

***Origanum vulgare* L.:**
composição química, bioatividades e usos
terapêuticos
Experiência Profissionalizante na vertente de
Farmácia Comunitária, Hospitalar e
Investigação

Jéssica Inês Morais Fonseca

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

Orientadora: Prof.^a Doutora Branca Maria Cardoso Monteiro da Silva

maio de 2021

Agradecimentos

A presente dissertação representa o culminar de uma etapa de intenso crescimento pessoal e profissional, que recordarei com imenso carinho e saudade. Não poderia terminar sem agradecer a quem fez parte desta jornada.

À minha orientadora, Prof.^a Doutora Branca Maria Cardoso Monteiro da Silva, pela total disponibilidade e prontidão em solucionar as minhas questões. Agradeço pelo voto de confiança e por todo o apoio prestado nestes últimos meses.

À Doutora Olímpia Fonseca e à restante equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, pelo exemplo de qualidade e profissionalismo, pautados por elevados padrões de excelência, que decerto marcarão o meu percurso profissional.

Ao Doutor João Vale e à restante equipa da Farmácia Pedroso, pela amizade com que me receberam, pela transmissão de conhecimentos e por me terem proporcionado uma experiência tão enriquecedora e abrangente durante o meu período de estágio. Estou imensamente grata por me terem acolhido como parte da equipa.

Aos meus pais, por todos os sacrifícios que fazem por mim. À minha irmã, pelo companheirismo e paciência. Aos meus avós, que me presentearam sempre com um sorriso sincero. E a toda a minha família, alicerce sem a qual nada disto seria possível.

Aos meus amigos, aos de sempre e aos que se tornaram para sempre, e à minha família académica, por todas as memórias que levo comigo no coração e por serem o meu porto seguro permanente. Um sincero agradecimento pelo carinho e companheirismo.

Ao UBIPharma, o início da minha experiência associativa. Ao longo de 4 anos este Núcleo foi um dos alicerces da minha vida académica e permitiu-me crescer e expandir os horizontes.

À AAUBI, por me ter possibilitado um ano de tamanha aprendizagem, ao lado de pessoas que verdadeiramente admiro.

À Universidade da Beira Interior, que será sempre a minha casa.

Resumo

A presente dissertação encontra-se inserida na Unidade Curricular “Estágio”, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Este trabalho encontra-se dividido em 3 capítulos, que descrevem, respetivamente, a minha experiência profissionalizante na vertente de investigação, farmácia hospitalar e farmácia comunitária.

O primeiro capítulo intitula-se “*Origanum vulgare* L.: composição química, bioatividades e usos terapêuticos” e foi realizado no âmbito da componente de investigação, sob orientação da Prof.^a Doutora Branca Maria Cardoso Monteiro da Silva. Atualmente, a fitoterapia assume particular destaque, uma vez que a sociedade procura alternativas naturais e com menos efeitos secundários para o tratamento de inúmeras doenças. O presente trabalho de investigação teve como objetivo estudar a composição química, bioatividades e usos terapêuticos da espécie *Origanum vulgare*. Os métodos deste trabalho consistiram na pesquisa bibliográfica de informação técnica e científica sobre esta espécie botânica, recorrendo para isso a diversas bases de dados. Os autores são unânimes em considerar que os compostos presentes no óleo essencial, nomeadamente timol e carvacrol, e os compostos fenólicos, em particular ácido rosmarínico, ácido cafeico, ácido *p*-cumárico, ácido protocatecuico e quercetina, são os principais princípios ativos responsáveis pelos efeitos terapêuticos. A revisão da literatura permitiu concluir que *Origanum vulgare* é uma fonte altamente valiosa de compostos com importantes efeitos biológicos, assumindo particular destaque a atividade antioxidante e antimicrobiana. Estes resultados poderão abrir novas direções de pesquisa para projetar novos medicamentos de elevada importância terapêutica, recorrendo a plantas.

O segundo capítulo é relativo ao estágio curricular em farmácia hospitalar, desenvolvido no período compreendido entre 8 de setembro a 30 de outubro de 2020 nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, sob orientação da Dra. Olímpia Fonseca. Este capítulo pretende descrever o funcionamento, organização e principais áreas de atuação farmacêutica nos diversos setores da farmácia hospitalar. Este estágio permitiu-me integrar uma equipa multidisciplinar e contactar com uma das realidades da profissão farmacêutica.

O terceiro capítulo retrata a minha experiência durante o período de estágio curricular em farmácia comunitária. Este estágio foi desenvolvido na Farmácia Pedroso,

localizada na cidade da Covilhã, e decorreu de 2 de novembro de 2020 a 22 de janeiro de 2021, sob orientação do Dr. João Vale. Nesta componente são descritas as atividades desempenhadas diariamente num contexto de farmácia comunitária, bem como o enquadramento ético, legal e financeiro, permitindo-me compreender de forma clara e profícua a importância do papel do farmacêutico comunitário em contexto real.

Palavras-chave

Origanum vulgare L.; orégão; flavonóides; ácidos fenólicos; óleo essencial; antioxidante; antimicrobiano; farmácia hospitalar; farmácia comunitária

Abstract

This dissertation is inserted in the Curricular Unit “Internship”, of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences. This work is divided into 3 chapters, which describe, respectively, my professional experience in research, hospital pharmacy and community pharmacy.

The first chapter is entitled “*Origanum vulgare* L.: chemical composition, bioactivities and therapeutic uses” and was carried out within the scope of the research component, under the supervision of Prof. Dr. Branca Maria Cardoso Monteiro da Silva. Currently, phytotherapy is particularly important as society seeks natural alternatives with fewer side effects for the treatment of numerous diseases. This research work aimed to study the chemical composition, bioactivities and therapeutic uses of *Origanum vulgare*. The research methodology consisted of a bibliographic search of technical and scientific information about this botanical specie, using different databases. The authors are unanimous in considering that compounds present in essential oil, namely thymol and carvacrol, and phenolic compounds, in particular rosmarinic acid, caffeic acid, *p*-cumaric acid, protocatechuic acid and quercetin, prove to be the main active ingredients responsible for the therapeutic effects. The literature review concluded that *Origanum vulgare* is a highly valuable source of compounds with important biological effects, in particular the antioxidant and antimicrobial activities. These results may open new directions for research to design new drugs of high therapeutic relevance, using plants.

The second chapter refers to the internship in hospital pharmacy, developed in the period between September 8, 2020 to October 30, 2020 at the Pharmaceutical Services of the Cova da Beira University Hospital Center, under the guidance of Dr. Olímpia Fonseca. This chapter describes the operation, organization and main areas of pharmaceutical activity in the different sectors of hospital pharmacy. This internship allowed me to be part of a multidisciplinary team and contact with one of the realities of the hospital pharmaceutical profession.

The third chapter portrays my experience during the internship period in community pharmacy. This internship was developed at Pedroso pharmacy, located in the city of Covilhã, and took place from November 2, 2020 to January 22, 2021, under the guidance of Dr. João Vale. This component describes the activities performed daily in a community pharmacy context, as well as the ethical, legal and financial framework,

allowing me to understand the importance of the community pharmacist in a real context.

Keywords

Origanum vulgare L.; oregano; flavonoids; phenolic acids; essential oil; antioxidant; antimicrobial; hospital pharmacy; community pharmacy

Índice

Capítulo 1 – *Origanum vulgare* L.: composição química, bioatividades e usos terapêuticos

1	Introdução	1
2	Objetivos.....	3
3	Métodos	3
4	Definição de Orégão	4
5	Classificação Botânica	5
6	Cultivo	6
7	Composição química	6
7.1	Compostos fenólicos	6
7.1.1	Flavonóides.....	7
7.1.2	Ácidos fenólicos.....	8
7.1.3	Funções fisiológicas	9
7.1.4	Manipulação do seu conteúdo	9
7.2	Componentes do óleo essencial	10
7.3	Triterpenos e esteróis	13
8	Atividades biológicas e usos terapêuticos	14
8.1	Antioxidante	14
8.2	Anti-inflamatória	19
8.3	Anticancerígena	22
8.4	Antimicrobiana	25
8.4.1	Antibacteriana	25
8.4.2	Antivírica	31
8.4.3	Antifúngica	32
8.4.4	Antiparasitária	37
8.5	Atividade analgésica	39
8.6	Atividade antidiabética	41
8.7	Atividade dermoprotetora	45
8.8	Atividade gastroprotetora.....	47
9	Conclusão e perspectivas futuras	49
10	Referências bibliográficas.....	52

Capítulo 2 – Estágio curricular em Farmácia Hospitalar

1	Introdução.....	61
2	Gestão e logística dos Serviços Farmacêuticos	62
2.1	Seleção	62
2.2	Aquisição.....	63
2.3	Gestão de gases medicinais.....	64
2.4	Autorização de Utilização Excecional	64
2.5	Receção e conferência de produtos adquiridos	65
2.6	Armazenamento.....	66
2.7	Receção e armazenamento de matérias-primas e material de embalagem..	67
2.8	Controlo de <i>stocks</i> e validades	68
2.9	Recolha de lotes ordenada pelo INFARMED	69
3	Distribuição.....	69
3.1	Distribuição clássica ou tradicional	70
3.2	Reposição por <i>stocks</i> nivelados	70
3.2.1	Por carregamento e troca de carros.....	70
3.2.2	Por verificação do <i>stock</i> de medicamento nos Serviços Clínicos	71
3.3	Distribuição semiautomática através do sistema <i>Pyxis</i> TM	71
3.4	Distribuição individual diária em dose unitária	73
3.5	Distribuição a doentes em ambulatório.....	76
3.6	Medicamentos sujeitos a controlo especial	80
3.6.1	Hemoderivados.....	80
3.6.2	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos	81
3.6.3	Talidomida	83
4	Farmacotecnia.....	84
4.1	Preparação de nutrição parentérica	84
4.2	Reconstituição de fármacos citotóxicos e biológicos.....	87
4.2.1	Procedimento em caso de derrame de citotóxicos	91
4.2.2	Controlo microbiológico.....	91
4.3	Preparação de formas farmacêuticas não estéreis.....	92
4.4	Produção de água purificada	94
4.5	Reembalagem.....	94
5	Informação e atividades de farmácia clínica	96

6	Farmacovigilância	96
7	Ensaio Clínicos.....	97
8	Farmacocinética clínica	99
9	Acompanhamento da visita médica	100
10	Informação de medicamentos	100
11	Gestão do risco de medicamentos	101
12	Qualidade, certificação e acreditação	102
13	Comissões técnicas	102
	13.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica.....	102
	13.2 Comissão de Ética para a Saúde	103
14	Conclusão.....	103
15	Referências bibliográficas.....	105
Capítulo 3 – Estágio Curricular em Farmácia Comunitária		
1	Introdução	109
2	Grupo Holon.....	109
3	Localização, organização e caracterização geral da Farmácia Pedroso.....	110
	3.1 Localização, utentes e horário de funcionamento	110
	3.2 Instalações da farmácia	111
	3.2.1 Espaço exterior.....	111
	3.2.2 Espaço interior.....	111
	3.3 Recursos humanos	113
	3.4 Suporte informático e videovigilância.....	114
4	Informação e documentação científica	115
5	Medicamentos e outros produtos de saúde.....	115
6	Aprovisionamento e armazenamento	116
	6.1 Seleção de fornecedores e aquisição	116
	6.2 Receção e conferência.....	117
	6.3 Devoluções.....	118
	6.4 Atribuição de preços.....	118
	6.5 Armazenamento	119
	6.6 Controlo de prazos de validade	119
	6.7 Controlo de temperatura e humidade	120
	6.8 Gestão de quebras	121

7	Interação farmacêutico-utente-medicamento.....	121
	7.1 Comunicação com o utente.....	121
	7.2 Farmacovigilância.....	122
	7.3 Medicamentos fora de uso.....	122
8	Interação com a indústria farmacêutica.....	123
	8.1 Delegados de informação médica.....	123
	8.2 Formação científica.....	124
9	Dispensa de medicamentos.....	124
	9.1 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	124
	9.1.1 Receituário.....	125
	9.1.2 Regimes de comparticipação.....	126
	9.1.3 Interpretação, validação e conferência da receita médica.....	127
	9.2 Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....	128
	9.3 Cedência de urgência.....	128
10	Automedicação.....	128
11	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	130
	11.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	130
	11.2 Produtos dietéticos para alimentação especial e infantil.....	131
	11.3 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos).....	132
	11.4 Medicamentos de uso veterinário.....	132
	11.5 Dispositivos médicos.....	133
12	Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Pedroso.....	133
	12.1 Consulta farmacêutica.....	134
	12.2 Preparação Individualizada da Medicação.....	134
	12.3 Administração de vacinas não incluídas no PNV e medicamentos injetáveis.....	135
	12.4 <i>Check</i> saúde.....	135
	12.5 Consulta de nutrição.....	136
	12.6 Consulta de dermofarmácia.....	137
	12.7 Consulta de podologia.....	137
	12.8 Consulta de pé diabético.....	138
	12.9 Troca de seringas.....	138

13	Cartão de fidelização da farmácia e revista	138
14	Preparação de medicamentos	139
	14.1 Preparação de manipulados	139
	14.2 Preparações extemporâneas	140
15	Contabilidade e gestão	141
	15.1 Fecho de caixa	141
	15.2 Gestão de lotes por faturar e faturação	141
16	COVID-19.....	141
17	Conclusão.....	143
18	Referências bibliográficas	144
Anexos		
	Anexo I – Folheto realizado aquando da minha permanência no setor de distribuição a doentes em ambulatório no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira.....	147
	Anexo II – Ficha de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados, Via Serviço e Via Farmácia	148
	Anexo III – “Anexo X”: Modelo de requisição de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos	149
	Anexo IV – Bolsas de alimentação parentérica para prescrição no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira	149
	Anexo V - Protocolos preparados nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, durante a minha permanência no setor de farmacotecnia	150
	Anexo VI – Poster “Administração de fármacos por sonda”	161
	Anexo VII – Caracterização exterior da Farmácia Pedroso	162
	Anexo VIII – Gráfico correspondente ao controlo da humidade no frigorífico - 23.11.2020	162
	Anexo IX – Gráfico correspondente ao controlo da temperatura no frigorífico - 23.11.2020	162
	Anexo X – Gráfico correspondente ao controlo da humidade na zona de atendimento - 23.11.2020.....	163
	Anexo XI – Gráfico correspondente ao controlo da temperatura na zona de atendimento - 23.11.2020.....	163

Anexo XII – Ficha de preparação do medicamento manipulado.....	164
Anexo XIII – Rótulo do medicamento manipulado	165
Anexo XIV – Cálculo do preço do medicamento manipulado.....	165

Lista de Figuras

Figura 1 – *Origanum vulgare*.

Figura 2 – Estrutura geral dos flavonóides.

Figura 3 – Estrutura geral dos ácidos fenólicos.

Figura 4 – *Origanum vulgare*: planta (à esquerda); tricomas glandulares na superfície inferior da folha (no meio); tricoma secretor contendo óleo essencial (à direita).

Figura 5 – Estruturas químicas do carvacrol e timol.

Figura 6 – Estruturas químicas do ácido oleanólico e ácido ursólico.

Figura 7 – Efeito antioxidante do extrato etanólico de *Origanum vulgare* contra a citotoxicidade induzida por H₂O₂ em células A549.

Figura 8 – Efeito antioxidante de (a) carvacrol e timol; (b) timol e/ ou carvacrol.

Figura 9 – Resposta inflamatória de TNF- α , IL-12 e TGF- β .

Figura 10 – (a) Observação microscópica do ensaio de raspagem; (b) gráfico com os valores percentuais da taxa de migração.

Figura 11 – Comparação dos níveis séricos de IL-6, TNF- α e IL-1 β em grupos de tratamento normal (N), controle positivo (FEN) e extrato de *Origanum vulgare* (OV).

Figura 12 – Resultados do ensaio MTT expressos em percentagem relativamente ao controle (100%).

Figura 13 – Antibiógramas nas culturas de *Staphylococcus aureus* (a= azitromicina 15 μ g, b= eritromicina 15 μ g, c= levofloxacina 5 μ g, d= tetraciclina 30 μ g, e= óleo essencial de *Origanum vulgare* (EOO) 0,2 μ L, f= EOO 0,4 μ L, g= EOO 0,6 μ L), *Escherichia coli* (a= tetraciclina 30 μ g, b= ampicilina 10 μ g, c= levofloxacina 5 μ g, d= azitromicina 15 μ g, e= EOO 0,2 μ L, f= EOO 0,4 μ L, g= EOO 0,6 μ L) e *Streptococcus pyogenes* (a= ampicilina 10 μ g, b= eritromicina 15 μ g, c= levofloxacina 5 μ g, d= tetraciclina 30 μ g, e= EOO 0,2 μ L, f= EOO 0,4 μ L, g= EOO 0,6 μ L).

Figura 14 – Representação gráfica dos valores médios de CIM do óleo essencial de *Origanum vulgare* para diferentes fungos.

Figura 15 – Níveis de glicose plasmática após administração oral única do extrato de *Origanum vulgare* (20 mg/kg) em (a) ratos normais; (b) ratos diabéticos.

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Classificação botânica de *Origanum vulgare*.

Tabela 2 – Composição química do óleo essencial de *Origanum vulgare*.

Tabela 3 – Atividade antioxidante (valores de EC₅₀, µg/mL) da infusão, decocto e extrato hidroalcoólico de *Origanum vulgare*.

Tabela 4 – Resumo da atividade antioxidante de *Origanum vulgare*.

Tabela 5 – Atividade antibacteriana da infusão, decocto e extrato hidroalcoólico de *Origanum vulgare*.

Tabela 6 – Resumo da atividade antibacteriana de *Origanum vulgare*.

Tabela 7 – Resumo da atividade antifúngica de *Origanum vulgare*.

Tabela 8 – Atividade inibidora dos compostos isolados para aldose redutase e os resultados dos cálculos das energias de ligação dos estudos de docking.

Tabela 9 – Resumo dos principais compostos responsáveis pelas atividades biológicas de *Origanum vulgare*.

Lista de Acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Assistente Operacional
ATC	Anatómico-Terapêutico-Químico
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BO	Bloco Operatório
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CBI	Inibição do branqueamento do β -caroteno
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFLH	Câmara de Fluxo Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CIM	Concentração Inibitória Mínima
DCI	Denominação Comum Internacional
DM	Dispositivo Médico
DT	Diretora Técnica
EC	Ensaio Clínico
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FC	Farmácia Comunitária
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FP	Farmácia Pedroso
FPIX	Ferriprotoporfirina IX
HEPA	High-Efficiency Particulate Air
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
IL	Interleucina
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LPI	Inibição da peroxidação lipídica
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSAR	Máquina Semiautomática de Reembalagem
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamento de Uso Veterinário
NO	Óxido nítrico
NP	Nutrição Parentérica
PDA	<i>Personal Digital Assistant</i>
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PNV	Plano Nacional de Vacinação

PTS	Programa de Troca de Seringas
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações Adversas aos Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RP	Determinação do poder redutor
RSA	Eliminação de radicais livres
SAMS	Serviços de Assistência Médico Social
SC	Serviços Clínicos
SDIDDU	Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
SEC	Setor de Ensaio Clínicos
SF	Serviços Farmacêuticos
SGICM	Sistema Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SI	Serviço de Imunohemoterapia
SIATS	Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNF	Serviço Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TE	Equivalente ao Trolox
TNF	Fator de necrose tumoral
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UBI	Universidade da Beira Interior
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCPC	Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos
UV	Ultravioleta
VHA	Vírus da hepatite A
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
VIL	Verbete de Identificação de Lote
VMER	Urgência Obstétrica e Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Capítulo 1 – *Origanum vulgare* L.: composição química, bioatividades e usos terapêuticos

1 Introdução

Desde a antiguidade que as plantas são utilizadas devido aos benefícios terapêuticos que apresentam. Nos últimos anos, tem-se observado um crescente interesse pelas propriedades das plantas medicinais, razão pela qual se torna pertinente identificar os seus compostos ativos e avaliar o respetivo potencial terapêutico. (1)

Diversas evidências indicam que as plantas medicinais representam a forma mais antiga e difundida de medicamento. Até ao século passado, a maioria dos medicamentos derivava diretamente de fontes vegetais. Não obstante o uso crescente de fármacos sintéticos, os materiais naturais têm persistido como “tratamento de escolha” para uma infinidade de problemas de saúde de populações em todo o mundo. (2)

Seguindo a linha de raciocínio apresentada no parágrafo anterior, diversas plantas com propriedades terapêuticas aguardam investigação científica adicional para confirmar a sua biodisponibilidade, efeitos fisiológicos e eficácia. Os possíveis efeitos secundários das plantas medicinais também estão a ser alvo de intensa investigação em várias frentes de pesquisa. (2)

De acordo com relatórios da Organização Mundial da Saúde, cerca de 80% da população global depende de plantas medicinais, e a sua singular importância verifica-se ainda na medida em que diversos medicamentos têm origem nestas. (3)

A área de estudo das plantas medicinais para prevenir e tratar doenças ou promover o bem-estar designa-se por fitoterapia. Esta assume particular destaque, uma vez que a sociedade atual procura alternativas naturais e com menos efeitos secundários para o tratamento de inúmeras doenças. Adicionalmente, o desenvolvimento de resistências a diversos fármacos justifica a procura de alternativas a nível terapêutico. (4)

A fitoterapia pode ainda desempenhar um papel de destaque devido ao fácil acesso das populações a plantas. Isto assume particular relevância nos países em vias de desenvolvimento, onde o acesso a fármacos é limitado. Efetivamente, nestes países o uso de plantas revela-se uma importante alternativa para o tratamento de doenças. (5)

Atualmente, verifica-se o uso de medicamentos fitoterápicos principalmente para o tratamento de problemas gastrointestinais, tosse, constipação, diabetes, doença renal, feridas, hemorroidas, dor de dente, hipertensão e doenças cardíacas. (6) (7)

As plantas aromáticas são consideradas de grande interesse pelos seus sabores agradáveis e intensos e pelas suas propriedades medicinais, o que sustenta a sua utilização no consumo humano. Grande parte dessas espécies aromáticas pertencem à família *Lamiaceae*, com distribuição na área mediterrânea. Dentro desta família, verifica-se que o orégão é uma das plantas aromáticas mais utilizadas na área mediterrânea. (8)

A bibliografia reflete indubitavelmente que o orégão é considerado uma das especiarias mais comercializadas e consumidas do mundo, uma vez que os seus metabolitos lhe conferem propriedades condimentares. Esta planta assume-se como um aromatizante culinário importante, bastante utilizado em pratos de carnes, saladas, sopas, arroz, batatas, ovos, pizzas, massas e molhos de tomate, servindo também para aromatizar óleos e vinagres. Note-se ainda que é também utilizada para a conservação de diversos alimentos, dadas as suas propriedades antimicrobianas. Devo ressaltar que as folhas desta planta podem ser destiladas para a obtenção de óleo essencial, destinado à indústria da perfumaria e dos cosméticos. (9)

Encontra-se documentado que tradicionalmente, o orégão tem sido usado para tratar asma, bronquite, diarreia, indigestão, dor de estômago, infeções, doenças inflamatórias, diabetes, cólicas, flatulência, tosse e distúrbios menstruais. (1) (10) (11) A literatura refere ainda que diferentes partes do orégão são usadas para usos particulares, tais como: as partes aéreas são aplicadas no tratamento da dor, tosse ou disfunção sexual; as sementes usadas em infeções do trato urinário ou distúrbios menstruais; os ramos floridos são usados externamente em fraturas ou dores de dentes; a infusão obtida das folhas é usada para tratar dores de garganta, constipações, gripes, dores de cabeça ou dores de dentes. (12)

Tal como referido anteriormente, o orégão pode ser aplicado externamente ou internamente. Externamente, o orégão é utilizado em banhos tonificantes, gargarejos para tratar dores de garganta, inalacões de vapor para tratar infeções respiratórias, aplicação em cáries dentárias para o alívio das dores de dentes, em cataplasmas para tratar dores reumáticas e em compressas quentes sobre o pescoço para tratar o torcicolo. (9)

A bibliografia refere ainda que o orégão pode ser aplicado internamente, através de infusões com 15 a 20 gramas de planta por litro de água, sendo que se deve tomar 1 chávena depois de cada refeição ou ingerir 4 a 6 gotas do seu óleo essencial, 3 vezes por dia. (9)

A maioria da produção comercial de orégão da bacia do Mediterrâneo deriva de representantes do género *Origanum*. *Origanum vulgare* L., em particular, é a espécie mais variável dentro do género, relativamente às suas características morfológicas e composição química. (13)

É objeto de estudo do presente trabalho de investigação a espécie *O. vulgare* e as atividades biológicas que residem nos seus compostos químicos, responsáveis pela sua ampla gama de propriedades preventivas e terapêuticas.

