 gramas).

FARMÁCIA SÃO COSME
Dir. Técnica: Dr. Carlos Alberto Gama Tavares
Alameda da Europa, Lote 15, Fração D e E • Telf. 275 331 463 • Fax 275 331 477 • 6200-546 COVILHÁ


N.º 04/22 € 42,57

Dermovate pomada 90g
Ácido salicílico 4g
Vaselina q.b.p 200g

Preparado em: 30/03/22
Válido até: 30/05/22

Farmácia São Cosme Dr. Carlos Alberto Tavares Avenida 25 Abril, 3 Covilhã Tel.- 275 331463	N.º de lote - 04/22 Prescritor - Doente -
Dermovate pomada 90g, ácido salicílico 4g, vaselina q.b.p 200g	
Teor substância activa - 0,0225g de clobetasol 2g de ácido salicílico	Data de preparação - 30/03/2022
Quantidade dispensada - 200g	Prazo de utilização - 2 meses
Excipientes - Vaselina, propileno glicol, sesquiolato de sorbitano	Condições de conservação - temperatura ambiente em embalagem fechada
Via de administração - topica	Advertências - Lavar as mãos após utilização

Anexo VII – Ficha de preparação do medicamento manipulado: solução de álcool a 70° borricada à saturação.



Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Medicamento: Solução de álcool a 70° borricada à saturação

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém 5 g (ml) de ácido bórico

Forma farmacêutica: Solução Data de preparação: 18/4/22

Número do lote: S122 Quantidade a preparar: 50 ml

Matérias-primas	Lote n.º	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Acido Borico (po)	0080220	VDJanma		5 g	2,5 g	2,500g	Rubrica Honoris 18/04/22	
Alcool a 70°C	20/0804	Plural		45 g	47,5 g	47,5 g	Rubrica Honoris 18/04/22	

Preparação

	Rubrica do Operador
1. Elaborado de arondo com o TH15 (sem adição de água oxigenada)	Rubrica Honoris
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	

Embalagem


Tipo de embalagem: Frasco de vidro ambar

Capacidade do recipiente: 60 ml

Material de embalagem	N.º do lote	Origem
Frasco conta-gotas de vidro ambar		Plural

Operador: Rubrica Honoris

IMP.10.1



**Ficha de Preparação de
Medicamentos Manipulados**

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: <i>Em embalagem fechada à temperatura ambiente</i>	Operador: <i>Mariana Moraes</i>
Prazo de utilização: <i>2 meses - válido até 18/06/2022</i>	Operador: <i>Mariana Moraes</i>

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
<i>Características Organolépticas</i>	<i>solução limpa</i>	<i>Conforme</i>	<i>Mariana Moraes</i>
<i>Quantidade dispensada</i>	<i>m = 37,389</i>	<i>conforme</i>	<i>Mariana Moraes</i>

Aprovado Rejeitado

Supervisor: *Dulce* *18/4/22*

Nome, morada e telefone do doente

Nome do prescriptor

Anotações

IMP.10.1

Avaliação da utilização de probióticos no tratamento complementar da *acne vulgaris*



Farmácia São Cosme

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação	
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço				
Ácido Bónico (po)	30 g	0,28	1	0,0093	x 2,5	x 2,2	= 0,0515	
Alcool a 70°C	250 ml	0,79	1	0,00316	x 47,5	x 1,9	= 0,28519	
					x	x	=	
					x	x	=	
					x	x	=	
subtotal A								0,33634

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	forma farmacêutica	quantidade	F (€)	factor multiplicativo	valor
valor referente à quantidade base	solução	50	5,11	x 3	= 15,33
valor adicional				x	x
subtotal B					15,33

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor
Frasco de vidro ambr. com 7-gotas	0,87	x 1	x 1,2	= 1,044
		x	x 1,2	=
subtotal C				1,044

PREÇO DE VENDÁ AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

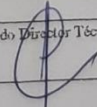
(A + B + C) x 1,3 = 21,7234
 + IVA = 1,30341
 D = 23,027

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

dispositivo	preço unitário	quantidade	valor
E			/

PREÇO FINAL: D + E = 23,027 €

Operador: Flávia Maria Florais Supervisor: Dudu

Rubrica do Director Técnico  Data 18.4.22

Anexo VIII – Rótulo e folheto informativo do medicamento manipulado: solução de álcool a 70° boricada à saturação.

FARMÁCIA SÃO COSME
Dir. Técnica: Dr. Carlos Alberto Gama Tavares
Alameda da Europa, Lote 15, Fracção D e E • Tel. 275 331 463 • Fax 275 331 477 • 6200-546 COVILHÃ

N.º 05/22 € 23 ,03

Ácido bórico..... 2,5 g
Alcool a 70°C..... 47,5 g

Preparado em: 18/04/22
valido até: 18/06/22

Farmácia São Cosme Dr. Carlos Alberto Tavares Avenida 25 Abril, 3 Covilhã Tel.- 275 331463	N.º de lote 05/22 Prescritor - Doente -
Solução de álcool a 70° boricada à saturação	
Teor substância activa - 5 g de ácido bórico	Data de preparação - 18/04/22
Quantidade dispensada - 50 ml	Prazo de utilização - 2 meses
Excipientes - Álcool a 70°C	Condições de conservação - Temperatura ambiente em embalagem fechada
Via de administração - Auncular	Advertências - Não ingerir