2 Objetivos

O presente trabalho de investigação tem como principal objetivo estudar a composição química, as bioatividades e os usos terapêuticos de *O. vulgare*.

Numa perspetiva mais específica, pretende-se:

- Elaborar uma revisão bibliográfica, alicerçada em fontes de informação robustas e com elevado rigor científico referente ao conhecimento atual sobre *O. vulgare*, à luz das suas principais vertentes;
- Demonstrar a pertinência do uso de *O. vulgare* como alternativa terapêutica, de modo a coadjuvar no controlo de doenças;
- Demonstrar o(s) mecanismo(s) de ação de *O. vulgare* e uso potencial para desenvolvimento de fármacos.

3 Métodos

Os métodos deste trabalho consistiram na pesquisa bibliográfica de informação técnica e científica sobre a espécie botânica *O. vulgare*. A pesquisa decorreu entre julho de 2020 e janeiro de 2021.

Para a realização deste trabalho, recorreu-se à base de dados PubMed, à utilização de termos de pesquisa *Medical Subject Headings* e termos de texto livre combinados com operadores booleanos. A pesquisa realizada na base de dados PubMed foi mimetizada nas bases de dados Web of Science e Scopus. Recorreu-se ainda à plataforma de pesquisa Google Scholar e à Farmacopeia Portuguesa e Europeia.

Assim, a pesquisa teve por base as seguintes palavras-chave, nos títulos ou resumos:

1. *Origanum vulgare* L.;
2. Oregano;
3. Phenolic compounds;
4. Flavonoids;
5. Essencial oil;
6. Biological activity;
7. Antimicrobial;
8. Antioxidant.

Para limitar a pesquisa bibliográfica, os estudos eram considerados elegíveis se cumprissem os seguintes critérios de inclusão, previamente definidos:

1. Publicação a partir do ano de 2000 até 2021;
2. Redigidos em inglês, português ou espanhol.

A seleção de artigos foi realizada de forma independente, através da análise de todos os títulos e resumos dos artigos resultantes das pesquisas efetuadas nas demais bases de dados.

Excluíram-se os artigos abrangidos pelos seguintes critérios:

1. Artigos pagos ou não acessíveis através da ligação VPN da Universidade da Beira Interior;
2. Artigos não diretamente relacionados com o tema.

Posteriormente, cada artigo com potencial para ser incluído neste trabalho foi obtido e o seu texto revisto integralmente, de modo a comprovar a sua elegibilidade. Da pesquisa inicial, diversos artigos de revisão auxiliaram a obtenção manual de pesquisas bibliográficas adicionais.

4 Definição de Orégão

Tanto a Farmacopeia Portuguesa como a Farmacopeia Europeia disponibilizam monografias relativas às plantas economicamente mais relevantes. (14) (15)

Segundo a Farmacopeia Portuguesa, o termo “orégão” refere-se a “folhas e flores secas, destacadas dos caules, de *Origanum onites* L., *Origanum vulgare* L. ou de mistura das duas espécies.” Note-se ainda que o fármaco seco é constituído, no mínimo, por 25 ml/kg de óleo essencial. Por sua vez, o óleo essencial contém, no mínimo, 60% de carvacrol e timol. (14)

A monografia do orégão inclui ainda ensaios de identificação, pureza e doseamento dos óleos essenciais, possibilitando assim a garantia da qualidade dos produtos vegetais. (14)

Macroscopicamente, *O. vulgare* (Figura 1) apresenta folhas verdes que medem, geralmente, 3 a 28 mm de comprimento e 2,5 a 19 mm de largura, possuem limbo oval ou oval-elíptico com margens inteiras ou serradas e ápice acuminado ou obtuso. As flores são raras e provêm de fragmentos dos corimbos e a corola é branca, no cimo das inflorescências ou muito pouco aparente. A amostra pulverizada apresenta um aspeto verde. (14)

A Farmacopeia Europeia encontra-se em concordância com a informação acima apresentada, uma vez que a definição de “orégão” se apresenta como “folhas e flores secas separadas dos caules de *O. onites* ou *O. vulgare* ou uma mistura das duas espécies.” (15)

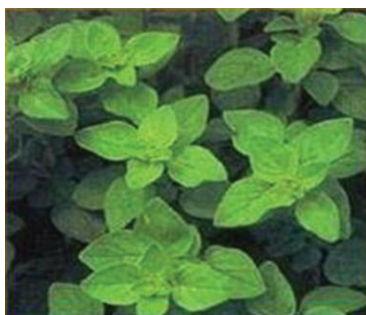


Figura 1 – *Origanum vulgare*. Fonte: Bhat et al (16)

5 Classificação Botânica

O termo “orégão” refere-se a uma grande variedade de plantas, que partilham um determinado sabor e odor. Pelo menos 60 espécies e 17 géneros pertencentes a diversas famílias botânicas são conhecidos como orégãos. No entanto, as famílias mais relevantes são *Verbenaceae* e *Lamiaceae*. (11)

Tal como o próprio nome indica, *oros* (montanha) e *ganos* (esplendor), no estado espontâneo o orégão é uma planta de montanha. Apresenta-se como sendo uma planta heliófila, herbácea, perene e muito resistente. Botanicamente, é considerado um caméfito sublenhoso. Gostaria ainda de mencionar que o orégão apresenta floração durante os meses de julho a setembro, em Portugal. (9)

O presente trabalho de investigação incide na espécie *O. vulgare*, pertencente à família *Lamiaceae* e comumente conhecido como orégão vulgar ou manjerona selvagem. (9) Taxonomicamente, seis subespécies foram distinguidas com base em características morfológicas, nomeadamente: *glandulosum* (Desfontaines) Ietswaart, *hirtum* (Link) Ietswaart, *gracile* (Koch) Ietswaart, *virens* (Hoffmannsegg et Link) Ietswaart, *vulgare* L. e *viride* (Boissier) Hayek. Estas subespécies diferem significativamente relativamente ao conteúdo total e composição do óleo essencial. Esta variabilidade está fortemente relacionada com a sua origem geográfica. (17)

Tabela 1 – Classificação botânica de *Origanum vulgare*. Fonte: Global Biodiversity Information Facility (18)

Reino	<i>Plantae</i>
Filo	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Ordem	<i>Lamiales</i>
Família	<i>Lamiaceae</i>
Género	<i>Origanum</i>
Espécie	<i>Origanum vulgare</i> L.

6 Cultivo

O orégão é uma planta bastante comum, crescendo facilmente em solos calcários, bem drenados, com pH ideal de 6,8 e com boa disponibilidade luminosa, tais como encostas secas e férteis. Esta cultura propaga-se através de sementes, estacas ou divisões de raiz e é largamente cultivada como planta de colheita e de jardim. (9)

O género *Origanum* distribui-se entre a região mediterrânea, euro-siberiana, irano-turânica, Inglaterra, Escandinávia e China. (9)

A espécie *O. vulgare* teve origem no médio oriente, tendo sido introduzida na Europa no século XVI. Em Portugal aparece espontaneamente nas margens do rio Minho e noutros locais a noroeste do país, especialmente em matos frescos e com o mínimo de humidade, podendo suportar até 2000 metros de altitude. (9)

O. vulgare também foi introduzido na América do Norte, onde cresce em vários estados ao longo da costa leste e oeste. *O. vulgare* comercial é colhido na natureza ou cultivado, sendo a Turquia o fornecedor mais importante de *O. vulgare* do Mediterrâneo. (12)

7 Composição química

Relativamente aos compostos químicos presentes nas plantas, estes podem ser classificados em dois grupos: metabolitos primários (predominantes) que são diretamente necessários para o crescimento da planta e metabolitos secundários, os mais bioativos e que medeiam as interações da planta com o ambiente. (19) A biossíntese de metabolitos secundários é controlada geneticamente e fortemente afetada pelo stress biótico e abiótico. (13)

Em termos de composição química, podemos destacar as diferentes classes de princípios ativos em *O. vulgare*: componentes presentes no óleo essencial (maioritariamente álcoois monoterpénicos, monoterpénos e sesquiterpénos), compostos fenólicos (flavonóides e ácidos fenólicos), triterpénos e esteróis. (10)

7.1 Compostos fenólicos

Os compostos fenólicos são metabolitos secundários que contêm, pelo menos, um anel benzénico ligado a, pelo menos, um grupo hidroxilo fenólico e podem ser classificados em diferentes grupos em função da sua estrutura molecular, nomeadamente ácidos fenólicos, flavonóides, estilbenos e lignanos. Os compostos fenólicos podem ocorrer livres ou combinados com hidratos de carbono, ácidos orgânicos e entre si. (20)

As principais fontes de compostos fenólicos são frutas, hortícolas, legumes, plantas aromáticas, infusões e vinho tinto. (20) Em *O. vulgare* podemos encontrar sobretudo flavonóides e ácidos fenólicos. (11)

7.1.1 Flavonóides

Os flavonóides são um grupo de moléculas orgânicas distribuídas de forma ubíqua nas plantas vasculares e constituem a maior classe de compostos fenólicos, tendo sido descritos aproximadamente 2000 compostos. Estes, encontram-se amplamente distribuídos em alimentos e bebidas de origem vegetal. (21)

Relativamente à sua estrutura química, os flavonóides são constituídos por dois anéis aromáticos (A e B), unidos por três átomos de carbono que podem formar um heterociclo oxigenado (anel C) (Figura 2). (20)

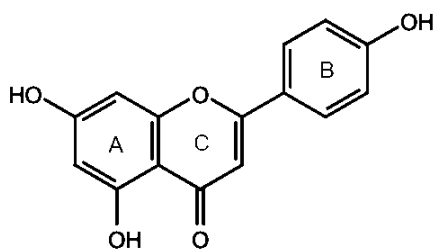


Figura 2 – Estrutura geral dos flavonóides.

Podem ser divididos em 6 subclasses principais, em função do grau de oxidação e saturação presente no anel heterocíclico C, nomeadamente flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavanonas, antocianidinas e flavanóis (catequinas e proantocianidinas). (20)

O efeito antioxidante dos flavonóides é considerado o seu principal mecanismo de ação. (22) Deste modo, os flavonóides podem atuar como potentes antioxidantes e quelantes de metais. (21)

A literatura refere que dietas ricas em flavonóides conferem proteção contra diversas doenças, particularmente doenças cardiovasculares e oncológicas. Estudos sobre prevenção de cancro demonstraram que os flavonóides inibem a carcinogénese *in vitro*. (21) Existem ainda fortes evidências de que determinados flavonóides induzem efeitos vasodilatadores, melhoram a disfunção endotelial e a resistência à insulina, exercem efeitos antiagregantes plaquetários e ateroprotetores e reduzem a pressão arterial. (22)

Num estudo conduzido por Oniga e a sua equipa, as partes aéreas de *O. vulgare* foram colhidas durante o período de floração e procedeu-se à extração do produto vegetal com etanol (70%). A análise por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), acoplada a detetor de espectrometria de massa possibilitou a identificação de seis flavonóides (hiperósido, isoquercitrina, rutina, quercitrina, quercetina e luteolina). O hiperósido foi o flavonóide predominante, seguido da isoquercitrina, rutina e quercitrina. (10)

De acordo com Veenstra e Johnson, os flavonóides mais abundantes no extrato hidrometanólico (80%) de *O. vulgare* são luteolina 7-*O*-glucósido, luteolina *O*-glucurónido, apigenina 7-*O*-glucurónido e rutina, na infusão são a luteolina *O*-glucurónido, luteolina 7-*O*-glucósido,

apigenina 7-*O*-glucurónido e kamferol *O*-metilado e no decocto são a luteolina *O*-glucurónido, luteolina 7-*O*-glucósido, apigenina 7-*O*-glucurónido e kamferol *O*-metilado. Os extratos hidroetanólico (70%) e hidrometanólico (70%) têm como flavonóide principal a luteolina 7-*O*-glucósido. (23)

As subclasses de flavonóides presentes em espécies de orégãos apresentam maior atividade para certas doenças. Tomo a liberdade de mencionar, a título exemplificativo, o facto de as flavonas estarem associadas a propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias, antioxidantes, antiasmáticas, anti úlceras, diminuição do risco de doenças cardiovasculares, antidiabéticas e anticancerígenas. Por outro lado, os flavonóis relacionam-se com a diminuição do risco de doenças cardiovasculares. (11)

7.1.2 Ácidos fenólicos

Os ácidos fenólicos, metabolitos secundários amplamente distribuídos por todo o reino vegetal, são fenóis que possuem um grupo carboxílico. (24)

Podem ser distinguidas duas classes de ácidos fenólicos: os ácidos hidroxibenzóicos (derivados de ácido hidroxibenzóico) e os ácidos hidroxicinâmicos (derivados de ácido hidroxicinâmico) (Figura 3). (20)

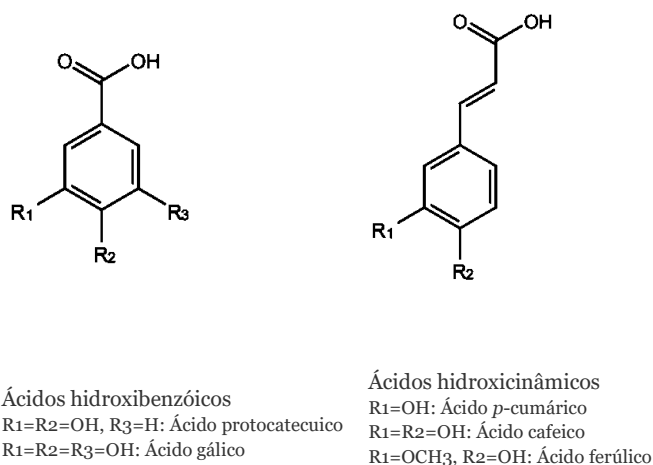


Figura 3 – Estrutura geral dos ácidos fenólicos.

Os ácidos fenólicos apresentam propriedades antioxidantes, através da doação de eletrões e transferência de átomos de hidrogénio para os radicais livres. De facto, estudos *in vitro* demonstraram que os ácidos fenólicos funcionam como sequestradores de radicais livres, agentes redutores e inibidores da formação de radicais de oxigénio. (25)

A literatura refere que o ácido rosmarínico é o ácido fenólico mais abundante no extrato hidrometanólico a 70% e 80%, no extrato hidroetanólico a 70%, na infusão e no decocto de *O. vulgare*. (23) Para além deste, estão ainda presentes ácido cafeico, ácido chicórico e ácido *p*-cumárico. (11)

Num estudo conduzido por Oniga (referido anteriormente), foram identificados quatro ácidos fenólicos - ácidos gentísico, clorogénico, *p*-cumárico e rosmarínico. Uma vez mais, o ácido fenólico predominante foi o ácido rosmarínico, seguido do ácido clorogénico, enquanto o ácido gentísico e ácido *p*-cumárico foram encontrados em quantidades vestigiais. (10)

7.1.3 Funções fisiológicas

Os compostos fenólicos são acumulados em tecidos vegetais (folhas, flores, caules e raízes), como resposta ao stress biótico e abiótico. Deste modo, os compostos fenólicos auxiliam as plantas na sobrevivência e adaptação às perturbações ambientais, através das várias funções fisiológicas que desempenham. (11)

Seguindo a linha de raciocínio apresentada no parágrafo anterior, foi relatado que os flavonóides desempenham diversas funções nas plantas, como pigmentação, regulação do crescimento, estimulação de nódulos fixadores de azoto, resistência a doenças e absorção de radiação ultravioleta (UV). Para além disso, os flavonóides podem regular o movimento das auxinas e o catabolismo, modulando diferentes fenótipos e características morfológicas e anatómicas das plantas. Assume-se como ponto de particular enfoque, o facto de os flavonóides desempenharem um papel na proteção das plantas contra insetos e herbívoros, uma vez que a sua presença pode alterar a palatabilidade das plantas, reduzir o seu valor nutritivo, diminuir a digestibilidade ou atuar como toxinas. Adicionalmente, foi relatado que a rutina aumenta a resistência da membrana e a protege do dano oxidativo. (11)

No que concerne aos ácidos fenólicos, também estes se encontram envolvidos em mecanismos de defesa contra stress biótico e abiótico. Os fatores bióticos e abióticos, como questões ambientais e estratégias agronómicas, podem influenciar a via biossintética, pelo que o conteúdo de ácido fenólico é variável. Além disso, a influência genética deve ser considerada, pois as interações genético-ambientais podem resultar numa grande flutuação do conteúdo fenólico entre espécies. Importa ainda referir que derivados do ácido hidroxicinâmico servem como moléculas precursoras para estilbenos, chalconas, flavonóides, lignanos e antocianinas. (25)

7.1.4 Manipulação do seu conteúdo

Tal como referido anteriormente, as espécies de orégãos são uma fonte importante de flavonóides e ácidos fenólicos, que assumem particular enfoque devido à sua potencial utilização como agentes antioxidantes, anti-inflamatórios e anticancerígenos. Deste modo, o aumento de compostos fenólicos em espécies de orégãos é desejado e pode ser aprimorado através de diversos métodos. (11)

O principal método agrícola consiste no aumento do teor destes compostos através da manipulação de nutrientes (como a aplicação de fertilizantes de azoto) e através de estratégias de irrigação. Relativamente à manipulação de nutrientes, provou-se que o conteúdo total de

ácido rosmarínico de *O. vulgare* pode ser aumentado quando se manipula o conteúdo de prolina. (11)

Alguns estudos referem o efeito da luz no conteúdo de compostos fenólicos. De facto, o tratamento com radiação UV pode aumentar o conteúdo de ácido rosmarínico em *O. vulgare*. Além disso, o tratamento com UV-B aumenta a atividade da chalcona sintase, enzima que catalisa a conversão de *p*-coumaroil-CoA e malonil-CoA em naringenina chalcona (precursora dos flavonóides). (11) (26)

Por outro lado, eliciadores são compostos que podem induzir reações de defesa da planta que resultam na produção de metabolitos secundários, como flavonóides e ácidos fenólicos. Verificou-se que a concentração de quitosana, biopolímero produzido pela desacetilação da quitina, teve impacto na estimulação de flavonóides e ácidos fenólicos. (27)

Embora o aumento do teor de flavonóides e ácidos fenólicos seja desejado devido aos seus efeitos benéficos na saúde humana, importa referir que elevadas concentrações destes compostos mostraram uma redução no crescimento e reprodução das plantas. (11)

7.2 Componentes do óleo essencial

O óleo essencial, constituinte bastante relevante para o valor fitomedicinal de *O. vulgare*, é sintetizado em tricomas glandulares, que ocorrem na superfície de caules, folhas e flores. Estes tricomas têm uma cabeça secretora composta por 12 a 16 células glandulosas, cobertas por uma cutícula comum, na qual o óleo essencial é libertado. Os fatores que influenciam a densidade e o tamanho dos tricomas glandulares, impactando assim diretamente no rendimento do óleo essencial, são definidos geneticamente e ambientalmente. (12)



Figura 4 – *Origanum vulgare*: planta (à esquerda); tricomas glandulares na superfície inferior da folha (no meio); tricoma secretor contendo óleo essencial (à direita). Fonte: Lombrea et al (12)

A Farmacopeia Portuguesa providencia monografias relativas a diversos óleos essenciais economicamente relevantes. Estas incluem ensaios de pureza, identificação e doseamento, garantindo a qualidade pretendida dos produtos vegetais. Segundo a Farmacopeia Portuguesa, um óleo essencial consiste num “produto odorífero, geralmente de composição complexa, obtido a partir de uma matéria-prima vegetal botanicamente definida, por arrastamento pelo vapor de água, por destilação a seco ou por um processo mecânico apropriado sem aquecimento”. Posteriormente, o óleo essencial é separado da fase aquosa através de um processo físico que não envolva alteração da sua composição. (14)

Também conhecido como óleo volátil ou óleo etéreo, um óleo essencial refere-se a um líquido concentrado, hidrofóbico e lipofílico, que contém compostos aromáticos altamente voláteis. Para a planta, os óleos essenciais são considerados vitais, uma vez que conferem proteção contra parasitas e infeções. (28)

A crescente procura de óleos essenciais aumenta a preocupação de ocorrência de adulterações e consequente decréscimo de qualidade. A Organização Internacional de Normalização de Óleos Essenciais, que Portugal integra através da Comissão Técnica de Óleos Essenciais, tem contribuído para assegurar a sua segurança e eficácia. Reconhecendo a ocorrência de variabilidade química, as normas identificam gamas de variação dos componentes dominantes dos óleos. Deste modo, assegurar a qualidade e a sustentabilidade da produção de óleos essenciais requer um conhecimento preciso de cada espécie e um envolvimento empenhado desde o cultivo ao isolamento final. (29)

Importa referir que os óleos essenciais possuem propriedades antibacterianas, antifúngicas e antioxidantes, (30) pelo que podem ser uma opção não farmacológica para diversas patologias, desde que seja assegurada a sua qualidade e segurança. O termo “aromaterapia” refere-se à utilização controlada de óleos essenciais, aplicados externamente ou internamente, promovendo assim a saúde e o bem-estar geral. Deste modo, a aromaterapia assume-se como uma terapia alternativa e complementar que utiliza óleos essenciais como principal agente terapêutico. (31)

A aplicação de óleos essenciais é bastante extensa, uma vez que são utilizados como ingredientes em perfumes, produtos para cuidados corporais e capilares, soluções antissépticas orais e dentífricos e produtos de limpeza doméstica. (32)

Os terpenos são um dos principais grupos de compostos encontrados no óleo essencial. Estes são classificados de acordo com o número de unidades de isopreno que possuem, sendo os mais comuns os monoterpenos (2 unidades de isopreno) e sesquiterpenos (3 unidades de isopreno). (33)

A ISO 13171:2016 especifica determinadas características do óleo essencial de *O. vulgare*, onde são impostos parâmetros de identificação e controlo de qualidade, como determinação da aparência, cor, odor, densidade, índice refrativo, rotação ótica e miscibilidade no etanol. Para

além disso, a ISO 13171:2016 define a composição química do óleo essencial de *O. vulgare*, obtido por destilação a vapor das partes superiores floridas da planta. A composição química foi determinada através de cromatografia gasosa em coluna capilar, com detetor de ionização de chama, tendo-se verificado que carvacrol (álcool monoterpénico) é o constituinte maioritário, seguido de *p*-cimeno (monoterpeno), γ -terpinemo (monoterpeno) e timol (álcool monoterpénico) (Tabela 2). (34)

Tabela 2 – Composição química do óleo essencial de *Origanum vulgare*. Fonte: ISO 13171:2016 (34)

Component	Minimum %	Maximum %
α -Thujene	0,2	1,5
α -Pinene	0,2	2,5
Myrcene	0,5	3,0
α -Terpinene	0,5	2,0
<i>p</i> -Cymene	4,0	10,0
γ -Terpinene	3,0	9,0
Linalool	traces ^a	3,0
Terpinen-4-ol	0,5	2,0
Thymol	0,5	5,0
Carvacrol	60,0	80,0
β -Caryophyllene	0,5	4,0

Cleff e os seus colaboradores, procederam à extração do óleo essencial de *O. vulgare* através de hidrodestilação em Clevenger e à sua análise por cromatografia gasosa acoplada a detetor de ionização de chama. A análise cromatográfica do óleo essencial possibilitou a identificação de 34 constituintes, sendo que os que se encontram em maiores concentrações são terpineno-4-ol (álcool monoterpénico), timol, γ -terpinemo, α -terpineol (álcool monoterpénico), carvacrol, β -cariofileno (sesquiterpeno) e metilcarvacrol (álcool monoterpénico). (35) De salientar que o carvacrol, timol, γ -terpineno e *p*-cimeno representam 70,2% a 98% dos compostos ativos do óleo essencial. (35)

Veenstra e Johnson referem que os fitoquímicos mais abundantes no óleo essencial de *O. vulgare* são carvacrol, timol, γ -terpineno, δ -terpineol (álcool monoterpénico), 1,8-cineol (monoterpeno), borneol (álcool monoterpénico), canfeno (monoterpeno), 1-octen-3-ol (álcool) e β -cariofileno. (23)

Wijesundara e Rupasinghe determinaram a composição química do óleo essencial de *O. vulgare*, obtido por hidrodestilação da planta inteira seca, recorrendo à cromatografia gasosa acoplada a detetor de espetrometria de massa (perfil qualitativo) e à cromatografia gasosa acoplada a detetor de ionização de chama (perfil quantitativo). (36) Estes autores identificaram α -pineno (monoterpeno), mirceno (monoterpeno), α -terpineno (monoterpeno), *p*-cimeno, γ -terpineno, α -tujona (monoterpeno), timol, carvacrol, trans-cariofileno (sesquiterpeno), humuleno (sesquiterpeno), benzociclobutano e éter metílico de isotimol (álcool monoterpénico), sendo os componentes predominantes o carvacrol, *p*-cimeno e trans-cariofileno. (36)

O óleo essencial de *O. vulgare* é conhecido pelos seus efeitos antissépticos, antiespasmódicos e antioxidantes. (32) Entre os compostos presentes no óleo essencial, o timol e carvacrol (Figura 5) têm sido reportados na literatura pela sua excelente atividade antimicrobiana. Estes têm como alvos as membranas celulares, particularmente as proteínas membranares. (37)

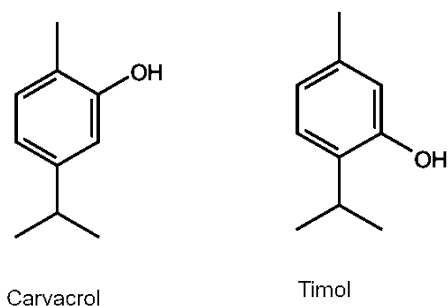


Figura 5 – Estruturas químicas de carvacrol e timol.

O uso deste óleo essencial como conservante de alimentos é bastante limitado, devido ao seu odor intenso, que afeta negativamente as propriedades organolépticas dos alimentos. (32)

7.3 Triterpenos e esteróis

Os triterpenos são uma subclasse dos terpenos, quimicamente caracterizados pela presença de seis unidades de isopreno, com um total de 30 átomos de carbono. Já os esteróis contêm 27 átomos de carbono, dado que carecem das substituições em C4 e C14 características dos triterpenos. Estes fitoquímicos têm mostrado um largo espectro de atividades biológicas, nomeadamente anti-inflamatória, anti nociceptiva, hepatoprotetora, sedativa, antioxidante, antialérgica, antiangiogénica, antimicrobiana e anticancerígena. (38)

O ácido oleanólico e o seu isómero, ácido ursólico, são triterpenóides pentacíclicos presentes no reino vegetal como ácidos livres ou na forma conjugada (saponinas triterpenóides). Estes compostos (Figura 6) foram isolados de amostras de *O. vulgare*. O ácido oleanólico e o ácido ursólico possuem elevada atividade anti-inflamatória, cujo mecanismo afeta simultaneamente diversos alvos numa ou mais vias de sinalização. (39)

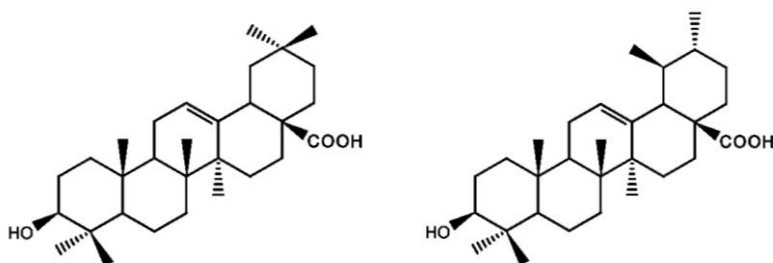


Figura 6 – Estruturas químicas de ácido oleanólico e ácido ursólico.

8 Atividades biológicas e usos terapêuticos

Segundo a Organização Mundial de Saúde, um dos principais objetivos das atividades no âmbito da medicina tradicional consiste em promover a sua utilização adequada, desenvolvendo e fornecendo padrões internacionais, diretrizes técnicas e metodologias. (40)

O impacto da medicina tradicional difere bastante entre países, uma vez que enquanto uns a consideram como uma prioridade para os cuidados de saúde, noutros esta assume um papel de medicina complementar ou alternativa. (40)

Existe uma crença generalizada de que as preparações à base de plantas são intrinsecamente inofensivas. No entanto, o uso extensivo de plantas pode ser potencialmente tóxico se usadas incorretamente ou como substitutas de medicamentos convencionais. Portanto, tanto os utentes como os profissionais de saúde devem realizar uma avaliação de risco-benefício prévia ao uso de qualquer fitoterapia. Também o conhecimento da correlação existente entre os compostos que ocorrem nas plantas e as suas bioatividades é um requisito necessário para garantir a eficácia e a qualidade dos medicamentos fitoterápicos. (41)

O. vulgare tem sido usado na medicina tradicional para aliviar condições como asma, bronquite, tosse, diarreia, indigestão, dor de estômago, distúrbios menstruais, infeções, inflamação e diabetes. (11)

Nos subcapítulos seguintes serão abordados diversos estudos que evidenciam as diferentes atividades biológicas de *O. vulgare*, numa perspetiva de potenciais usos terapêuticos benéficos a uma sociedade que tem procurado alternativas às terapias convencionais.

8.1 Antioxidante

Os sistemas biológicos equilibram reações de oxidação e redução, assegurando condições adequadas à vida. A interrupção na homeostase redox pode ser causada por uma acumulação de moléculas oxidantes, devido a uma superprodução, ou perda da capacidade de redução celular. Os agentes oxidantes acumulados possuem a capacidade de oxidar o ácido desoxirribonucleico (ADN), as proteínas e os lípidos, alterando assim a sua estrutura, função e propriedades físicas. Deste modo, a perturbação do equilíbrio redox pode resultar em graves interrupções da homeostase biológica, conduzindo conseqüentemente a doença ou morte. (42)

Como referido anteriormente, *O. vulgare* é uma fonte rica em compostos fenólicos com forte atividade antioxidante, o que o qualifica como um alimento com potenciais efeitos benéficos para a manutenção e promoção da saúde. (10)

O extrato hidroetanólico (70%), obtido a partir das partes aéreas de *O. vulgare* colhidas durante o período de floração, foi testado por Oniga e a sua equipa, relativamente à sua atividade antioxidante, recorrendo a diversos modelos *in vitro*. A atividade antioxidante do extrato de *O.*

ulgare foi significativa, uma vez que demonstrou forte capacidade antioxidante de redução dos íons cúprico e férrico (1284 μM equivalente ao Trolox (TE)/g, e 794,40 μM TE/g, respetivamente) e capacidade antioxidante contra o radical superóxido (44 μM TE/g). Adicionalmente, este estudo evidenciou ainda que o ácido rosmarínico é o composto que mais contribui para a atividade antioxidante do extrato. (10)

Coccimiglio e os seus colaboradores examinaram as propriedades antioxidantes do extrato etanólico de folhas de *O. vulgare* e dos seus componentes individuais, nomeadamente timol, carvacrol, *p*-cimeno e 1-octacosanol. Células A549 (células epiteliais de adenocarcinoma de pulmão humano) foram pré-tratadas durante 24 horas com o extrato em concentrações que variaram de 0 a 2,93 $\mu\text{g/mL}$, seguido por tratamento com 500 μM de peróxido de hidrogénio (H_2O_2). Recorreu-se ao ensaio do brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio (MTT) para avaliar a sobrevivência celular, e observou-se que o pré-tratamento resultou num efeito protetor contra H_2O_2 dependente da concentração (Figura 7). (43)

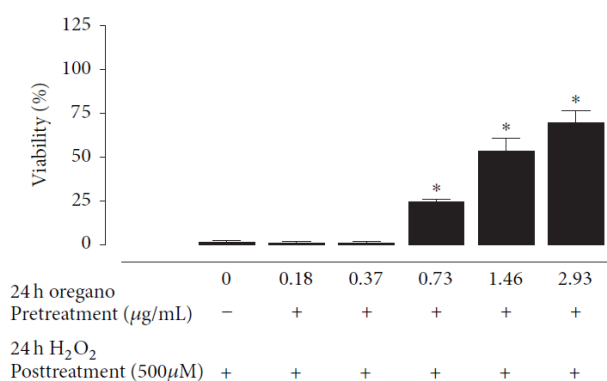


Figura 7 – Efeito antioxidante do extrato etanólico de *Origanum vulgare* contra a citotoxicidade induzida por H_2O_2 em células A549. Fonte: Coccimiglio et al (43)

Adicionalmente, a pré-incubação de células A549 com concentrações não tóxicas de carvacrol ou timol mostrou que ambos protegeram contra a citotoxicidade induzida por H_2O_2 , sendo este efeito protetor mais elevado com o carvacrol (Figura 8). Observou-se ainda que inclusão de *p*-cimeno e/ ou 1-octacosanol na mistura de carvacrol e timol não contribuiu para os efeitos antioxidantes desta. Assim, de acordo com este estudo, as atividades antioxidantes do extrato de *O. vulgare* foram atribuídas principalmente ao carvacrol e timol. (43)

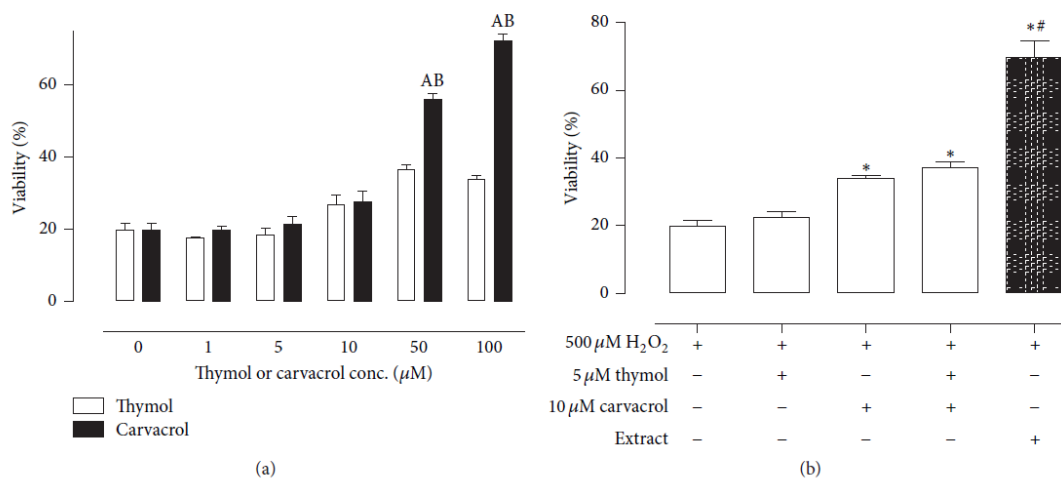


Figura 8 – Efeito antioxidante de (a) carvacrol e timol; (b) timol e/ou carvacrol. Fonte: Coccimiglio et al (43)

Um outro trabalho aponta para a interação sinérgica de timol e carvacrol, uma vez que este relata uma atividade antioxidante mais elevada do óleo essencial de *O. vulgare* em comparação com os álcoois monoterpênicos individuais (44).

Um estudo conduzido por Sharifi-Rigi e Heidarian teve como objetivo avaliar os efeitos protetores do extrato hidroetanólico (70%) das folhas de *O. vulgare* na nefrotoxicidade aguda e no stress oxidativo renal causados pelo paraquato, herbicida com elevada toxicidade. Foram distribuídos aleatoriamente quarenta ratos em cinco grupos (G1-G5): G1 foi utilizado como controle; G2 recebeu apenas paraquato (25 mg/kg/dia); G3, G4 e G5 receberam doses orais de paraquato e extrato hidroetanólico de folhas de *O. vulgare* (200, 400, 800 mg/kg/dia, respetivamente). Após duas semanas, observou-se que a administração de extrato aumentou os níveis renais de vitamina C, as atividades enzimáticas da catalase e da superóxido dismutase e diminuiu a expressão do gene do fator de necrose tumoral (TNF) α renal e os níveis de malondialdeído, ureia sérica e creatinina. Estes resultados mostraram que o extrato de *O. vulgare* tem efeitos protetores contra a nefrotoxicidade, efeitos esses que podem ser decorrentes das suas propriedades antioxidantes. (45)

Martins e a sua equipa avaliaram as propriedades antioxidantes de diferentes extratos de *O. vulgare* através da determinação do poder redutor (RP), eliminação de radicais livres (RSA), inibição do branqueamento do β -caroteno (CBI) e inibição da peroxidação lipídica (LPI) em homogenatos de células cerebrais. A infusão e o decocto apresentaram RP e RSA semelhantes, mas o decocto proporcionou CBI e LPI mais elevados (Tabela 3). A infusão e o decocto apresentaram, em todos os ensaios realizados, maior atividade antioxidante do que o extrato hidrometanólico (80%). Para além destes dados, os autores referem que a atividade antioxidante se relaciona com compostos fenólicos, principalmente flavonóides, visto que o decocto apresentou o maior teor total de flavonóides e compostos fenólicos, seguido da infusão e

do extrato hidrometanólico. Deste modo, este estudo demonstra que o decocto pode ser usado para fins antioxidantes. (1)

Tabela 3 – Atividade antioxidante (valores de EC₅₀, µg/mL) da infusão, decocto e extrato hidrometanólico de *Origanum vulgare*. Fonte: Martins *et al* (1)

	Infusion	Decoction	Hydroalcoholic extract
DPPH scavenging activity (RSA)	142.43 ± 10.30 ^a	132.93 ± 6.61 ^a	246.45 ± 24.00 ^b
Reducing power (RP)	116.26 ± 0.45 ^a	111.06 ± 8.16 ^a	237.45 ± 8.51 ^b
β-carotene bleaching inhibition (CBI)	262.30 ± 2.58 ^b	115.69 ± 16.34 ^c	371.45 ± 12.40 ^a
TBARS inhibition (LPI)	22.75 ± 0.54 ^b	8.73 ± 0.55 ^c	33.66 ± 2.93 ^a

Gutiérrez-Grijalva e os seus colaboradores referem igualmente que os flavonóides e ácidos fenólicos de *O. vulgare* apresentam propriedades antioxidantes. (11)

Tal como referido no estudo anterior, a capacidade antioxidante de *O. vulgare* também pode ser afetada pelo processo de extração. Os autores observaram que o decocto apresentou maior teor total de compostos fenólicos e exibiu atividades antioxidantes mais elevadas do que a infusão, indicando que um tempo de extração mais longo é mais adequado na obtenção desses compostos. Adicionalmente, os autores atribuíram a capacidade antioxidante das amostras de *O. vulgare* principalmente à presença de ácido rosmarínico, chicórico e cafeico. (11)

Em 2014, Shokrzadeh e os seus colaboradores referem a lesão em tecidos normais como principal efeito secundário de ciclofosfamida, composto alquilante antineoplásico. Neste âmbito, conduziram um estudo para avaliar o efeito protetor de um extrato hidroetanólico (75%) de *O. vulgare* (planta inteira) contra o dano oxidativo pulmonar induzido por ciclofosfamida em camundongos. Os animais foram pré-tratados com várias doses de extrato (50, 100, 200 e 400 mg/kg) durante 7 dias consecutivos, seguido de uma injeção de ciclofosfamida. Posteriormente, os camundongos foram sacrificados e foram realizados estudos bioquímicos e histológicos. (46)

Verificou-se que a administração do extrato de *O. vulgare* aumentou a atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase e o conteúdo de glutatona no tecido pulmonar. O extrato também mostrou potentes propriedades de eliminação de radicais livres. Portanto, *O. vulgare* teve efeitos protetores dose-dependentes sobre a peroxidação lipídica induzida por ciclofosfamida nos tecidos pulmonares, através da sua capacidade de aumentar a atividade antioxidante e eliminar as espécies reativas de oxigénio (ROS). Além disso, *O. vulgare* reduziu as alterações histopatológicas induzidas pela ciclofosfamida no tecido pulmonar. (46)

Pensa-se que as propriedades referidas se devem aos compostos fenólicos, como ácidos rosmarínico, cafeico, *p*-cumárico e protocatecuico e quercetina. Esses compostos possuem grupos hidroxilo, que atuam como doadores de hidrogénio para os radicais peróxidos produzidos. Para além disso, o timol e carvacrol do óleo essencial de *O. vulgare* podem atuar como potentes agentes quimioprotetores, uma vez que também estes possuem grupos hidroxilo. *O. vulgare* apresenta-se assim como terapia candidata para reduzir os efeitos secundários da quimioterapia, particularmente a toxicidade pulmonar. (46)

Em 2017, Bulfon e a sua equipa desenharam um estudo que pretendia investigar os efeitos de extratos hidroetanólicos comerciais de *O. vulgare* em leucócitos purificados de rins de truta. As células foram cultivadas num meio contendo doses crescentes de extratos (1:2–1:64, 100 µl/poço, a partir da solução mãe com concentração de 2 mg/ml) e foram testadas quanto à produção de ROS, após estimulação com forbol-12-miristato-13-acetato. Após uma exposição de 2 horas, observou-se que o extrato reduziu fortemente a atividade oxidativa, de forma dose-dependente. Os resultados sugerem que *O. vulgare* pode ser considerado uma fonte confiável de novos antioxidantes para uso na aquacultura. (47)

Estas propriedades antioxidantes exibidas por *O. vulgare* são comumente atribuídas ao seu conteúdo de compostos fenólicos. Estes podem atuar nos leucócitos, eliminando as ROS produzidas pelas células ou modificando a sua reatividade ao forbol-12-miristato-13-acetato. De facto, vários autores demonstraram que os compostos fenólicos podem entrar nas células e inibir a montagem das subunidades da NADPH oxidase, bem como a libertação da mieloperoxidase. (47)

Ainda assim, uma vez que a composição química e complexidade dos extratos vegetais comerciais usados não são exaustivamente conhecidos, investigações adicionais serão necessárias no futuro para validar e esclarecer os resultados do presente estudo. (47)

A atividade antioxidante de *O. vulgare* encontra-se resumida na Tabela 4.

Tabela 4 – Resumo da atividade antioxidante de *Origanum vulgare*.

Tipo de extrato	Parte da planta	Composto(s) responsável(éis) pela atividade antioxidante	Ensaio antioxidante	Referência
Hidroetanólico (70%)	Partes aéreas	Ácido rosmarínico	Redução dos iões cúprico e férrico, superóxido	(10)
Hidroetanólico (70%)	Folhas	-	Catalase e superóxido dismutase	(45)
Hidroetanólico (75%)	Toda a planta	Ácido rosmarínico, ácido cafeico, ácido <i>p</i> -cumárico, ácido protocatecuico, quercetina	DPPH	(46)
Hidroetanólico	-	-	Forbol-12-miristato-13-acetato	(47)
Etanólico	Folhas	Timol, carvacrol	Peróxido de hidrogénio	(43)
Óleo essencial	-	Timol, carvacrol	DPPH	(44)
Infusão Decocto Hidrometanólico (80%)	Partes aéreas	Compostos solúveis em água	RP, RSA, CBI, LPI	(1)
Hidrometanólico (80%)	Folhas	Ácido rosmarínico	Conteúdo fenólico total, absorbância do radical de oxigénio	(11)

Hidrometanólico (80%)	Folhas	Ácido rosmarínico, (-) - epicatequina	DPPH, ABTS (2,2'-azino-bis (3- etilbenzotiazolin) 6- ácido sulfónico), redução do ião férrico
Hidrometanólico (80%)	-	Ácido rosmarínico, ácido cafeico, luteolina 7- <i>O</i> -glucósido, apigenina 7- <i>O</i> -glucuronido	Conteúdo fenólico total, redução do ião férrico
Aquoso, metanólico, acetato de etilo, hexano	Folhas	Ácido rosmarínico, ácido cafeico, ácido chicórico, ácido <i>p</i> -cumárico	Conteúdo fenólico total, DPPH, capacidade antioxidante total, poder redutor, radical superóxido
Metanólico	Folhas	Ácido rosmarínico, eriodictiol, naringenina	Conteúdo fenólico total, absorbância do radical de oxigénio
Aquoso	-	Eriodictiol, apigenina, ácido cafeico, kaempferol	Conteúdo fenólico total, DPPH

8.2 Anti-inflamatória

A inflamação consiste numa resposta adaptativa desencadeada por estímulos e condições nocivas, a fim de detetar e destruir agentes nocivos. As fontes de inflamação incluem infeções, exposição a alergénios, radiação, produtos químicos, doenças crónicas, obesidade, consumo de álcool, tabaco e uma dieta hipercalórica. (48)

A inflamação pode ser classificada em aguda ou crónica. A inflamação aguda é um estágio inicial da inflamação, mediada pela ativação do sistema imunitário. Esta persiste apenas por um curto período e geralmente é benéfica para o organismo. Em contraste, a inflamação crónica dura por um longo período e pode predispor o hospedeiro a várias doenças crónicas, incluindo cancro. (49)

Durante a inflamação, a síntese de mediadores pro-inflamatórios é ativada, tais como óxido nítrico (NO), ROS, citocinas, prostaglandinas, NO sintase induzível e ciclooxigenases. Quando a resposta inflamatória se encontra desregulada, uma superprodução desses mediadores é desencadeada, causando processos patológicos associados a doenças. Portanto, a inibição dos mediadores pró-inflamatórios citados é um objetivo importante para o tratamento de doenças inflamatórias. (11)

Existem diversos estudos que sugerem as propriedades anti-inflamatórias de *O. vulgare*. A infusão de *O. vulgare* (folhas e flores) foi avaliada a fim de conhecer o seu efeito na secreção de interleucina (IL)-8, uma citocina pró-inflamatória e promotora de cancro, nas linhagens de

células cancerígenas HT-29 e PC3. Quando as células foram tratadas com a infusão e estimuladas com TNF- α , a concentração de IL-8 no meio foi significativamente reduzida em ambas as linhas celulares. Os autores atribuíram ao ácido cafeico presente na infusão a diminuição da secreção de IL-8 nas células cancerígenas HT-29 e PC3. (11)

Num estudo realizado por Santis e os seus colaboradores foram analisados os efeitos imunomoduladores do extrato hidroalcoólico de *O. vulgare* (planta inteira). Os efeitos do extrato foram testados em células dendríticas derivadas de monócitos humanos, macrófagos tipo 1 e tipo 2 infetados com BCG. O tratamento com o extrato (15 μ l) de células dendríticas infetadas reduziu significativamente a produção de TNF- α e IL-12 e aumentou a síntese de TGF- β (Figura 9). Os resultados mostraram ainda, através de HPLC acoplado a detetor de matriz de diodo, que a capacidade de ativar a resposta anti-inflamatória é partilhada por diferentes frações, sugerindo que diversas moléculas bioativas estão presentes no extrato hidroalcoólico. Estes resultados permitiram assim concluir que *O. vulgare* limita a resposta inflamatória *in vitro*. (50)

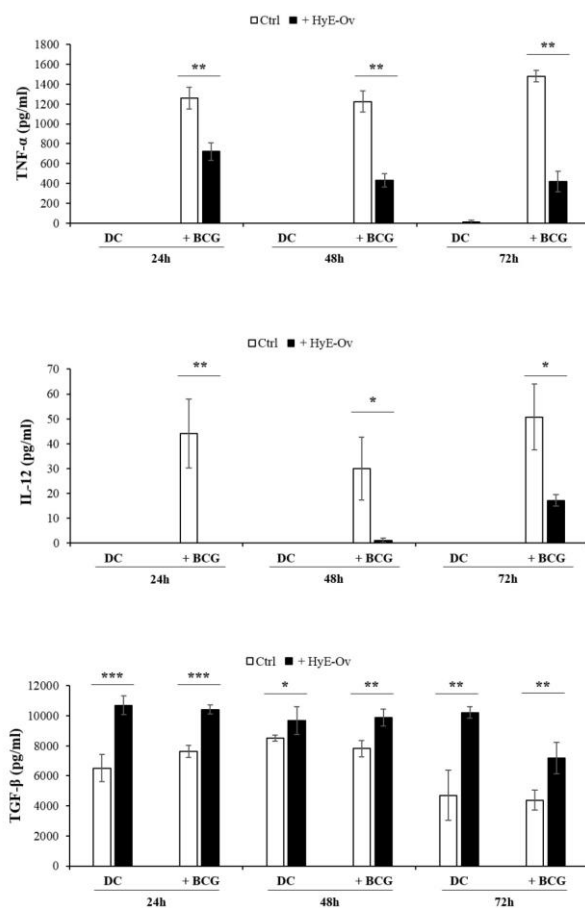


Figura 9 – Resposta inflamatória de TNF- α , IL-12 e TGF- β . Fonte: Santis et al (50)

O trabalho desenvolvido por Avola e os seus colaboradores permitiu avaliar a atividade anti-inflamatória e a capacidade de cicatrização do óleo essencial de *O. vulgare*, em queratinócitos humanos NCTC 2544 tratados com interferão gama, histamina ou submetidos a um teste de raspagem. Foi verificada a expressão de mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente ROS, molécula de adesão intercelular 1, NO sintase induzível e ciclooxigenase 2. O dano ao ADN foi demonstrado pela formação de 8-OHdG e ativação do antígeno nuclear de proliferação celular. Além disso, a modificação dos componentes da matriz extracelular foi examinada pela determinação da metaloproteinase da matriz 1 e 12. Em comparação com o controle não tratado, o óleo essencial de *O. vulgare* (25 µg/mL) mostrou eficácia no aumento da motilidade celular (Figura 10). Em células tratadas com interferão gama e histamina, o óleo essencial de *O. vulgare* exibiu uma redução significativa dos mediadores pró-inflamatórios referidos, 8-OHdG e metaloproteinase da matriz 1 e 12. (51)

Deste modo, o óleo essencial de *O. vulgare* provou ser útil na redução de parâmetros envolvidos na inflamação e no apoio à motilidade celular durante a cicatrização de feridas. (51)

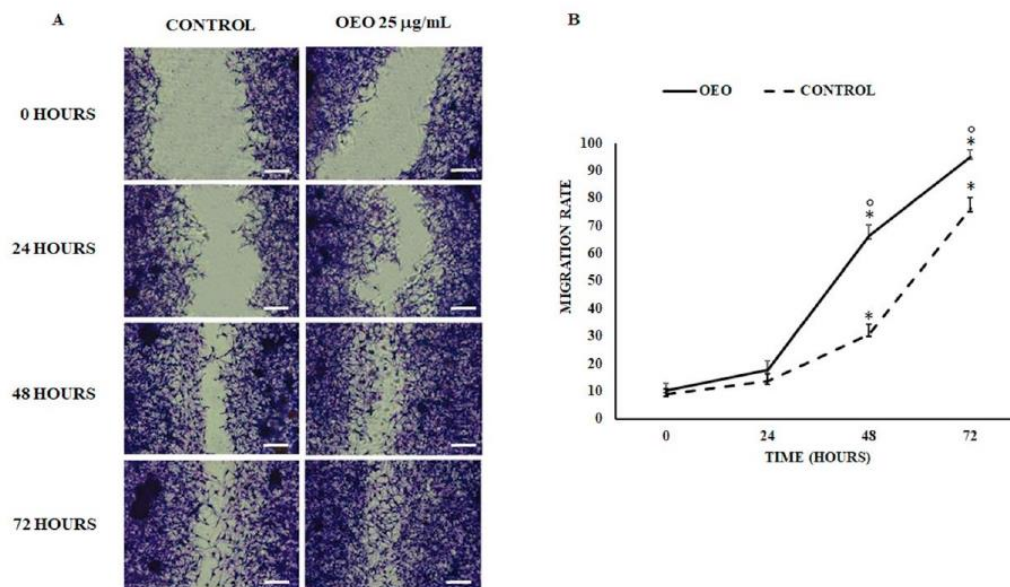


Figura 10 – (a) Observação microscópica do ensaio de raspagem; (b) gráfico com os valores percentuais da taxa de migração. Fonte: Avola et al (51)

Um estudo levado a cabo por Vujicic e os seus colaboradores demonstrou que o tratamento com extrato metanólico de *O. vulgare* atenuou especificamente a resposta pró-inflamatória mediada por células T helper 17 e aumentou as células anti-inflamatórias T helper 2 e T reguladoras, através do impacto em vias de sinalização e fatores de transcrição. (52)

Por último, importa referir o estudo conduzido por Chen, que investigou os efeitos anti-inflamatórios do extrato hidroalcoólico de folhas de *O. vulgare* na lesão induzida pela finasterida em testículos de camundongos e nos parâmetros espermáticos (contagem, viabilidade e motilidade dos espermatozóides). A finasterida provocou significativa destruição e alterações na arquitetura testicular. Os resultados obtidos indicam que o extrato de *O. vulgare*

(100, 200 e 400 mg/kg) melhorou a função e a estrutura do tecido testicular contra a toxicidade induzida por finasterida. (53)

Adicionalmente, a análise dos resultados de citocinas inflamatórias nos grupos tratados com extrato de *O. vulgare* mostrou uma redução significativa dos níveis séricos de IL-6, IL-1 β e TNF- α , previamente aumentadas pela finasterida (Figura 11). (53)

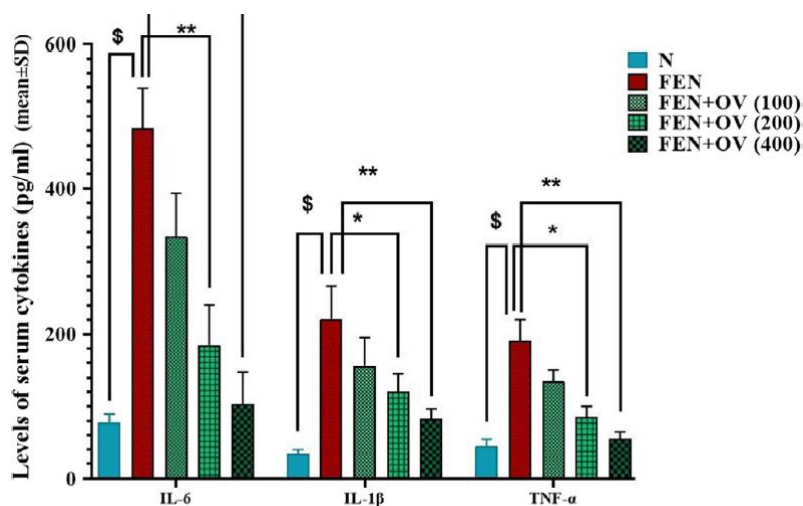


Figura 11 – Comparação dos níveis séricos de IL-6, TNF- α e IL-1 β em grupos de tratamento normal (N), controle positivo (FEN) e extrato de *Origanum vulgare* (OV). Fonte: Chen et al (53)

Observou-se ainda que a espessura do tecido epitelial e a parede dos túbulos seminíferos voltou ao normal nos grupos tratado com *O. vulgare* (400 mg/kg), devido à inibição de processos inflamatórios e à redução do edema por ele causado. (53)

Relativamente aos parâmetros espermáticos, verificou-se que o extrato de *O. vulgare* (400 mg/kg) aumentou significativamente a contagem, a viabilidade e a motilidade dos espermatozóides. (53)

Os resultados obtidos neste estudo permitiram aos autores inferir que o extrato de *O. vulgare* pode ser útil para homens inférteis ou que recebem tratamento com finasterida. (53)

8.3 Anticancerígena

O cancro consiste num crescimento celular desregulado, podendo levar à invasão e disseminação de células do local de origem para outros locais no corpo. (11) Existem diversos fatores de risco para o desenvolvimento de cancro, nomeadamente idade, álcool, determinadas substâncias, inflamação crónica, dieta, hormonas, imunossupressão, agentes infecciosos, obesidade, radiação, tabaco, entre outros. (54)

A comunidade científica tem estudado diversas formas de prevenir o cancro, tais como: mudanças na dieta e estilo de vida, rastreios precoces, quimioprevenção e cirurgia redutora de

risco. (54) Neste contexto, o extrato hidroalcoólico de *O. vulgare* (caules e folhas) foi avaliado quanto à sua atividade antiproliferativa *in vitro* numa linha celular de cancro hepático (HepG2), através do ensaio MTT. (55)

Após 48 horas de incubação, o extrato hidroalcoólico de *O. vulgare* (100–2,5 µg/ml) mostrou possuir efeito antiproliferativo seletivo no cancro hepático, com IC₅₀ de 32,59 µg/ml. (55)

Savini e os seus colaboradores avaliaram o efeito do extrato etanólico de *O. vulgare* (folhas) na viabilidade de células humanas normais (colonócitos) e células de adenocarcinoma de cólon. A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio MTT, após tratamento com o extrato etanólico (100–500 µg/ml). O extrato exerceu efeitos citotóxicos nas células cancerígenas de forma dependente da dose e do tempo, tendo-se verificado que uma dose de 300 µg/mL diminuiu aproximadamente 30% a viabilidade celular, após 24 horas. A seletividade de ação foi confirmada, uma vez que os colonócitos normais não foram afetados pelo extrato. (56)

As propriedades anticancerígenas de *O. vulgare* encontram-se também descritas por Han e Parker, que analisaram a atividade do seu óleo essencial num sistema de fibroblastos dérmicos. O tratamento com o óleo essencial inibiu diversos biomarcadores estudados, tais como proteína quimioatrativa de monócitos, molécula 1 de adesão de células vasculares, molécula de adesão intracelular 1, proteína 10 induzida por interferão gama, quimioatraente alfa de células T induzível por interferão, IL-8, monocina induzida por interferão gama, recetor do fator de crescimento epidérmico, fator estimulador de colónias de macrófagos, metaloproteinase 1 da matriz, inibidor do ativador do plasminogénio 1, inibidor de tecido de metaloproteinase 1 e 2 e colagénio I e III. O óleo essencial (0,011, 0,0037, 0,0012 e 0,00041%, v/v) demonstrou assim exibir atividade antiproliferativa significativa em fibroblastos dérmicos. A análise mostrou ainda um efeito inibitório do óleo essencial em diversas vias de sinalização que desempenham papéis críticos na inflamação, controlo do ciclo celular, resposta a danos no ADN e desenvolvimento e progressão do cancro. O efeito inibitório geral nessas vias de sinalização sugere que a essência de *O. vulgare* pode desempenhar um papel na regulação do ciclo celular e nos mecanismos moleculares do cancro. (57)

Rubin e os seus colaboradores analisaram os efeitos anticancerígenos de um extrato metanólico de *O. vulgare* em linhas celulares SW13 e H295R de tumores adrenocorticais. As linhas celulares foram tratadas com diferentes concentrações do extrato (0,1, 0,5, 1, 5 e 10 µg/µl) e verificou-se, através do ensaio MTT, um IC₅₀ de 0,4 µg/µL para células SW13 e 0,8 µg/µL para células H295R. Os resultados demonstraram que o referido extrato de *O. vulgare* diminuiu a viabilidade celular, modificou o ciclo celular e induziu morte celular (através de necrose) (Figura 12). Estes efeitos podem ser atribuídos a um bloqueio das vias MAPK e PI3K/ Akt. Os resultados obtidos nesta investigação sugerem que este extrato exerce atividades anticancerígenas em linhagens de células tumorais adrenocorticais. (58)

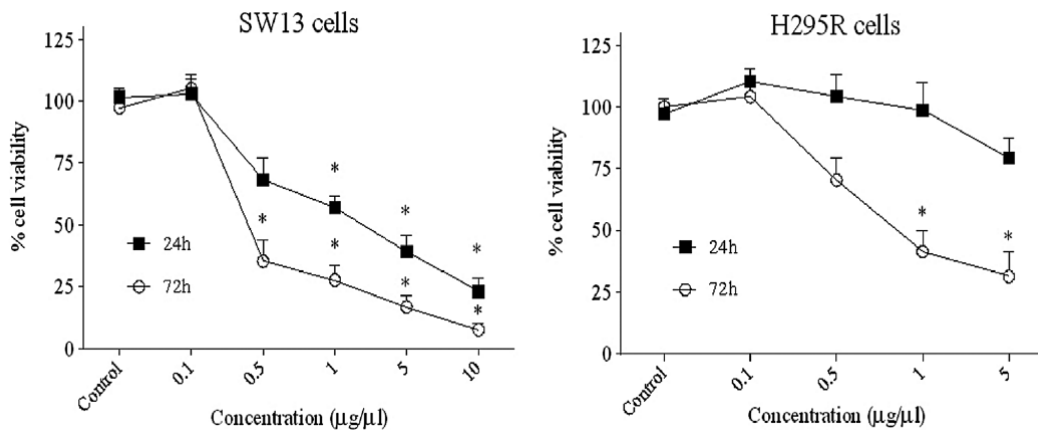


Figura 12 – Resultados do ensaio MTT expressos em percentagem relativamente ao controle (100%). Fonte: Rubin et al (58)

Nanni e a sua equipa estudaram o efeito do extrato hidroalcoólico de *O. vulgare* (planta inteira) em células de melanoma murino (B16-F10) e humano (A375). O extrato (0,1-10 mg/mL) provocou uma redução do crescimento das células B16-F10, com valores de IC₅₀ de 7,23 e 4,72 mg/mL para 24 e 48 horas, respetivamente. O extrato (2, 4, 6, 8 e 10 mg/mL) exibiu ainda atividade antiproliferativa significativa nas células A375, com valores de IC₅₀ para 24 e 48 horas de 9,14 e 7,08 mg/mL, respetivamente. Análises citofluorimétricas e RT-PCR provaram que o extrato bloqueou a divisão celular na fase G₂/ M. (59)

A permeabilização da membrana externa mitocondrial é promovida pela proteína pró-apoptótica Bax. Por outro lado, Bcl-2 é uma proteína antiapoptótica. Como consequência da ativação de Bax, as mitocôndrias danificadas libertam citocromo c no citoplasma, levando à indução da caspase-3 e clivagem da Parp-1. Assim, os níveis de proteínas relacionadas com a apoptose (Bax, Bcl-2, Cycc, caspase-3 e Parp-1) foram avaliados na linha celular A375. Nanni e a sua equipa verificaram que o extrato desencadeou apoptose nas células de melanoma humano (clivagem de Parp-1, aumento das concentrações de Bax e Cycc e diminuição das quantidades de Bcl-2 e pro caspase-3). (59)

A proteína P53 promove a expressão do gene Bax. Assim, foram analisados os níveis de ácido ribonucleico mensageiro e proteína P53 para avaliar os danos ao ADN (deteção de H2AX e 53BP1). O tratamento com *O. vulgare* induziu a regulação positiva de P53 das células A375 e quebras de ADN. A fosforilação da histona 2AX é uma consequência das quebras de fita dupla e simples, pelo que a deteção de H2AX (a forma fosforilada da histona 2AX) é utilizada como marcador de danos ao ADN. Por outro lado, a proteína 1 de ligação a P53 (53BP1) localiza-se apenas em quebras de fita dupla de ADN. As análises destacaram um conteúdo elevado de H2AX e 53BP1. (59)

Danos de ADN frequentemente resultam da ligação a cobre, pelo que co-tratamentos com o extrato de *O. vulgare* (10 mg/mL) e um quelante de cobre (TETA) foram realizados. O sequestro de cobre por TETA protegeu células A375 de danos no ADN induzidos pelo extrato, confirmando que o cobre desempenha um papel fundamental na bioatividade de *O. vulgare* e na clivagem do ADN. (59)

Em massas cancerígenas, a concentração de cobre é geralmente maior do que em tecidos saudáveis, pelo que o extrato de *O. vulgare* exerce atividade citotóxica seletiva contra células tumorais. Uma vez que este mecanismo molecular foi correlacionado à concentração intracelular de íons de cobre, os fitoquímicos do extrato apresentam pouca ou nenhuma toxicidade para células não tumorais. Assim, de acordo com os presentes dados, *O. vulgare* representa um excelente candidato como agente anticancerígeno, sendo altamente seletivo e eficaz contra células de melanoma humano. (59)

Com base nos estudos supramencionados, podemos afirmar que *O. vulgare* é uma fonte promissora de compostos bioativos para o desenvolvimento de novos fármacos no tratamento do cancro, porém são necessárias pesquisas adicionais a fim de compreender em detalhe os mecanismos de ação desses compostos, bem como seus efeitos em modelos *in vivo* e possíveis efeitos secundários que poderiam ocorrer na sua administração. (11)

8.4 Antimicrobiana

8.4.1 Antibacteriana

As descobertas das vacinas e dos antibióticos permitiram a redução drástica da taxa de mortalidade causada por infeções bacterianas em todo o mundo. No entanto, as infeções bacterianas continuam a ser a principal causa de morte entre crianças, idosos e utentes imunocomprometidos, especialmente em países em vias de desenvolvimento. (60)

O uso indiscriminado de antibióticos levou a um crescente número de infeções causadas por bactérias multirresistentes, com conseqüente aumento na morbidade e mortalidade. A disseminação rápida da resistência aos antibióticos representa uma séria ameaça à saúde pública global. (61) Assim, a procura de alternativas viáveis ao uso de antibióticos afigura-se como uma prioridade urgente.

De acordo com Oniga e os seus colaboradores, o extrato hidroetanólico (70%) obtido a partir das partes aéreas de *O. vulgare* (100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56, 0,78, 0,39, 0,19 e 0,09 µL) é bastante efetivo em suprimir o crescimento bacteriano (através do método de difusão em agar) de *Salmonella enteritidis* (Gram negativa), *Escherichia coli* (Gram negativa), *Listeria monocytogenes* (Gram positiva) e *Staphylococcus aureus* (Gram positiva), quando comparado com a gentamicina. (10)

As partes aéreas de *O. vulgare* foram também estudadas por Martins e a sua equipa, os quais realizaram um estudo para determinar a atividade antibacteriana de diferentes tipos de extrato (infusão, decocto e extrato hidrometanólico a 80%) (1). Os resultados revelaram que as amostras foram, em geral, eficazes contra bactérias Gram negativas e Gram positivas testadas, embora o efeito mais pronunciado tenha sido observado contra bactérias Gram negativas, especificamente *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. O extrato hidrometanólico apresentou maior eficácia contra *Escherichia coli* e *Proteus vulgaris*, enquanto o decocto e a infusão apresentaram potencial antimicrobiano semelhante (Tabela 5). (1)

Tabela 5 – Atividade antibacteriana da infusão, decocto e extrato hidrometanólico de *Origanum vulgare*. Fonte: Martins *et al* (1)

Antibacterial activity		Infusion (20 mg/mL)	Decoction (20 mg/mL)	Hydroalcoholic extract (20 mg/mL)
Gram positive	<i>Staphylococcus aureus</i>	–	–	–
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	+	+
Gram negative	<i>Escherichia coli</i>	++	+	+++
	<i>Klebsiella</i> spp.	–	–	–
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	++	++
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	–	+	–
	<i>Enterobacter sakazakii</i>	+	+	+
	<i>Proteus vulgaris</i>	+	+	++

(–) absence of halo; (+) weak halo; (++) moderate halo; (+++) strong halo.

Este estudo confirma que o extrato hidrometanólico pode ser incorporado em formulações com funções antimicrobianas. (1)

O objetivo dum estudo conduzido por Ghitea foi rastrear o efeito do uso do óleo essencial de *O. vulgare* (planta inteira) como tratamento antibacteriano, em comparação com o tratamento com antibióticos em utentes com síndrome metabólica. De realçar que a síndrome metabólica promove infeções agudas e crónicas, devido à condição pró-inflamatória ou por afetar a microbiota. (62)

Um grupo de 106 pessoas com síndrome metabólica foi dividido em quatro subgrupos: L1 (grupo de infeção por *Staphylococcus aureus* com tratamento de óleo essencial), L2 (grupo de infeção por *Escherichia coli* com tratamento de óleo essencial), L3 (grupo de infeção por *Streptococcus pyogenes* com tratamento de óleo essencial) e CG (grupo de controle sem infeção ou tratamento). Observou-se que o óleo essencial de *O. vulgare* possui efeito antibacteriano e reduz infeções não complicadas menores. (62)

Para além disso, este estudo acompanhou a atividade antibacteriana de óleo essencial de *O. vulgare* em culturas padronizadas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes* (Figura 13). Nestas culturas microbianas foram aplicados quatro antibióticos diferentes e três quantidades diferentes de óleo essencial de *O. vulgare* (0,2, 0,4 e 0,6 µL). Os resultados sugerem que o óleo essencial de *O. vulgare* apresenta efeito antibacteriano, semelhante ao tratamento com antibióticos. (62)

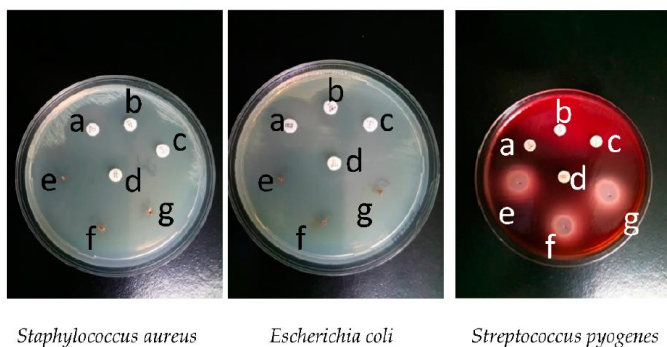


Figura 13 – Antibiogramas nas culturas de *Staphylococcus aureus* (a= azitromicina 15 µg, b= eritromicina 15 µg, c= levofloxacina 5 µg, d= tetraciclina 30 µg, e= óleo essencial de *Origanum vulgare* (EOO) 0,2 µL, f= EOO 0,4 µL, g= EOO 0,6 µL), *Escherichia coli* (a= tetraciclina 30 µg, b= ampicilina 10 µg, c= levofloxacina 5 µg, d= azitromicina 15 µg, e= EOO 0,2 µL, f= EOO 0,4 µL, g= EOO 0,6 µL) e *Streptococcus pyogenes* (a= ampicilina 10 µg, b= eritromicina 15 µg, c= levofloxacina 5 µg, d= tetraciclina 30 µg, e= EOO 0,2 µL, f= EOO 0,4 µL, g= EOO 0,6 µL). Fonte: Ghitea et al (62)

As propriedades antibacterianas do óleo essencial (10 µl/disco) e dos extratos metanólicos (300 µg/disco) de *O. vulgare*, obtidos a partir de partes aéreas da planta selvagem e de cultivo, foram avaliadas contra 30 estirpes bacterianas, tendo-se verificado que o óleo essencial foi eficaz contra 10 estirpes bacterianas, incluindo *Enterobacter spp.*, *Bacillus spp.* e *Staphylococcus aureus*. No entanto, *O. vulgare* de cultivo exibiu atividade antibacteriana comparativamente menor. (63)

Observou-se pouca ou nenhuma atividade antibacteriana dos extratos metanólicos de *O. vulgare* selvagens e de cultivo. Assim, os autores concluíram que o óleo essencial de *O. vulgare* é mais potente como agente antibacteriano que o extrato metanólico, devido à maior concentração de carvacrol e timol. (63) Também Lu e os seus colaboradores, num outro ensaio, demonstraram a atividade de um óleo essencial comercial de *O. vulgare* contra bactérias multirresistentes *in vitro* e *in vivo*, num modelo de queimadura de camundongo. (64)

O óleo essencial mostrou uma atividade antibacteriana significativa contra 11 isolados clínicos multirresistentes, incluindo 4 *Acinetobacter baumannii* (concentração inibitória mínima (CIM) de 0,08 a 0,16 mg/ml), 3 *Pseudomonas aeruginosa* (CIMs de 0,56 a 0,64 mg/ml) e 4 *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (CIMs de 0,16 a 0,32 mg/ml). Além disso, a microscopia eletrônica de transmissão mostrou danos ultraestruturais em *Pseudomonas aeruginosa*. (64)

Apesar de inativar bactérias de forma eficiente, não houve evidência de desenvolvimento de resistência ao óleo essencial. Assim, a investigação sugere o potencial do óleo essencial de *O. vulgare* como alternativa aos antibióticos para o tratamento de infecções associadas a feridas. (64)

As atividades antibacterianas *in vitro* do extrato hidrometanólico (95%) de *O. vulgare*, obtido a partir de folhas da planta, foram avaliadas por Mehreen e os seus colaboradores em *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes isoladas de utentes com dor de garganta. O extrato apresentou atividade antimicrobiana significativa (CIMs de 3 a 15,62

$\mu\text{g/mL}$) contra as estirpes testadas. A análise fitoquímica de extratos foi realizada e observou-se que as frações ricas em alcalóides e flavonóides de *O. vulgare* exibiram atividade antimicrobiana. Os resultados obtidos neste estudo fornecem uma justificação científica para o uso tradicional de *O. vulgare* na dor de garganta. (65)

Os autores procederam ainda à realização do ensaio de hemólise de eritrócitos, utilizado como indicador de toxicidade para a membrana. A hemólise consiste na lise da bicamada lipídica da membrana dos eritrócitos e relaciona-se com a concentração e composição química do extrato. O ensaio de hemólise mostrou que *O. vulgare* é um candidato seguro para o tratamento de dor de garganta em humanos. (65)

Em 2015, Magi conduziu um estudo na qual se avaliou a atividade antibacteriana *in vitro* de óleo essencial de *O. vulgare* contra estreptococos do grupo A resistentes à eritromicina isolados de crianças com faringotonsilite. Nas últimas décadas, a resistência à eritromicina de estreptococos do Grupo A tem surgido em diversos países. Estirpes que combinam resistência à eritromicina e invasividade celular podem resultar em dificuldade de erradicação e infecção recorrente. (66)

A atividade antimicrobiana do óleo essencial de *O. vulgare* foi elevada (CIMs de 256 a 512 $\mu\text{g/mL}$). Uma vez que o carvacrol é o seu principal componente, foi testada a suscetibilidade de estreptococos do grupo A resistentes à eritromicina ao carvacrol. Os resultados demonstraram que o carvacrol (CIMs de 64 a 256 $\mu\text{g/mL}$) atua tanto sozinho como em combinação com a eritromicina. A base molecular desta sinergia necessita de uma investigação mais aprofundada, no entanto pensa-se que uma interferência com a expressão do gene induzível de metiltransferases ou inibição da própria enzima pode estar envolvida nesta ação. Uma das estratégias alternativas para combater bactérias resistentes a antibióticos é o uso de substâncias naturais ou a combinação dos antibióticos existentes com os fitoquímicos. Por esta razão, o óleo essencial de *O. vulgare* e o carvacrol podem ser úteis contra estreptococos do Grupo A que combinam resistência à eritromicina e habilidade de invadir e sobreviver dentro das células das vias respiratórias humanas. Assim, com conhecimento adicional do mecanismo subjacente ao sinergismo, pode ser possível desenvolver combinações seguras de medicamentos. (66)

A faringite estreptocócica é uma das infecções respiratórias superiores mais comuns em crianças e adolescentes, e a sua principal causa bacteriana é *Streptococcus pyogenes*. Em 2018, Wijesundara e os seus colaboradores conduziram um estudo no qual o óleo essencial de *O. vulgare*, obtido da planta inteira, foi avaliado quanto ao seu perfil fitoquímico, atividade antibacteriana e anti-biofilme contra *Streptococcus pyogenes*, através da determinação da CIM e da concentração bactericida mínima. (36)

Os resultados obtidos mostraram que o óleo essencial de *O. vulgare* (0,5 mg/mL) exibiu efeito bactericida em 5 minutos. Para além disso, o óleo de *O. vulgare* atuou como um potente agente anti-biofilme, prevenindo e erradicando o mesmo. (36)

Embora diversos estudos tenham tentado explicar os mecanismos de ação do óleo essencial de *O. vulgare*, estes ainda não estão claros. A visualização microscópica de biofilmes tratados com óleo essencial mostrou alterações morfológicas e de densidade, em comparação com o controle não tratado. Tal pode ser devido à propriedade lipofílica do óleo essencial, pelo que foi proposto que a membrana celular é o seu principal alvo. Este óleo essencial de *O. vulgare* é constituído predominantemente por carvacrol (91,6 %), pelo que os autores pensam que este possa ser o responsável por estes efeitos. (36)

Os óleos essenciais compreendem um grande número de fitoquímicos, pelo que se pensa que o seu mecanismo de ação envolve vários alvos nas células de *Streptococcus pyogenes*. Portanto, são necessários estudos adicionais para identificar os mecanismos de ação, a dose eficaz e segura e compostos farmacologicamente ativos para posterior desenvolvimento de agentes antimicrobianos no tratamento da faringite estreptocócica. (36)

O uso profilático de antibióticos na dieta de aves foi identificado como uma prática problemática devido ao seu potencial de exacerbar a disseminação da resistência aos antibióticos. (67)

As indústrias de produção animal procuram alternativas para controlar eficazmente os patógenos e proporcionar os benefícios garantidos pelos antibióticos na ração. Bauer e os seus colaboradores apresentaram evidências de que *O. vulgare* pode ser uma potencial alternativa para o controle de patógenos na indústria avícola. (67)

As dietas de frangos foram suplementadas com partes aéreas de *O. vulgare* em pó (0,5, 1 e 2%), durante 6 semanas. *O. vulgare* pulverizado suprimiu a abundância relativa de várias classes de patógenos (*Proteus*, *Klebsiella* e *Staphylococcus*). Para além disso, *O. vulgare* pulverizado não revelou mudanças significativas na altura das vilosidades, área ou profundidade da cripta no intestino, sugerindo que este não compromete a integridade intestinal. (67)

A atividade antibacteriana de *O. vulgare* encontra-se resumida na Tabela 6.

Tabela 6 – Resumo da atividade antibacteriana de *Origanum vulgare*.

Tipo de extrato	Parte da planta	Composição química	Bactérias afetadas	Referência
Hidroetanólico (70%)	Partes aéreas	Ácido gentísico, ácido clorogénico, ácido p-cumárico, ácido rosmarínico, hiperósido, isoquercitrina, rutina, quercitrina, quercetina, luteolina	<i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	(10)
Infusão	Partes aéreas	Ácido 3-O-cafeoilquínico, ácido protocatecuico, ácido 5-O-cafeoilquínico, apigenina 6,8-di-C-glucosídeo, kaempferol O-hexosil-O-hexosídeo, miricetina 3-O-glucosídeo, quercetina O-	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter sakazakii</i> , <i>Proteus vulgaris</i>	(1)

Decocto		hexósido, 4-[[[2',5'Diidroxibenzoil)oxi] metil fenil O- β-D-glucopiranosido, taxifolina, rutina, quercetina 7-O-hexosido, luteolina 7-O-glucurónido, luteolina 7-O-glucósido, apigenina 7-O-rutinósido, ácido rosmarínico, apigenina 7-O-glucurónido, kaempferol O-hexósido, kaempferido O-glucurónido, ácido litospérmico A, eridictiol, metilapigenina O-glucurónido, naringenina	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter sakazakii</i> , <i>Proteus vulgaris</i>	
Hidrometanólico (80%)			<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter sakazakii</i> , <i>Proteus vulgaris</i>	
Hidrometanólico (95%)	Folhas	Alcalóides, flavonóides, esteróis, saponinas, proteínas, heterósidos cardiotónicos, fenóis, açúcares redutores	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(65)
Óleo essencial	Toda a planta	α-pineno, 1-octen-3-ol, biciclo [2.2.1] heptano, 2,2-dimetil-3-metileno-,(1S)-endo-borneol 2-furanometanol, 5-eteniltetrahidro-α,α,5-trimetilo, cis-2-Metil-5-(propan-2-iliden)ciclohexan-1,4-diol, o-cimeno, p-cimeno-2-ol-metil éter, óxido de cis-linalol, timol, carvacrol, carvona, acetato de (R)-lavandulilo 4,4-dimetilpent-2-enal, terpineol R-(-)-p-menth-1-en-4-ol, α-cadinol, 3-octanol, eucaliptol, tau-cadinol (-)-espatulenol, linalol o-lzopropilfenetol, fenol, 2-metil-5-(1-metiletil)-, acetato, cariofileno, β-bisaboleno, 2,7-Dimetiloctadiin-3,5-diol-2,7, S-indacen-1-(2H)-ona,3,5,6,7-tetrahidro-3,3,5,5-tetrametil-8-(3-metilbutil), éster 3-trifluoroacetato pregnenolona, óxido de cariofileno, acetato de geranilo	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	(62)

Óleo essencial	Partes aéreas	Carvacrol, β -cariofileno, terpinen-4-ol, limoneno, timoquinona, (Z)- β -ocimeno, hidrato de trans-sabineno	<i>Acinetobacter baumannii-A8</i> , <i>Bacillus macerans-M58</i> , <i>Bacillus subtilis-ATCC-6633</i> , <i>Clavibacter michiganensis-A227</i> , <i>Enterococcus faecalis-ATCC-29122</i> , <i>Escherichia coli-A1</i> , <i>Proteus vulgaris-Kukem-1329</i> , <i>Staphylococcus aureus-A215</i> , <i>Streptococcus pyogenes-ATCC-176</i> , <i>Streptococcus pyogenes-Kukem-676</i>	(63)
Óleo essencial	-	α -tujona, α -pineno, canfeno, 1-octen-3-ol, mirceno, α -felandreno, α -terpineno, <i>p</i> -cimeno, limoneno, γ -terpineno, terpinoleno, linalol, borneol, terpinen-4-ol, timol, carvacrol, cariofileno, α -humuleno, β -bisaboleno, óxido de isocariofileno	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à metilina	(64)
Óleo essencial	-	Carvacrol	Estreptococos do grupo A resistentes à eritromicina	(66)
Óleo essencial	Toda a planta	α -pineno, mirceno, α -terpineno, <i>p</i> -cimeno, γ -terpineno, α -tujona, timol, carvacrol, transcariofileno, humuleno, benzociclobutano, éter metílico de isotimol	<i>Streptococcus pyogenes</i>	(36)
-	Partes aéreas (pulverizadas)	Carvacrol	<i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Staphylococcus</i>	(67)

8.4.2 Antivírica

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, que dependem da célula hospedeira infetada para replicar o seu genoma, tendo desenvolvido mecanismos para manipular o ambiente da célula infetada a fim de se replicar com mais eficiência. (68)

Atualmente, as infecções virais são responsáveis por considerável morbidade e mortalidade em seres humanos. Veja-se o caso da pandemia de COVID-19, uma emergência global de saúde pública, cuja doença se espalhou rapidamente por todo o mundo devido às propriedades únicas do vírus (diversidade genética extraordinária, altamente contagioso e relativamente não afetado pelas variações do clima). (69) Assim, a procura de novos agentes antivirais tem vindo a aumentar, devido à sua falta no mercado e ao surgimento de mutações resistentes aos medicamentos existentes. (70)

A evidência científica atual quanto ao papel antivírico de *O. vulgare* ainda se revela escassa. A literatura refere que os flavonóides são responsáveis por mecanismos como inibição enzimática, impedimento da ligação do vírus à célula e potenciação dos mecanismos de defesa do hospedeiro. (71) Adicionalmente, em estudos anteriores, foram encontrados alguns compostos fenólicos incluindo ácidos cafeoilquínicos, flavanóis e C-glicosil flavonas que exibiram atividades antivirais. Neste âmbito, os compostos fenólicos isolados de extrato etanólico (95%) de *O. vulgare* (planta inteira) foram submetidos à avaliação antiviral *in vitro* num estudo conduzido por Zhang e os seus colaboradores. Os efeitos antivirais contra o vírus sincicial respiratório, o vírus Coxsackie B3 e o vírus herpes simplex tipo 1 foram testados pelo ensaio de redução do efeito citopático. Os resultados obtidos não foram promissores, uma vez que apenas alguns compostos mostraram fraca atividade antiviral, entre eles a apigenina (atividade contra o vírus sincicial respiratório com IC₅₀ de 23,1 µM) e o ácido 2,5-dihidroxibenzoico (atividade contra o vírus herpes simplex tipo 1 com IC₅₀ de 32,7 µM). (72)

Sánchez e Aznar avaliaram a atividade antiviral do óleo essencial de *O. vulgare* no vírus da hepatite A (VHA) e o efeito do timol em calicivírus felino, norovírus murino e HAV (73). O tratamento com óleo essencial de *O. vulgare* (0,5, 1 e 2%) resultou em pequenas reduções na infetividade do HAV. O timol foi eficaz na redução na infetividade de calicivírus felino e norovírus murino, de uma maneira dependente da dose. No entanto, para o HAV, nenhum efeito foi observado nas concentrações testadas (0,1, 0,5, 1 e 2 %). Portanto, de acordo com estes resultados, o uso de extratos vegetais como antivirais deve-se concentrar nos compostos ativos purificados, uma vez que estes exibiram atividade mais forte que o óleo essencial. (73)

Sargin realizou um estudo a fim de revelar as espécies de plantas usadas no tratamento da gripe na medicina popular turca, possibilitando a sua comparação com estudos experimentais da literatura. De acordo com a literatura, *O. vulgare* encontra-se entre as espécies botânicas mais frequentemente selecionadas em estudos experimentais anti influenza, devido ao seu fácil acesso na natureza ou no mercado a um custo reduzido. O referido estudo revelou que *O. vulgare* é um eficaz agente anti influenza. Tal deve-se a diversos componentes, nomeadamente o β-caroteno e o ácido linoleico (partes aéreas), que diminuem a ativação do vírus, inibindo a hemaglutinação; o carvacrol (óleo essencial) que mostra atividade antiviral significativa e o linalol (óleo essencial) que reduz os efeitos citopáticos visíveis da atividade do vírus influenza A/WS/33 em mais de 52,8%. Assim, foi recomendado que *O. vulgare* seja submetido a ensaios clínicos possibilitando o seu eventual amplo uso no futuro. (70)

8.4.3 Antifúngica

Os fungos que causam infeções invasivas são responsáveis pela morte de um milhão e meio de pessoas, todos os anos. Não obstante, o progresso na pesquisa neste campo não tem sido suficientemente rápido para prevenir ou tratar doenças fúngicas de modo eficaz. (74)

Diversos antifúngicos são tóxicos quando usados em tratamentos de longo prazo, normalmente necessários para tratar estas condições. Adicionalmente, os fungos desenvolvem resistência a

estes medicamentos. (16) Assim, surge a necessidade de procurar alternativas aos antifúngicos habitualmente utilizados.

Num dos estudos em análise, Cleff e os seus colaboradores avaliaram especificamente a ação *in vitro* do óleo essencial de *O. vulgare* em isolados fúngicos com importância na clínica veterinária, nomeadamente *Candida albicans*, *Sporothrix schenckii*, *Maclassezia pachydermatis*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus fumigatus*. (35)

Maclassezia pachydermatis (CIM de 30 µl/mL), *Aspergillus flavus* (CIM de 60 µl/mL) e *Aspergillus fumigatus* (CIM de 45 µl/mL) foram os fungos que apresentaram maior sensibilidade ao óleo essencial (Figura 14). Para além disso, *Candida albicans* e *Sporothrix schenckii* apresentaram, em média, uma CIM de 300 µl/mL. (35)

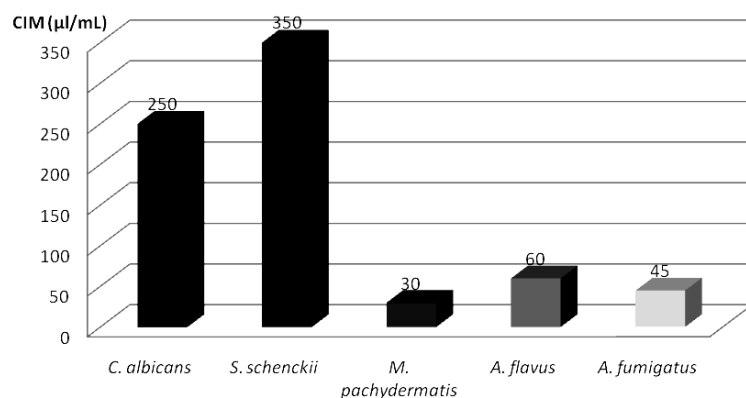


Figura 14 – Representação gráfica dos valores médios de CIM do óleo essencial de *Origanum vulgare* para diferentes fungos. Fonte: Cleff et al (35)

Pensa-se que estes resultados se devem aos compostos timol, carvacrol e 4-terpineol, uma vez que estes têm sido descritos como responsáveis pela ação antimicrobiana. Importa esclarecer que o mecanismo de ação destes compostos consiste na alteração da permeabilidade, através de deformações na membrana celular. Os autores acrescentam ainda que é possível que os núcleos aromáticos, contendo um grupo polar, façam ligações de hidrogénio com os sítios ativos de enzimas microbianas alvo, favorecendo assim a atividade antimicrobiana. (35)

Num outro estudo, conduzido por Sharma, foi determinada a atividade antifúngica de diversos extratos de *O. vulgare* (óleo essencial, hidroetanólico, éter de petróleo, N-butanol, clorofórmio, metanólico), obtidos a partir de folhas e brácteas da planta. Os extratos (nas concentrações de 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56, 0,781, 0,39, 0,195, 0,097, 0,048 e 0,024%) foram testados através do teste de difusão em ágar de *Candida*, isolada da cavidade oral de um utente utilizador de prótese dentária. (16)

Provou-se que *O. vulgare* possui atividade antifúngica superior quando comparada à nistatina. *O. vulgare* possui elevada atividade contra *Candida*, devido à presença de carvacrol e timol, que inibem diretamente a germinação e a formação de hifas de *Candida*. Os investigadores referem

ainda que o grupo hidroxilo é o responsável pelas ações antifúngicas, tal como mencionado em estudos referidos anteriormente. (16)

Oniga e os seus colaboradores determinaram a atividade antifúngica do extrato hidroetanólico (70%) obtido de partes aéreas de *O. vulgare*. Foram realizados diversos testes em *Aspergillus niger*, e observou-se que o extrato inibiu notoriamente o seu crescimento, através do método de difusão em agar (CIM de 19,53 µg/mL). (10)

Os trabalhos de Assiri e a sua equipa evidenciam as propriedades antimicrobianas de óleo de *O. vulgare* contra fungos responsáveis pela deterioração de alimentos e fungos dermatófitos. Neste estudo, a atividade antimicrobiana foi examinada contra 4 fungos selecionados com base na sua relevância como agentes patogénicos alimentares ou humanos. O exame da atividade antimicrobiana do óleo de *O. vulgare* (100 µL) pelo método de difusão em ágar revelou que o crescimento dos microrganismos testados foi inibido. A atividade antimicrobiana mais elevada foi registada contra os fungos dermatófitos (*Trichophyton mentagrophytes* e *Trichophyton rubrum*) seguido por fungos de deterioração de alimentos (*Aspergillus flavus* e *Candida albicans*). (75)

A atividade antifúngica do óleo essencial de *O. vulgare* e do seu principal componente, o carvacrol, contra 27 isolados clínicos de *Malassezia furfur*, encontra-se descrita por Vinciguerra e os seus colaboradores. Estes autores referem que o óleo essencial de *O. vulgare* e carvacrol foram ativos contra isolados resistentes ou dependentes da dose de fluconazol. Por este motivo, *O. vulgare* pode ser considerado no futuro como uma alternativa terapêutica para micoses humanas provocadas por *Malassezia furfur*. (76)

Com o objetivo de estabelecer uma base para o seu uso tradicional, a atividade de partes aéreas de *O. vulgare* foi avaliada por Vale-Silva e os seus colaboradores contra diversos fungos. Diferentes amostras de óleos essenciais de *O. vulgare* foram estudadas a fim de elucidar a variabilidade química e o seu impacto na atividade biológica. Foram calculadas as CIMs e as concentrações letais mínimas contra fungos patogénicos humanos (estirpes de *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* e *Aspergillus*) e foi avaliada a influência dos óleos essenciais na filamentação de *Candida albicans*. (77)

Os resultados obtidos confirmam o óleo essencial de *O. vulgare* como um agente antifúngico de largo espectro, justificando a sua potencial utilização no tratamento de infeções fúngicas. Foram observadas diferenças quantitativas significativas na composição química das amostras do óleo essencial. Neste contexto, foi possível estabelecer uma correlação com a potência antifúngica e o respetivo conteúdo de carvacrol, tendo-se observado que quanto mais elevado for o conteúdo em carvacrol, maior a potência antifúngica. Por outro lado, a inibição da filamentação parece relacionar-se com o conteúdo de c-terpineno. Adicionalmente, os resultados da citometria de fluxo confirmaram a ocorrência de dano na membrana plasmática. (77)

De acordo com estes resultados seria útil promover o cultivo de *O. vulgare* com altos teores de carvacrol e c-terpineno, de forma a garantir um produto final de qualidade. (77)

Também Sharifzadeh e Shokri desenvolveram um estudo que pretendia avaliar a atividade antifúngica de óleos essenciais obtidos de folhas de *O. vulgare*, contra estirpes de *Candida albicans* resistentes e suscetíveis ao fluconazol, isoladas de utentes com vírus da imunodeficiência humana (VIH) e com candidíase orofaríngea. (28)

Os resultados confirmaram que o óleo essencial de *O. vulgare* possui atividade antifúngica contra isolados de *Candida albicans* suscetíveis e resistentes ao fluconazol. Foram observadas diferenças na suscetibilidade entre grupos de *Candida albicans*, concluindo-se que a suscetibilidade de *Candida albicans* resistente ao fluconazol foi mais elevada do que as suscetíveis ao fluconazol. Este facto sugere que o mecanismo de ação antifúngico do óleo essencial é independente da resistência ao fármaco. (28)

Foi ainda analisada a composição do óleo essencial, tendo-se observado que este continha linalol, timol e α -terpineol como componentes principais. Os autores indicam o timol como o possível principal composto responsável pela potente atividade antifúngica. O mecanismo antifúngico do timol não é bem compreendido, embora se apresente como possível mecanismo a rutura da membrana e da parede celular, com deformação morfológica e colapso das leveduras. Assim, os resultados do estudo em epígrafe indicam que o óleo essencial de *O. vulgare* pode ser usado como potencial agente contra *Candida albicans* resistente ao fluconazol. (28)

Em 2016, Brochot e a sua equipa mostraram que uma mistura de óleos essenciais, nomeadamente *O. vulgare* (partes aéreas), *Cinnamomum zeylanicum*, *Daucus carota* e *Syzygium aromaticum*, apresentou alta atividade antifúngica *in vitro* para 6 estirpes de *Candida* testadas, nomeadamente *Candida albicans* DSM 1386, *Candida glabrata* DSM 11226, *Candida tropicalis* IP 2148.93, *Candida albicans* F26, *Candida albicans* F35 e *Candida albicans* F78. Esta mistura pode ser bastante útil na prática clínica para combater infeções comuns, incluindo aquelas causadas por fungos resistentes a fármacos. No entanto, afigura-se necessária uma investigação adicional em ambiente clínico para confirmar estes resultados em termos de eficácia e segurança. (78)

De acordo com os estudos supracitados, verifica-se uma congruência na evidência científica disponível no que diz respeito à atividade antifúngica de *O. vulgare*, característica que muito provavelmente reside no seu óleo essencial. Esta atividade deve-se à presença do elevado conteúdo em timol e carvacrol, que provocam o distúrbio da integridade da parede celular do fungo e interferem na síntese de ergosterol. (64) A atividade antifúngica de *O. vulgare* encontra-se resumida na Tabela 7.

Tabela 7 – Resumo da atividade antifúngica de *Origanum vulgare*.

Tipo de extrato	Parte da planta	Composição química	Fungos afetados	Referência
Óleo essencial	-	α -tujeno, sabineno, mirceno, α -felandreno, α -terpineno, <i>p</i> -cimeno, limoneno, cis/trans β -cimeno, gamaterpineno, terpinoleno, linalol, trans- <i>p</i> -mentenol, borneol, 4-terpineol, α -terpineol, transpiperitol, éter de metil timol, éter de metilcarvacrol, geraniol/nerol, timol, carvacrol	<i>Candida albicans</i> , <i>Sporothrix schenckii</i> , <i>Maclassezia pachydermatis</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>	(35)
Óleo essencial	-	Carvacrol, timol, γ -terpineno	<i>Malassezia furfur</i>	(76)
Óleo essencial	Partes aéreas	α -tujona, α -pineno, canfeno, oct-1-en-3-ol, 3-octanona, sabineno, β -pineno, 3-octanol, mirceno, α -felandreno, δ -3-careno, α -terpineno, <i>p</i> -cimeno, β -felandreno, limoneno, Z- β -ocimeno, E- β -ocimeno, γ -terpineno, hidrato de trans-sabineno, terpinoleno, linalol, oct-1-en-3-ilo acetato, cis- <i>p</i> -menta-2-en-1-ol, allo-ocimeno, borneol, terpineno-4-ol, trans-dihidrocarvona, α -terpineol, óxido de timilmetilo, carvona, óxido de metilcarvacrol, acetato de linalilo, acetato de bornila, timol, carvacrol, α -copaeno, β -bourboneno, β -elemeno, E-cariofileno, trans- α -bergamoteno, α -humuleno germacreno, biciclogermacreno, E.E- α -farneseno, β -bisaboleno, δ -cadineno, E- α -bisaboleno, elemol, espatulenol, óxido de cariofileno, epóxido de humuleno, α -cadinol	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231, <i>Candida albicans</i> D5, <i>Candida albicans</i> D1, <i>Candida tropicalis</i> ATCC 13803, <i>Candida krusei</i> H9, <i>Candida guillermondii</i> MAT23, <i>Candida parapsilosis</i> ATCC 90018, <i>Cryptococcus neoformans</i> CECT 1078, <i>Trichophyton mentagrophytes</i> FF7, <i>Trichophyton rubrum</i> CECT 2794, <i>Microsporum canis</i> FF1, <i>Microsporum gypseum</i> CECT 2908, <i>Epidermophyton floccosum</i> FF9, <i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404, <i>Aspergillus fumigatus</i> ATCC 46645, <i>Aspergillus flavus</i> F44	(77)
Óleo essencial	Folhas	Linalol, timol, α -terpineol, Z-cariofileno, borneol, acetato de germanilo, 1,8-cineol, γ -bisaboleno,	<i>Candida albicans</i>	(28)

		cânfora, biciclogermacreno, γ -terpineno, terpineno-4-ol, ρ -cimeno, α -pineno, canfeno Carvacrol		
Óleo essencial	Partes aéreas		<i>Candida albicans</i> DSM 1386, <i>Candida glabrata</i> DSM 11226, <i>Candida tropicalis</i> IP 2148.93, <i>Candida albicans</i> F26, <i>Candida albicans</i> F35, <i>Candida albicans</i> F78	(78)
Óleo essencial Hidroetanólico (95%) Éter de petróleo N-butanol Clorofórmio Metanólico	Folhas, brácteas	Carvacrol, timol	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida glabrata</i>	(16)
Hidroetanólico (70%)	Partes aéreas	Ácido gentísico, ácido clorogénico, ácido <i>p</i> -cumárico, ácido rosmarínico, hiperósido, isoquercitrina, rutina, quercitrina, quercetina, luteolina	<i>Aspergillus niger</i>	(10)
Óleo	Toda a planta	Triacilglicerol, ácidos gordos livres, diacilglicerol, esteróis esterificados, monoacilglicerol, sulfoquinovosildiacilglicerol, digalactosildiglicerídeos, cerebrosídeos, esterilglicosídeos, monogalactosildiglicerídeos, esterilglicosídeos esterificados, ácidos gordos monoinsaturados, ácidos gordos polinsaturados, α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol	<i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>Candida albicans</i>	(75)

8.4.4 Antiparasitária

Os parasitas constituem uma importante causa de doenças em todo o mundo. A gravidade clínica geralmente depende do estado imunológico do hospedeiro. (79)

Um problema que surgiu com a utilização de antiparasitários sintéticos é o desenvolvimento de resistências, que pode ameaçar o sucesso do tratamento. Consequentemente, a procura de alternativas terapêuticas, como o uso de plantas, tem sido intensificada. (80)

Neste âmbito, Santoro e os seus colaboradores investigaram o efeito do óleo essencial obtido de *O. vulgare*, no crescimento e na estrutura de diversas formas evolutivas de *Trypanosoma cruzi*.

Epimastigotas de cultura e tripomastigotas da corrente sanguínea foram incubados durante um dia com diferentes concentrações de óleo essencial (25 a 250 µg/ml e 25 a 400 µg/ml, respetivamente). (81)

Verificou-se que o óleo essencial inibiu o crescimento de epimastigotas e induziu a lise de tripomastigotas. A microscopia eletrónica de varredura das células tratadas mostrou poucas alterações morfológicas na membrana plasmática. A observação por microscopia eletrónica de transmissão permitiu a observação de edema citoplasmático com ocasionais alterações morfológicas no plasma e na membrana flagelar. Estes dados indicam que o óleo essencial de *O. vulgare* é eficaz contra *Trypanosoma cruzi*. (81)

Num outro estudo foi determinado o efeito *in vitro* do óleo essencial de *O. vulgare*, obtido a partir de folhas da planta, contra protoscólex de *Echinococcus granulosus*. O óleo essencial (10 µg/mL) teve um efeito dependente do tempo, provocando perda de infecciosidade dos protoscólex após 60 dias e perda completa da sua viabilidade após 72 dias de pós-incubação. Os resultados foram confirmados ao nível da ultraestrutura, tendo sido observada fragmentação de ADN e apoptose. Assim, os dados sugerem que o óleo essencial tem efeito anti-helmíntico contra *Echinococcus granulosus*. (80)

Gaur e os seus colaboradores examinaram o efeito do óleo essencial de *O. vulgare* e carvacrol (ambos em concentrações de 0, 7,15, 30, 60, 125 e 250 µg/mL) na inibição da infecciosidade de *Cryptosporidium parvum in vitro*. A viabilidade e infecciosidade das células foram avaliadas semeando monocamadas em placas de microtitulação de células HCT-8 com oocistos de *Cryptosporidium parvum*. A imunodeteção da infecciosidade mostrou que o óleo essencial inibiu o crescimento de *Cryptosporidium parvum* de forma dependente da dose, sem toxicidade aparente nas células HCT-8. O presente estudo demonstra assim a bioatividade de *O. vulgare* e do carvacrol como inibidores da infeção por *Cryptosporidium parvum* em células HCT-8. (82)

Hussain e a sua equipa recorreram ao ensaio de biocristalização do grupo heme para avaliar a potencial atividade antimalárica do óleo essencial de *O. vulgare*. Acredita-se que a capacidade de qualquer composto de inibir a biocristalização da ferriprotoporfirina IX (FPIX) esteja diretamente ligada à sua atividade antimalárica. Isto porque durante o desenvolvimento intraeritrocítico, os parasitas da malária degradam grandes quantidades de hemoglobina para o seu crescimento. A FPIX, subproduto tóxico, é produzido durante o catabolismo da hemoglobina. O parasita desintoxica esse FPIX através da formação de cristais de hemozoína insolúveis. Assim, os agentes que inibem a conversão de FPIX em hemozoína podem mediar a morte do parasita. O óleo essencial de *O. vulgare* (10 mg/mL) apresentou atividade de biocristalização anti-heme, exibindo 91,7% de inibição. (83)

8.5 Atividade analgésica

A dor define-se como uma sensação desagradável, associada a uma ampla gama de lesões e doenças, e afeta aproximadamente 20% dos adultos em todo o mundo. A descoberta de medicamentos novos e mais eficazes que podem aliviar a dor é um objetivo de pesquisa bastante relevante na indústria farmacêutica. (84)

Neste âmbito, Khaki e os seus colaboradores desenharam um estudo para avaliar o possível envolvimento do mecanismo GABAérgico no efeito analgésico do extrato aquoso de *O. vulgare*, num modelo de teste de dor aguda em 63 ratos. 4 grupos de ratos (n=7) receberam diferentes doses de extrato de *O. vulgare* (1, 3 e 6 µg/ rato), por via intraventricular. A latência de resposta dos ratos à estimulação térmica foi registada usando o teste de retirada da cauda (*Tail-Flick*). A injeção de extrato resultou num aumento significativo e dependente da dose na latência de resposta. A dose de 3 µg/rato foi escolhida como dose eficaz para a avaliação subsequente. (85)

Com o objetivo de determinar o mecanismo da antinociceção induzida por *O. vulgare*, os ratos foram divididos em 5 grupos (n=7) e cada grupo foi injetado separadamente com veículo salino (grupo de controle), baclofeno, CGP35348, muscimol e bicuculina. Após 20 minutos, o extrato aquoso de *O. vulgare* (3 µg/rato) foi administrado. A latência de resposta à estimulação foi avaliada através do teste *Tail-Flick*. (85)

Observou-se um aumento significativo na latência de resposta após a coadministração do extrato de *O. vulgare* com baclofeno, quando comparado com o grupo controle. No entanto, após a coadministração de *O. vulgare* e bicuculina, foi observada uma diminuição significativa na latência de resposta. Em conclusão, os resultados do presente estudo mostraram que o extrato aquoso de *O. vulgare* possui atividades antinocetivas de forma dose-dependente. Além disso, foi observado que a antinociceção induzida por *O. vulgare* pode ser parcialmente mediada pela ativação de recetores GABA. (85)

Hassanzadeh-kiabi e Negahdari desenvolveram um estudo que teve como objetivo avaliar o efeito antinocetivo da combinação do extrato aquoso de *Achillea millefolium* e *O. vulgare* (folhas) encapsulado em lipossoma, avaliado pelo teste de formalina a 3% em ratos. (86)

No referido estudo, *O. vulgare* (5,6, 10, 17,8 e 31,6 mg/kg) e *Achillea millefolium* diminuíram o comportamento nocetivo estimulado pela administração de formalina. O mecanismo de ação de *O. vulgare* no efeito antinocetivo ainda não se encontra completamente compreendido, no entanto, pensa-se que pode ser mediado pelo óleo essencial, principalmente carvacrol e timol. (86)

Através deste trabalho, os autores concluíram que a interação sinérgica de *O. vulgare* e *Achillea millefolium* é possivelmente mediada por mecanismos relacionados com a inibição da libertação e/ ou ações de substâncias vasoativas, como cininas, histamina, serotonina e prostaglandinas.

Deste modo, uma terapia combinada pode ser aplicada em pesquisas clínicas para o tratamento da dor. (86)

Importa referir que Pahlavan e os seus colaboradores desenvolveram um estudo cujo objetivo foi investigar o efeito antinocicetivo do extrato aquoso de *O. vulgare* (folhas) e possível envolvimento de recetores opióides. Neste contexto, procedeu-se à microinjeção intracerebroventricular do extrato aquoso de *O. vulgare* (1, 3 e 6 µg/rato). (87)

Os resultados do teste de *Tail-Flick* mostraram que o extrato apresentou atividade analgésica dependente da dose. Adicionalmente, observou-se que o pré-tratamento com naloxona (antagonista de opióides) à microinjeção intracerebroventricular do extrato revelou uma redução significativa do tempo de retirada da cauda, facto que prova que a antinociceção do extrato pode ser mediada por opióides. (87)

Os autores referem ainda que timol, α -terpineol, acetato de linalilo, linalol, ácido carnósico, carnosol, germacreno D, β -ocimeno, sabineno, β -cariofileno e compostos ativos não identificados podem estar envolvidos no efeito antinocicetivo, através do sistema opióide. (87)

Guimarães e os seus colaboradores conduziram um estudo no qual a atividade antihipernocicetiva do carvacrol (25, 50 e 100 mg/kg), presente no óleo essencial de *O. vulgare*, foi testada em camundongos através de modelos de hipernociceção mecânica induzida por carragenina, e o envolvimento de mediadores da sua cascata de sinalização (TNF- α , prostaglandina E2 e dopamina) foram avaliados. (88)

O mecanismo exato pelo qual o carvacrol exerce efeito antihipernocicetivo ainda não foi elucidado. No entanto, os dados obtidos mostraram que o carvacrol atua inibindo a hipernociceção mecânica induzida por carragenina, facto que parece estar relacionado com a ação deste no recrutamento de neutrófilos, libertação de TNF- α e NO, e conseqüente diminuição na produção de metabolitos inflamatórios/ hipernocicetivos, como prostaglandina E2. Além disso, o potencial antioxidante contra a peroxidação lipídica e a produção de NO também podem contribuir para esse efeito. (88)

Assim, os dados relatados neste trabalho mostram que o carvacrol tem importantes propriedades antihipernocicetivas, pelo que este pode ser um candidato interessante para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas para o tratamento de condições dolorosas associadas à inflamação. (88)

Foi, também, avaliado o efeito antinocicetivo do carvacrol em camundongos pela equipa de Silva. Os camundongos foram pré-tratados com carvacrol (10 e 20 mg/kg), complexo b-ciclodextrina contendo carvacrol (10 e 20 mg/kg) ou morfina (10 mg/kg) antes do comportamento nocicetivo induzido por injeções subcutâneas de formalina, capsaicina ou glutamato. (89)

O carvacrol, complexo b-ciclodextrina contendo carvacrol e morfina mostraram uma redução significativa contra a nociceção causada pelas injeções subcutâneas. Os autores referem que o possível mecanismo pelo qual o carvacrol exerce sua ação analgésica pode relacionar-se com os sistemas opióide, vaniloide e glutamato. Assim, a encapsulação do carvacrol em b-ciclodextrina pode atuar como um considerável agente terapêutico com interesse farmacológico para o tratamento da dor. (89)

Por último, Melo e os seus colaboradores estudaram a atividade analgésica do carvacrol em camundongos, através do ensaio de constrição abdominal induzida por ácido acético, teste da formalina e teste de placa quente. O objetivo principal deste trabalho foi demonstrar a atividade do carvacrol em modelos de nociceção induzida quimicamente e termicamente. (90)

O carvacrol foi administrado por via oral (50 e 100 mg/kg). A indometacina, morfina e diazepam foram usados como fármacos padrões, enquanto a naloxona e L-arginina foram usadas para elucidar o possível mecanismo antinocicetivo do carvacrol. (90)

Os autores concluíram que o carvacrol produz inibições significativas na nociceção nos 3 testes previamente referidos. Os efeitos centrais do carvacrol não foram claros, uma vez que a naloxona falhou em reverter a ação do carvacrol (12,5, 25 e 200 mg/kg) nos testes de constrição abdominal do ácido acético e formalina, mostrando a falta de participação do sistema opióide. Além disso, a L-arginina falhou em reverter o efeito do carvacrol, provavelmente significando que não houve envolvimento do NO nesta ação. Com base nesses resultados, foi sugerido que o carvacrol apresenta atividade antinocicetiva, que pode não atuar através do sistema opióide nem da inibição da via do NO, contrariamente ao referido em estudos mencionados anteriormente. Por esta razão, são necessários estudos adicionais para esclarecer os mecanismos envolvidos no efeito antinocicetivo do carvacrol. (90)

8.6 Atividade antidiabética

A diabetes mellitus é uma doença crónica que ocorre quando o pâncreas não possui capacidade de produzir insulina ou quando o organismo não consegue utilizar a insulina produzida. (91)

Por sua vez, a prevalência da diabetes está a aumentar rapidamente em todo o mundo. Esta, é caracterizada por hiperglicemia crónica, com distúrbio do metabolismo da glicose, decorrente do defeito na secreção de insulina e/ou na sua ação. (92)

Neste âmbito, Sarikurkcü e os seus colaboradores avaliaram o óleo essencial de *O. vulgare* (partes aéreas), relativamente à atividade inibidora da α -amilase e α -glucosidase, enzimas cuja inibição consiste numa estratégia importante no controle do nível de glicose no sangue. A principal desvantagem dos inibidores de α -amilase e α -glucosidase atualmente usados (acarbose, viglibose) são os seus efeitos adversos, como distensão abdominal, flatulência e diarreia, pelo que é importante desenvolver compostos alternativos. (92)

A atividade antidiabética do óleo essencial de *O. vulgare* foi investigada através de ensaios de inibição da α -amilase e da α -glucosidase. O óleo essencial inibiu ambas as enzimas, tendo-se verificado uma atividade inibitória mais elevada na α -glucosidase (6,04 mmol equivalente de acarbose/g de óleo essencial) que na α -amilase (0,13 mmol equivalente de acarbose/g de óleo essencial). A atividade antidiabética do óleo essencial está relacionada com os componentes principais, uma vez que diversos estudos mostraram atividade antidiabética do timol e carvacrol em ensaios *in vitro* e *in vivo*. (92)

Num estudo conduzido por McCue foi investigado o efeito de extratos hidroalcoólicos (95%) de onze linhagens clonais de *O. vulgare* (rebentos) na atividade de α -amilase pancreática suína *in vitro*. Para tal, foi analisado o teor de compostos fenólicos solúveis totais do extrato, através do método de Folin-Ciocalteu, e o perfil fenólico através de HPLC acoplado a detetor de matriz de diodos. Adicionalmente, a atividade antioxidante foi avaliada através da eliminação do radical DPPH e a atividade inibitória da amilase pancreática por incubação desta com extratos de *O. vulgare*. (93)

Neste estudo, observou-se que os extratos apresentaram forte atividade inibitória da amilase *in vitro*, variando de 9% a 57%. A inibição da amilase foi associada ao elevado conteúdo fenólico total e ao conteúdo de ácido rosmarínico, quercetina, ácido protocatecuico e ácido *p*-cumárico. (93)

A descoberta de que os extratos podem inibir a amilase pancreática constitui uma potencial utilização para *O. vulgare* como agente anti hiperglicémico. Além disso, estes resultados apoiam a inclusão de *O. vulgare* como terapia natural para a modulação da diabetes mellitus tipo 2, o que poderá contribuir para o controle de hiperglicemia e complicações da diabetes a longo prazo. (93)

O efeito de um extrato aquoso de folhas de *O. vulgare* sobre os níveis de glicose no sangue foi investigado por Lemhadri e a sua equipa, em ratos normais e em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina. (94)

Em ratos normais, os níveis de glicose no sangue diminuíram ligeiramente 6 horas após uma única administração oral (Figura 15), bem como 15 dias após administração oral diária de extrato aquoso de *O. vulgare* (20 mg/kg). Por outro lado, após uma dose única ou 15 doses diárias, a administração oral do extrato aquoso produziu uma diminuição significativa nos níveis de glicose no sangue em ratos diabéticos. Nestes, os níveis de glicose no sangue foram normalizados a partir do 4º dia após a administração oral do extrato aquoso. (94)

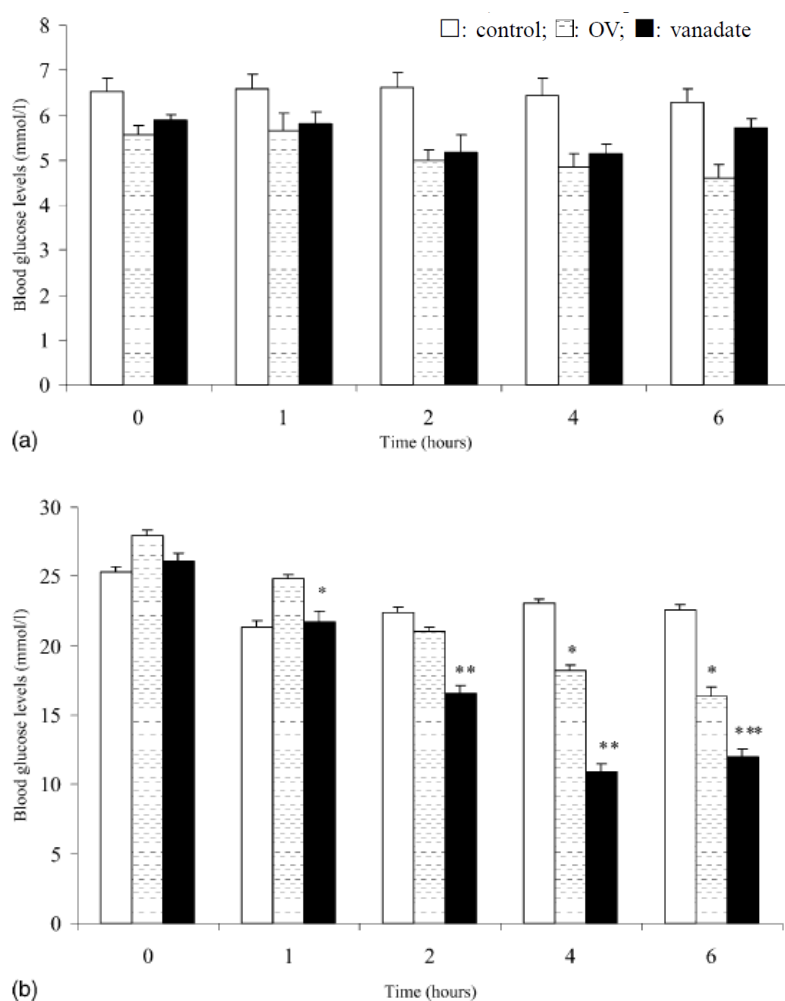


Figura 15 – Níveis de glicose plasmática após administração oral única do extrato de *Origanum vulgare* (20 mg/kg) em (a) ratos normais; (b) ratos diabéticos. Fonte: Lemhadri et al (94)

Os autores relataram ainda que não foram observadas alterações nas concentrações basais de insulina no plasma, após o tratamento em ratos normais ou diabéticos. Deste modo, concluiu-se que o extrato aquoso de *O. vulgare* exibe uma atividade antihiperглиcêmica em ratos diabéticos, sem alterar a secreção de insulina. (94)

Rajagopalan e os seus colaboradores injetaram intraperitonealmente ratos com aloxana, a fim de induzir diabetes. Os autores referem que as folhas de *O. vulgare* são tradicionalmente usadas como agentes hipoglicemiantes no controle e tratamento da diabetes, pelo que foi administrado aos ratos uma suspensão aquosa de *O. vulgare* (folhas), por tubo estomacal, durante 6 semanas. (95)

A perda de peso é um dos principais sintomas da diabetes mellitus. Ratos diabéticos tratados com extrato de *O. vulgare* (150 e 300 mg/kg) tiveram ganho de peso em comparação com o grupo controle. Adicionalmente, o tratamento com o extrato provocou efeito hipoglicêmico, uma

vez que reduziu os níveis de glicose no sangue e de HbA1C e a atividade da amilase. Também se observou restauração do perfil renal (diminuição dos níveis de ureia, creatinina e ácido úrico e aumento dos níveis de proteína total) e do perfil lipídico (redução dos níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDL-c e VLDL-c e aumento de HDL-c). (95)

A apoptose está associada a danos renais induzidos por diabetes, pelo que foram avaliados os níveis de proteínas de sinalização pró e anti-apoptótico em células renais. O tratamento com extrato de *O. vulgare* levou ao aumento dos níveis de proteína Bcl-2 (anti-apoptótica) e à diminuição dos níveis de proteína Bax (pró-apoptótica). (95)

Assim, o presente estudo demonstrou que o extrato aquoso de *O. vulgare* pode ser potencialmente útil no tratamento da hiperglicemia e complicações diabéticas relacionadas. (95)

Koukoulitsa e os seus colaboradores investigaram diversos constituintes de *O. vulgare* (ácido cafeico, ácido rosmarínico, ácido litospérmico B, ácido 12-hidroxi jasmônico 12-*O*-beta-glucopiranosídeo e *p*-menta-3-eno 1,2-diol 1-*O*-beta-glucopiranosídeo) relativamente à sua capacidade de inibir a aldose redutase, enzima que catalisa a redução de glicose em sorbitol. A acumulação intracelular de sorbitol tem sido relacionada com complicações crónicas da diabetes, como neuropatia periférica, retinopatia e cataratas. Portanto, a inibição da aldose redutase é considerada uma abordagem promissora para controlar as complicações da diabetes. (96)

Neste estudo, foi examinada a atividade inibitória contra a aldose redutase dos seguintes constituintes isolados de extratos polares de *O. vulgare* (partes aéreas): ácido cafeico (composto 1), ácido rosmarínico (composto 2), ácido litospérmico B (composto 3), ácido 12-hidroxi jasmônico 12-*O*-beta-glucopiranosídeo (composto 4) e *p*-menta-3-eno 1,2-diol 1-*O*-beta-glucopiranosídeo (composto 5). (96)

Observou-se que composto mais ativo foi o ácido litospérmico B e considerou-se o ácido cafeico inativo, uma vez que não apresentou atividade inibitória contra a enzima (Tabela 8). (96)

Estudos de docking molecular foram realizados para obter informações sobre o modo de ligação no sítio ativo de aldose redutase dos compostos investigados e concluiu-se que as pontes de hidrogénio e as interações hidrofóbicas podem explicar a atividade inibitória observada. (96)

Tabela 8 – Atividade inibidora dos compostos isolados para aldose redutase e os resultados dos cálculos das energias de ligação dos estudos de docking. Fonte: Koukoulitsa *et al* (96)

Compound	% Inhibition (SEM) ^a at concn.		Energy binding ^b (kcal/mol)
	(10 μM)	(100 μM)	
1	—	8 ± 4.6	-7.68
2	66 ± 1.4	95 ± 0.0	-15.71
3	71 ± 0.0	96 ± 1.7	-16.08
4	22 ± 3.2	77 ± 1.4	-14.58
5	—	41 ± 0.6	-10.57

^a n = 3.

^b Calculated binding energy for the highest ranked docking solution.

8.7 Atividade dermoprotetora

A pele é o maior órgão do corpo humano, funciona como barreira que confere proteção aos tecidos subjacentes e cumpre diversas funções fisiológicas e bioquímicas. As doenças de pele variam em termos de origem, gravidade e sintomas e afetam pessoas de todas as idades. Diversas plantas têm sido usadas para tratamento de doenças da pele. (97)

A acne é uma doença inflamatória cutânea comum e *Propionibacterium acnes* desempenha um papel importante no seu desenvolvimento. Neste contexto, Chuang e os seus colaboradores examinaram o efeito supressor do extrato etanólico de *O. vulgare* (folhas) na inflamação induzida por *Propionibacterium acnes*, *in vivo* e *in vitro*. Usando um modelo de edema de orelha de camundongo, foi demonstrado que o extrato (2 mg) suprimiu significativamente a inflamação da pele. Adicionalmente, através da co-cultura de *Propionibacterium acnes* e monócitos THP-1 humanos, o extrato (50, 100 e 200 μg/mL) reduziu a produção e expressão de IL-8, IL-1 e TNF. Para além disso, o extrato (50, 100 e 200 μg/mL) inibiu a translocação do fator nuclear kappa B no núcleo. O efeito supressor do extrato nas respostas induzidas por *Propionibacterium acnes* pode ser devido às propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. (98)

Propionibacterium acnes e *Staphylococcus epidermidis*, principais bactérias associadas à acne, desenvolveram resistência aos antibióticos frequentemente prescritos no seu tratamento. Este estudo, conduzido por Taleb, teve como objetivo avaliar a potencial atividade antiacne de 7 óleos essenciais selecionados, entre eles *O. vulgare*. (99)

O óleo essencial de *O. vulgare* exibiu efeito antimicrobiano marcado contra *Propionibacterium acnes* (CIM de 0,34 mg/mL) e *Staphylococcus epidermidis* (CIM de 0,67 mg/mL). As bactérias que crescem em biofilmes são mais resistentes a antibióticos, pelo que foi avaliada a capacidade antibiofilme, tendo-se observado que o óleo essencial de *O. vulgare* exibiu esta atividade. (99)

A composição do óleo essencial foi determinada por cromatografia gasosa acoplada a detetor de espectrometria de massa e observou-se que o timol é o principal constituinte, sugerindo assim o seu papel no efeito antimicrobiano. No entanto, o efeito do timol foi menos potente do que o óleo essencial de *O. vulgare*. Por esta razão, pensa-se que outros compostos voláteis presentes em níveis mais baixos, como *p*-cimeno, γ -terpineno, α -tujeno e cineol, tenham efeito sinérgico com o timol. (99)

Importa ainda referir que o tratamento do modelo de camundongo com acne com nanoemulsão de óleo essencial de *O. vulgare* resultou na redução da inflamação, redução da carga bacteriana e cicatrização de tecido, superior à eritromicina. Assim, estes dados sugerem que a nanoemulsão é uma alternativa eficaz, com potencial para tratar a acne e superar a resistência emergente aos antibióticos. (99)

Um estudo conduzido por Laothaweerungsawat e os seus colaboradores pretendeu investigar o potencial do óleo essencial de *O. vulgare* (planta inteira) como retardador do envelhecimento da pele. O óleo essencial de uma região serrana de um país tropical foi investigado e comparado com um óleo comercial da região do Mediterrâneo. (100)

As suas composições químicas foram determinadas por HPLC, com espectrometria de massa, e as atividades antienvhecimento da pele do óleo essencial foram investigadas através de ensaios de atividade antioxidante, anti-hialuronidase, anti-colagenase e anti-elastase. (100)

O carvacrol foi o principal componente identificado, tendo sido detetada maior quantidade no óleo essencial tropical. Adicionalmente, o carvacrol foi identificado como principal composto responsável pela atividade antioxidante. Verificou-se que o óleo essencial tropical possui atividade antienvhecimento superior ao ácido L-ascórbico, com inibição de colagenase, elastase e hialuronidase. Concluiu-se, portanto, que o óleo essencial tropical tem potencial para ser usado como ingrediente para retardar o envelhecimento da pele. Os autores acrescentam, contudo, a necessidade de testar amostras adicionais. (100)

Sarikurkcü e a sua equipa avaliaram a capacidade inibitória do óleo essencial de *O. vulgare* (partes aéreas) contra a tirosinase, enzima que contém cobre e catalisa a biossíntese de melanina. A melanina desempenha um papel vital na proteção da pele contra vários tipos de radiações. Por outro lado, o aumento do nível de melanina na pele, devido a fatores genéticos e ambientais, resulta em distúrbios de pigmentação, nomeadamente melasma e manchas. No caso destes distúrbios dermatológicos, os inibidores da tirosinase podem ser bastante úteis. (92)

Diversos compostos, como ácido kójico e arbutina, são usados como inibidores da tirosinase, porém esses compostos apresentam efeitos adversos, incluindo danos no fígado e distúrbios gastrointestinais. Portanto, há um interesse considerável no desenvolvimento de novos agentes anti-tirosinase. (92)

O óleo essencial de *O. vulgare* apresentou inibição da tirosinase (8,3 a 45,6 mg equivalentes de ácido kójico/g). Os autores associaram esta atividade inibitória à presença de linalol, kaempferol e quercetina, devido à sua atividade quelante do cobre no sítio ativo desta enzima, levando à inativação irreversível de tirosinase. (92)

Num outro ensaio, conduzido por Chou, foi investigada a atividade antioxidante e antimelanogénica do ácido protocatecuico, obtido a partir dum extrato etanólico de partes aéreas de *O. vulgare*. A capacidade de eliminação de radicais livres foi avaliada através da eliminação de DPPH• e ABTS•+. O ácido protocatecuico exibiu capacidade de eliminação de radicais, devido à transferência de eletrões/ capacidade de hidrogenação. (101)

A capacidade de ácido protocatecuico para proteger contra a peroxidação lipídica foi investigada usando o ensaio do ácido 2-tiobarbitúrico e o sistema de indução Fe²⁺/ ascorbato. A inibição da peroxidação de lípidos foi avaliada recorrendo à formação de malondialdeído. Observou-se que o ácido protocatecuico (1, 5, 10, 20 e 100 µg/mL) inibiu a formação de radicais livres responsáveis pela peroxidação lipídica. (101)

O nível intracelular de ROS foi avaliado recorrendo à estimulação oxidativa com H₂O₂ de células BNLCL2 (fígado embrionário murino normal), e as viabilidades celulares determinadas através do ensaio MTT. Quando as células BNLCL2 foram pré-incubadas com ácido protocatecuico (20 µg/mL), a produção de ROS foi suprimida. (101)

A síntese de melanina tem início com a hidroxilação de L-tirosina para DOPA e de DOPA para DOPA-quinona. Os resultados dos testes *in vitro* revelaram que o ácido protocatecuico inibe as atividades da tirosinase e da DOPA oxidase, reduzindo a síntese de melanina. Esta inibição está possivelmente relacionada com a regulação negativa do recetor de melanocortina-1, fator de transcrição associado à microftalmia, tirosinase, proteínas relacionadas à tirosinase-2 e expressão de proteínas-1 relacionadas à tirosinase em células B16 induzidas por hormona estimuladora de melanócitos α. Para além disso, após um gel contendo ácido protocatecuico ter sido aplicado a camundongos, observou-se diminuição do eritema e da melanina da pele, indicando que o ácido protocatecuico pode reduzir a produção de melanina. (101)

8.8 Atividade gastroprotetora

Os distúrbios gastrointestinais, como dispepsia ou síndrome do intestino irritável, são caracterizados por sintomas abdominais crónicos ou recorrentes de dor e, no caso de síndrome do intestino irritável, associados a alívio ou exacerbação por defecação ou uma mudança nos hábitos intestinais. (102)

O campo da gastroenterologia clínica encontra-se em rápido desenvolvimento devido ao envelhecimento da população, migração, exposição a agentes infecciosos, alterações na dieta, uso de drogas e aumento da prevalência de obesidade. (103) A maioria dos medicamentos utilizados

nesta área produz efeitos secundários e interações medicamentosas. (104) Assim, também no campo da gastroenterologia se tem procurado alternativas terapêuticas.

Bukovská conduziu um estudo no qual são investigados os efeitos combinados do óleo essencial de *O. vulgare* (0,2, 0,1 e 0,05%) e tomilho num modelo de camundongo, com colite induzida por ácido trinitrobenzeno sulfônico. Este tratamento mostrou prevenção de danos macroscópicos no cólon e recuperação do peso corporal. Observou-se ainda diminuição do ácido ribonucleico mensageiro e das proteínas de expressão das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-1 β . Adicionalmente, os investigadores descobriram que o grupo com tratamento teve maior diminuição da taxa de mortalidade comparativamente ao grupo de controle. Deste modo, os autores concluíam que *O. vulgare* pode diminuir os marcadores inflamatórios e melhorar a saúde gastrointestinal. (105)

Katsoulos e os seus colaboradores avaliaram a eficácia da administração diária de óleo essencial de *O. vulgare* na prevenção e/ ou diminuição da gravidade da diarreia neonatal. 91 bezerros recém-nascidos foram divididos em dois grupos: grupo de controle (bezerros não tratados) e grupo na qual foi administrado óleo essencial de *O. vulgare* (12,5 mg/ kg de peso corporal) uma vez por dia, durante 10 dias. Todos os animais foram monitorizados diariamente quanto à incidência de diarreia até aos 15 dias de idade. Amostras das fezes foram coletadas nos dias 3, 6 e 10, para avaliação microbiológica. (106)

Observou-se que a administração diária de óleo essencial de *O. vulgare* diminuiu a incidência, duração e gravidade dos episódios de diarreia. Este efeito pode ser atribuído à inibição do crescimento microbiano no intestino delgado, nomeadamente *Escherichia coli* e *Cryptosporidium spp.* (106)

Embora sejam necessárias pesquisas adicionais para determinar os mecanismos envolvidos nestes efeitos, o óleo essencial de *O. vulgare* parece ser um adjuvante aos antibióticos promissor no controle da diarreia em bezerros neonatais. (106)

Silva e a sua equipa realizaram um estudo que avalia farmacologicamente a atividade anti úlcera do carvacrol, num modelo experimental de lesões gástricas induzidas por ácido acético. (107)

O carvacrol (25, 50 e 100 mg/kg) mostrou capacidade de cicatrização das lesões gástricas, após 14 dias de tratamento (Figura 16). Estes resultados sugerem que o carvacrol atua em diferentes alvos farmacológicos, provavelmente interferindo na libertação e/ ou síntese de mediadores inflamatórios, favorecendo o processo de cicatrização das úlceras gástricas. (107)

Helicobacter pylori é responsável por distúrbios gastrointestinais. As capacidades de sobrevivência de *Helicobacter pylori* no estômago tornam-no difícil de erradicar e o tratamento eficaz requer regimes multifármacos. Essas terapias têm inúmeras desvantagens, nomeadamente o aumento da prevalência de resistências a antibióticos. Portanto, há uma

necessidade urgente de desenvolver novos agentes terapêuticos contra infecções por *Helicobacter pylori*. (108)

Harmati e os seus colaboradores levaram a cabo um estudo na qual testaram a atividade *in vivo* contra *Helicobacter pylori* dos óleos essenciais de *O. vulgare* e *Satureja hortensis*. Após a triagem da citotoxicidade *in vitro* dos óleos essenciais em linhas celulares de mamíferos, a eficiência terapêutica foi estudada num modelo de camundongo, onde alterações na colonização de *Helicobacter pylori* foram detetadas por PCR e histologia de amostras gástricas. Os resultados mostraram que estes óleos essenciais são eficazes na redução da colonização de *Helicobacter pylori*, sugerindo que esta mistura tem elevado potencial como novo agente terapêutico. (108)

Neste âmbito, também num estudo conduzido por Stamatis foi avaliado o efeito contra *Helicobacter pylori* dos extratos hidrometanólicos (70%), obtidos de 70 plantas gregas, usadas na medicina popular contra doenças gástricas. O extrato hidrometanólico de *O. vulgare* (5, 2,5, 1,25 e 0,625 mg/ml) mostrou-se ativo contra a estirpe padrão e 15 isolados clínicos de *Helicobacter pylori*. (109)

9 Conclusão e perspetivas futuras

O presente trabalho de pesquisa bibliográfica pretendeu estudar e aprofundar conhecimentos relativos às atividades biológicas e aos usos terapêuticos de *O. vulgare*, estabelecendo uma correlação com a sua composição química.

Atualmente, a fitoterapia assume particular destaque, uma vez que a sociedade tem vindo a procurar alternativas naturais e com menos efeitos secundários para o tratamento de inúmeras doenças.

Apesar da variabilidade da composição química da espécie *O. vulgare* (dependente de diversos fatores, tanto genéticos como ambientais, nomeadamente clima e área geográfica), a revisão da literatura permitiu concluir que se trata de uma fonte altamente valiosa de compostos com importantes efeitos biológicos. *O. vulgare* mostrou o seu potencial como matéria-prima para a produção de produtos terapêuticos com atividade antioxidante, anti-inflamatória, anticancerígena, antimicrobiana, analgésica, antidiabética, dermoprotetora e gastroprotetora. Verificou-se que a atividade antioxidante e antimicrobiana, em especial antibacteriana e antifúngica, assumem particular destaque.

Relativamente à composição química de *O. vulgare*, podemos destacar diferentes classes de princípios ativos, nomeadamente componentes presentes no óleo essencial (maioritariamente álcoois monoterpénicos, monoterpenos e sesquiterpenos), compostos fenólicos (flavonóides e ácidos fenólicos), triterpenos e esteróis. Os autores são unânimes em considerar que os compostos presentes no óleo essencial, nomeadamente timol e carvacrol, e os compostos

fenólicos, em particular ácido rosmarínico, ácido cafeico, ácido *p*-cumárico, ácido protocatecuico e quercetina são os principais responsáveis pelos efeitos terapêuticos.

O conhecimento da correlação existente entre os compostos que ocorrem em *O. vulgare* e as suas bioatividades é um requisito necessário para garantir a eficácia e a qualidade dos medicamentos fitoterápicos. Assume-se como ponto de singular relevância, a noção de que alguns compostos presentes em *O. vulgare*, apresentam maior potencial preventivo e/ou de tratamento de determinadas doenças.

Uma análise pormenorizada da literatura, permitiu-me concluir que esta se afigura algo escassa quanto ao potencial terapêutico em determinadas áreas, enquanto outras se encontram intensamente estudadas. Os resultados obtidos permitiram-me correlacionar os principais compostos responsáveis por cada atividade biológica (Tabela 9).

Tabela 9 – Resumo dos principais compostos responsáveis pelas atividades biológicas de *Origanum vulgare*.

Atividade biológica	Principais compostos responsáveis
Antioxidante	Ácidos rosmarínico, cafeico, <i>p</i> -cumárico e protocatecuico e quercetina e timol e carvacrol (óleo essencial)
Anti-inflamatória	Ácido cafeico e compostos do óleo essencial
Anticancerígena	Flavonóides, ácidos fenólicos e compostos do óleo essencial
Antimicrobiana	Carvacrol e timol (óleo essencial)
Antinocicetivo	Carvacrol e timol (óleo essencial)
Antidiabética	Carvacrol e timol (óleo essencial) e ácidos rosmarínico, protocatecuico e <i>p</i> -cumárico e quercetina
Dermoprotetora	Carvacrol, timol, <i>p</i> -cimeno, γ -terpineno, α -tujeno e cineol (óleo essencial) (atividade antimicrobiana) e ácido protocatecuico (atividade antioxidante)
Gastroprotetora	Carvacrol (óleo essencial)

Gostaria de salientar que estes resultados poderão abrir novas direções de pesquisa para projetar novos medicamentos de elevada importância terapêutica, recorrendo a plantas.

Em virtude dos resultados obtidos neste trabalho, considero importante referir como perspectivas futuras, para que *O. vulgare* possa ser aceite como recurso terapêutico alternativo:

- Desenvolvimento de formulações farmacêuticas, com vista ao aumento da biodisponibilidade e consequente eficácia terapêutica;
- Realização de ensaios pré-clínicos - análise da toxicidade, assegurando deste modo a segurança do produto para ser utilizado em humanos;
- Realização de ensaios clínicos – determinação do perfil de segurança, determinação da posologia, avaliação da eficácia, identificação de efeitos adversos e interações medicamentosas.

10 Referências bibliográficas

1. Martins N, Barros L, Santos-Buelga C, Henriques M, Silva S, Ferreira ICFR. Decoction, infusion and hydroalcoholic extract of *Origanum vulgare* L.: Different performances regarding bioactivity and phenolic compounds. *Food Chem.* 2014;158:73–80.
2. Halberstein RA. Medicinal plants: Historical and cross-cultural usage patterns. *Ann Epidemiol.* 2005;15(9):686–99.
3. Sen T, Samanta SK. Medicinal Plants, Human Health and Biodiversity: A Broad Review [Internet]. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F10_2014_273
4. Ameh SJ, Obodozie OO, Inyang US, Abubakar MS, Garba M. Current phytotherapy - A perspective on the science and regulation of herbal medicine. *J Med Plants Res.* 2010;4(2):072–81.
5. World Health Organization. Traditional Medicine Strategy 2002. 2005;1–10. Available from: <https://www.who.int/medicines/publications/traditionalpolicy/en/>
6. Polat R, Satil F. An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir - Turkey). *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2012;139(2):626–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2011.12.004>
7. Jain S, Buttar HS, Chintameneni M, Kaur G. Prevention of Cardiovascular Diseases with Anti-Inflammatory and Anti- Oxidant Nutraceuticals and Herbal Products: An Overview of Pre-Clinical and Clinical Studies. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(2):145–57.
8. De Falco E, Mancini E, Roscigno G, Mignola E, Tagliatela-Scafati O, Senatore F. Chemical composition and biological activity of essential oils of *origanum vulgare* L. subsp. *vulgare* L. under different growth conditions. *Molecules.* 2013;18(12):14948–60.
9. Pires P. Orégão-Vulgar (*Origanum vulgare* L .): uma revisão. *Agroforum.* 2013;18–21.
10. Oniga I, Pus C, Silaghi-Dumitrescu R, Olah NK, Sevastre B, Marica R, et al. *Origanum vulgare* ssp. *vulgare*: Chemical composition and biological studies. *Molecules.* 2018;23(8).
11. Gutiérrez-Grijalva EP, Picos-Salas MA, Leyva-López N, Criollo-Mendoza MS, Vazquez-Olivo G, Heredia JB. Flavonoids and phenolic acids from Oregano: Occurrence, biological activity and health benefits. *Plants.* 2018;7(1):1–23.
12. Lombrea A, Antal D, Ardelean F, Avram S, Pavel IZ, Vlaia L, et al. A recent insight regarding the phytochemistry and bioactivity of *origanum vulgare* l. Essential oil. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):1–28.
13. Giuliani C, Maggi F, Papa F, Malecibini L. Congruence of phytochemical and morphological profiles along an altitudinal gradient in *origanum vulgare* ssp. *vulgare* from venetian region (NE Italy). *Chem Biodivers.* 2013;10(4):569–83.

14. INFARMED. Farmacopeia Portuguesa 9. 9th ed. INFARMED; 2009.
15. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. European Pharmacopoeia 8th Edition [Internet]. 2014. 1547-1548;3524-3525 p. Available from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-8th-edition-1563.html>
16. Shaik JA, Reddy RK. Characterization of Herbal Antifungal Agent, *Origanum vulgare* against Oral *Candida* spp. Isolated from Patients with *Candida*-Associated Denture Stomatitis: An In vitro Study. *Contemp Clin Dent*. 2017;8(September):11–9.
17. Kosakowska O, Czupa W. Morphological and chemical variability of common oregano (*Origanum vulgare* L. subsp. *vulgare*) occurring in eastern Poland. *Herba Pol*. 2018;64(1):11–21.
18. Global Biodiversity Information Facility [Internet]. Available from: <https://www.gbif.org/pt/species/2926612>
19. Erb M, Kliebenstein DJ. Plant Secondary Metabolites as Defenses, Regulators, and Primary Metabolites: The Blurred Functional Trichotomy[OPEN]. *Plant Physiol*. 2020;184(1):39–52.
20. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: Food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):727–47.
21. Grotebold E. The Science of Flavonoids. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013. 1689–1699 p.
22. Sánchez M, Romero M, Gómez-Guzmán M, Tamargo J, Pérez-Vizcaino F DJ. Cardiovascular Effects of Flavonoids. *Curr Med Chem* [Internet]. 2019;26(39):699. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30569843/>
23. Veenstra JP, Johnson JJ. Oregano (*Origanum vulgare*) extract for food preservation and improvement in gastrointestinal health. 2019;3(4):43–52.
24. Bialecka-Florjańczyk E, Fabiszewska A ZB. Phenolic Acids Derivatives - Biotechnological Methods of Synthesis and Bioactivity. *Curr Pharm Biotechnol* [Internet]. 2018;19(14):109. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30556498/>
25. Călinoiu LF, Vodnar DC. Whole grains and phenolic acids: A review on bioactivity, functionality, health benefits and bioavailability. *Nutrients*. 2018;10(11).
26. Ghasemzadeh A, Ashkani S, Baghdadi A, Pazoki A, Jaafar HZE, Rahmat A. Improvement in flavonoids and phenolic acids production and pharmaceutical quality of sweet basil (*Ocimum basilicum* L.) by ultraviolet-B irradiation. *Molecules*. 2016;21(9).
27. Yin H, Fretté XC, Christensen LP, Grevsen K. Chitosan oligosaccharides promote the content of polyphenols in Greek oregano (*Origanum vulgare* ssp. *hirtum*). *J Agric Food Chem*. 2012;60(1):136–43.

28. Sharifzadeh A, Shokri H. Antifungal activity of essential oils from Iranian plants against fluconazole-resistant and fluconazole-susceptible *Candida albicans*. *Avicenna J phytomedicine* [Internet]. 2016;6(2):215–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27222835> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4877960>
29. Figueiredo AC, Pedro LG, Barroso JG. Plantas aromáticas e medicinais. *Rev da Assoc Port Hortic -APH*. 2014;(124):29–33.
30. Çabuk M, Eratak S, Alçicek A, Bozkurt M. Effects of herbal essential oil mixture as a dietary supplement on egg production in quail. *Sci World J*. 2014;2014.
31. Dunning T. Aromatherapy: Overview, safety and quality issues. *OA Altern Med*. 2013;1(1):1–6.
32. Sakkas H, Papadopoulou C. Antimicrobial activity of basil, oregano, and thyme essential oils. *J Microbiol Biotechnol*. 2017;27(3):429–38.
33. Palmeira-de-Oliveira A, Silva B, Palmeira-de-Oliveira R, Martinez-de-Oliveira J, Salgueiro L. Are Plant Extracts a Potential Therapeutic Approach for Genital Infections? *Curr Med Chem*. 2013;20(23):2914–28.
34. Organização Internacional de Normalização de Óleos Essenciais. ISO 13171:2016. 2016;2–7.
35. Cleff MB, Meinerz AR, Faria RO, Xavier MO, Santin R, Nascente PS, et al. Atividade inibitória do óleo essencial de orégano em fungos de importância médica e veterinária. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2010;62:1291–4.
36. Wijesundara NM, Rupasinghe HPV. Essential oils from *Origanum vulgare* and *Salvia officinalis* exhibit antibacterial and anti-biofilm activities against *Streptococcus pyogenes*. *Microb Pathog* [Internet]. 2018;117(January):118–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.026>
37. Romero AL, Romero RB, Silvac EL, Diniz SPS de S, Oliveirae RR de, Vida JB. Composição Química e Atividade do Óleo Essencial de *Origanum vulgare* Sobre Fungos Fitopatogênicos. *UNOPAR Científica Ciências biológicas e da saúde* [Internet]. 2012;14(4):231–5. Available from: <http://pgsskroton.com.br/seer/index.php/JHealthSci/article/view/865>
38. Silva FCO, Ferreira MKA, Da Silva AW, Matos MGC, Magalhães FEA, Da Silva PT, et al. Bioactivities of plant-isolated triterpenes: A brief review. *Rev Virtual Quim*. 2020;12(1):234–47.
39. Shen D, Pan MH, Wu QL, Park CH, Juliani HR, Ho CT, et al. LC-MS method for the simultaneous quantitation of the anti-inflammatory constituents in oregano (*Origanum Species*). *J Agric Food Chem*. 2010;58(12):7119–25.
40. World Health Organization. WHO traditional medicine strategy. 2002;1–74. Available

from: <https://www.who.int/medicines/publications/traditionalpolicy/en/>

41. Capasso R, Izzo AA, Pinto L, Bifulco T, Vitobello C, Mascolo N. Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia*. 2000;71(SUPPL. 1):58–65.
42. M. Christopher AMLS. Lipid peroxidation in cell death. *Physiol Behav*. 2016;176(1):100–106.
43. Coccimiglio J, Alipour M, Jiang ZH, Gottardo C, Suntres Z. Antioxidant, antibacterial, and cytotoxic activities of the ethanolic *Origanum vulgare* extract and its major constituents. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1–8.
44. Alinkina ES, Misharina TA, Fatkullina LD. Antiradical properties of oregano, thyme, and savory essential oils. *Appl Biochem Microbiol*. 2013;49(1):73–8.
45. Sharifi-Rigi A, Heidarian E. Therapeutic potential of *Origanum vulgare* leaf hydroethanolic extract against renal oxidative stress and nephrotoxicity induced by paraquat in rats. *Avicenna J phytomedicine* [Internet]. 2019;9(6):563–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31763215> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6823533>
46. Shokrzadeh M, Ahmadi A, Chabra A, Naghshvar F, Salehi F, Habibi E, et al. An ethanol extract of *Origanum vulgare* attenuates cyclophosphamide-induced pulmonary injury and oxidative lung damage in mice. *Pharm Biol*. 2014;52(10):1229–36.
47. Bulfon C, Galeotti M, Volpatti D. Medicinal plant extracts modulate respiratory burst and proliferation activity of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) leukocytes. *Fish Physiol Biochem*. 2018;44(1):109–17.
48. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428–35.
49. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2010;49(11):1603–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>
50. De Santis F, Poerio N, Gismondi A, Nanni V, Marco G Di, Nisini R, et al. Hydroalcoholic extract from *Origanum vulgare* induces a combined anti-mycobacterial and anti-inflammatory response in innate immune cells. *PLoS One*. 2019;14(3):1–19.
51. Avola R, Granata G, Geraci C, Napoli E, Graziano ACE, Cardile V. Oregano (*Origanum vulgare* L.) essential oil provides anti-inflammatory activity and facilitates wound healing in a human keratinocytes cell model. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2020;144(June):111586. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111586>
52. Vujicic M, Nikolic I, Kontogianni VG, Saksida T, Charisiadis P, Orescanin-Dusic Z, et al.

- Methanolic extract of *Origanum vulgare* ameliorates type 1 diabetes through antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activity. *Br J Nutr.* 2015;113(5):770–82.
53. Chen X, Feng H, El-kott AF, Abd-Ella EM. *Origanum vulgare* L. leaves extract alleviates testis and sperm damages induced by finasteride: Biochemical, Immunohistological and apoptosis genes based evidences. *Andrologia.* 2020;52(11):1–17.
 54. National Cancer Institute. Antioxidants and Cancer Prevention [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer>
 55. Marrelli M, Cristaldi B, Menichini F, Conforti F. Inhibitory effects of wild dietary plants on lipid peroxidation and on the proliferation of human cancer cells. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2015;86:16–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2015.09.011>
 56. Savini I, Arnone R, Catani MV, Avigliano L. *Origanum vulgare* induces apoptosis in human colon cancer caco2 cells. *Nutr Cancer.* 2009;61(3):381–9.
 57. Han X, Parker TL. Anti-inflammatory, tissue remodeling, immunomodulatory, and anticancer activities of oregano (*Origanum vulgare*) essential oil in a human skin disease model. *Biochim Open* [Internet]. 2017;4:73–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopen.2017.02.005>
 58. Rubin B, Manso J, Monticelli H, Bertazza L, Redaelli M, Sensi F, et al. Crude extract of *Origanum vulgare* L. induced cell death and suppressed MAPK and PI3/Akt signaling pathways in SW13 and H295R cell lines. *Nat Prod Res.* 2019;33(11):1646–9.
 59. Nanni V, Di Marco G, Sacchetti G, Canini A, Gismondi A. Oregano phytocomplex induces programmed cell death in melanoma lines via mitochondria and DNA damage. *Foods.* 2020;9(10):1–27.
 60. Zhang L, Bao M, Liu B, Zhao H, Zhang Y, Ji XY, et al. Effect of Andrographolide and Its Analogs on Bacterial Infection: A Review. *Pharmacology.* 2020;105(3–4):123–34.
 61. Watkins RR, Bonomo RA. Overview: Global and Local Impact of Antibiotic Resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(2):313–22.
 62. Ghitea TC, El-Kharoubi A, Ganea M, Bimbo-Szuhai E, Nemeth TS, Ciavoi G, et al. The Antimicrobial Activity of *Origanum vulgare* L. Correlated with the Gastrointestinal Perturbation in Patients with Metabolic Syndrome. *Molecules.* 2021;26(2).
 63. Jan S, Rashid M, Abd-Allah EF, Ahmad P. Biological Efficacy of Essential Oils and Plant Extracts of Cultivated and Wild Ecotypes of *Origanum vulgare* L. *Biomed Res Int.* 2020;2020.
 64. Lu M, Dai T, Murray CK, Wu MX. Bactericidal property of oregano oil against multidrug-resistant clinical isolates. *Front Microbiol.* 2018;9(OCT):1–14.
 65. Mehreen A, Waheed M, Liaqat I, Arshad N. Phytochemical, Antimicrobial, and Toxicological Evaluation of Traditional Herbs Used to Treat Sore Throat. *Biomed Res Int.* 2016;2016.

66. Magi G, Marini E, Facinelli B. Antimicrobial activity of essential oils and carvacrol, and synergy of carvacrol and erythromycin, against clinical, erythromycin-resistant Group A *Streptococci*. *Front Microbiol*. 2015;6(MAR):1–7.
67. Bauer BW, Radovanovic A, Willson NL, Bajagai YS, Hao Van TT, Moore RJ, et al. Oregano: A potential prophylactic treatment for the intestinal microbiota. *Heliyon* [Internet]. 2019;5(10):e02625. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02625>
68. Bagga S, Bouchard MJ. Cell cycle regulation during viral infection. Vol. 1170, *Methods in Molecular Biology*. 2014. 165–227 p.
69. Sujita Kumar Kara, S.M. Yasir Arafatb, Pawan Sharmac AD, Marthoenis Marthoenise RK. COVID-19 pandemic and addiction: Current problems and future concerns. *Asian J Psychiatry* 51 102064. 2020;(January).
70. Sargin SA. Potential anti-influenza effective plants used in Turkish folk medicine : A review. 2020;(January).
71. Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. Vol. 96, *Pharmacology and Therapeutics*. 2002. 67–202 p.
72. Zhang XL, Guo YS, Wang CH, Li GQ, Xu JJ, Chung HY, et al. Phenolic compounds from *Origanum vulgare* and their antioxidant and antiviral activities. *Food Chem* [Internet]. 2014;152:300–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.11.153>
73. Sánchez G, Aznar R. Evaluation of Natural Compounds of Plant Origin for Inactivation of Enteric Viruses. *Food Environ Virol*. 2015;7(2):183–7.
74. Kim JY. Human fungal pathogens: Why should we learn? *J Microbiol*. 2016;54(3):145–8.
75. Assiri AMA, Elbanna K, Al-Thubiani A, Ramadan MF. Cold-pressed oregano (*Origanum vulgare*) oil: a rich source of bioactive lipids with novel antioxidant and antimicrobial properties. *Eur Food Res Technol*. 2016;242(7):1013–23.
76. Vinciguerra V, Rojas F, Tedesco V, Giusiano G, Angiolella L. Chemical characterization and antifungal activity of *Origanum vulgare*, *Thymus vulgaris* essential oils and carvacrol against *Malassezia furfur*. *Nat Prod Res* [Internet]. 2019;33(22):3273–7. Available from: <http://doi.org/10.1080/14786419.2018.1468325>
77. Vale-Silva L, Silva MJ, Oliveira D, Gonçalves MJ, Cavaleiro C, Salgueiro L, et al. Correlation of the chemical composition of essential oils from *Origanum vulgare* subsp. *virens* with their in vitro activity against pathogenic yeasts and filamentous fungi. *J Med Microbiol*. 2012;61(2):252–60.
78. Brochot A, Guilbot A, Haddioui L, Roques C. Antibacterial, antifungal, and antiviral effects of three essential oil blends. *Microbiologyopen*. 2017;6(4):1–6.
79. Theel ES, Pritt BS. Parasites. *Microbiol Spectr*. 2016;1–53.
80. Pensel PE, Maggiore MA, Gende LB, Eguaras MJ, Denegri MG, Elissondo MC. Efficacy of

- essential oils of *Thymus vulgaris* and *Origanum vulgare* on *Echinococcus granulosus*. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2014;2014.
81. Santoro GF, Das Graças Cardoso M, Guimarães LGL, Salgado APSP, Menna-Barreto RFS, Soares MJ. Effect of oregano (*Origanum vulgare* L.) and thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oils on *Trypanosoma cruzi* (Protozoa: Kinetoplastida) growth and ultrastructure. *Parasitol Res*. 2007;100(4):783–90.
 82. Gaur S, Kuhlenschmidt TB, Kuhlenschmidt MS, Andrade JE. Effect of oregano essential oil and carvacrol on *Cryptosporidium parvum* infectivity in HCT-8 cells. *Parasitol Int* [Internet]. 2018;67(2):170–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parint.2017.11.001>
 83. Hussain AI, Anwar F, Rasheed S. chemotherapeutic properties of the essential oils from two *Origanum* species growing in. 2011;(August 2008).
 84. Sarmiento-Neto JF, Do Nascimento LG, Felipe CFB, De Sousa DP. Analgesic potential of essential oils. *Molecules*. 2016;21(1):1–29.
 85. Khaki MRA, Pahlavan Y, Sepehri G, Sheibani V, Pahlavan B. Antinociceptive effect of aqueous extract of *Origanum vulgare* L. in male rats: Possible involvement of the GABAergic system. *Iran J Pharm Res*. 2013;12(2):407–13.
 86. Journal AI, Hassanzadeh-kiabi F, Negahdari B. Antinociceptive synergistic interaction between *Achillea millefolium* and *Origanum vulgare* L. extract encapsulated in liposome in rat. *Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol* [Internet]. 2018;46(5):994–1000. Available from: <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1354303>
 87. Pahlavan Y, Sepehri G, Sheibani V, Afarinesh Khaki MR, Gojazadeh M, Pahlavan B, et al. Study the antinociceptive effect of intracerebroventricular injection of aqueous extract of *Origanum vulgare* leaves in rat: Possible involvement of opioid system. *Iran J Basic Med Sci*. 2013;16(10):1109–13.
 88. Guimarães AG, Xavier MA, De Santana MT, Camargo EA, Santos CA, Brito FA, et al. Carvacrol attenuates mechanical hypernociception and inflammatory response. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2012;385(3):253–63.
 89. Silva JC, Almeida JRGS, Quintans JSS, Gopalsamy RG, Shanmugam S, Serafini MR, et al. Enhancement of orofacial antinociceptive effect of carvacrol, a monoterpene present in oregano and thyme oils, by β -cyclodextrin inclusion complex in mice. *Biomed Pharmacother*. 2016;84:454–61.
 90. Cavalcante Melo FH, Rios ERV, Rocha NFM, Citõ MDCDO, Fernandes ML, De Sousa DP, et al. Antinociceptive activity of carvacrol (5-isopropyl-2-methylphenol) in mice. *J Pharm Pharmacol*. 2012;64(12):1722–9.
 91. International Diabetes Federation. What is diabetes [Internet]. Available from:

<https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html>

92. Sarikurku C, Zengin G, Oskay M, Uysal S, Ceylan R, Aktumsek A. Composition, antioxidant, antimicrobial and enzyme inhibition activities of two *Origanum vulgare* subspecies (subsp. *vulgare* and subsp. *hirtum*) essential oils. *Ind Crops Prod* [Internet]. 2015;70:178–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.03.030>
93. McCue PP, Shetty K. Inhibitory effect of clonal oregano extracts against porcine pancreatic amylase in vitro. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2004;13(1):101–6.
94. Lemhadri A, Zeggwagh NA, Maghrani M, Jouad H, Eddouks M. Anti-hyperglycaemic activity of the aqueous extract of *Origanum vulgare* growing wild in Tafilalet region. *J Ethnopharmacol*. 2004;92(2–3):251–6.
95. Prasanna R, Ashraf EA, Essam MA. Chamomile and oregano extracts synergistically exhibit antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and renal protective effects in alloxan-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95(1):84–92.
96. Koukoulitsa C, Zika C, Geromichalos GD, Demopoulos VJ, Skaltsa H. Evaluation of aldose reductase inhibition and docking studies of some secondary metabolites, isolated from *Origanum vulgare* L. ssp. *hirtum*. *Bioorganic Med Chem*. 2006;14(5):1653–9.
97. Hanna Svitina, Roan Swanepoel, Jacques Rossouw, Happiness Netshimbupfe, Chrisna Gouws JH. Treatment of Skin Disorders with Aloe Materials. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2019; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31269881/>
98. Chuang L Te, Tsai TH, Lien TJ, Huang WC, Liu JJ, Chang H, et al. Ethanolic extract of *origanum vulgare* suppresses propionibacterium acnes-induced inflammatory responses in human monocyte and mouse ear edema models. *Molecules*. 2018;23(8):1–11.
99. Taleb MH, Abdeltawab NF, Shamma RN, Abdelgayed SS, Mohamed SS, Farag MA, et al. *Origanum vulgare* L. Essential oil as a potential anti-acne topical nanoemulsion—in vitro and in vivo study. *Molecules*. 2018;23(9).
100. Laothaweerungsawat N, Sirithunyalug J, Chaiyana W. Chemical Compositions and Anti-Skin-Ageing Activities of *Origanum vulgare* L. Essential oil from tropical and Mediterranean region. *Molecules*. 2020;25(5).
101. Chou TH, Ding HY, Lin RJ, Liang JY, Liang CH. Inhibition of melanogenesis and oxidation by protocatechuic acid from *origanum vulgare* (*Oregano*). *J Nat Prod*. 2010;73(11):1767–74.
102. Holtmann G, Shah A, Morrison M. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. *Dig Dis*. 2018;35(1):5–13.
103. Kuipers EJ. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(1):1–2.
104. Guillermo Marcial, Cecilia Rodríguez MM and GF de V. New Approaches in Gastritis

Treatment. 2011; Available from: <https://www.intechopen.com/books/gastritis-and-gastric-cancer-new-insights-in-gastroprotection-diagnosis-and-treatments/new-approaches-in-gastritis-treatment>

105. Bukovská A, Čikoš Š, Juhás Š, Il'ková G, Reháč P, Koppel J. Effects of a combination of thyme and oregano essential oils on TNBS-induced colitis in mice. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:1–9.
106. Katsoulos PD, Karatzia MA, Dovas CI, Filioussis G. Evaluation of the in- field efficacy of oregano essential oil administration on the control of neonatal diarrhea syndrome in calves. 2020;(January).
107. Silva F V., Guimarães AG, Silva ERS, Sousa-Neto BP, MacHado FDF, Quintans-Júnior LJ, et al. Anti-Inflammatory and Anti-Ulcer Activities of Carvacrol, a Monoterpene Present in the Essential Oil of Oregano. *J Med Food.* 2012;15(11):984–91.
108. Harmati M, Gyukity-Sebestyen E, Dobra G, Terhes G, Urban E, Decsi G, et al. Binary mixture of *Satureja hortensis* and *Origanum vulgare* subsp. *Hirtum* essential oils: In vivo therapeutic efficiency against *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2017;22(2).
109. Stamatis G, Kyriazopoulos P, Golegou S, Basayiannis A, Skaltsas S, Skaltsa H. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of Greek herbal medicines. *J Ethnopharmacol.* 2003;88(2–3):175–9.

Capítulo 2 – Estágio curricular em Farmácia Hospitalar

1 Introdução

A componente de estágio respeitante a farmácia hospitalar foi desenvolvida no período compreendido entre 8 de setembro a 30 de outubro de 2020, e decorreu nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), sob orientação da Dra. Olímpia Fonseca.

Este estágio, com duração de 8 semanas, incidiu em quatro áreas principais dos SF hospitalares: setor de distribuição individual diária em dose unitária, setor de distribuição em regime de ambulatório, setor de aquisição e logística (setor de armazém) e setor de farmacotecnia.

De acordo com o Decreto-Lei nº 44 204/1962, de 2 de fevereiro, designa-se por farmácia hospitalar o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados, com o fim de colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços.

Os SF possuem autonomia técnica e científica, estando sujeitos à orientação geral dos Órgãos de Administração dos Hospitais.

Os SF têm como funções: seleção e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos; aprovisionamento, armazenamento e distribuição de medicamentos experimentais e de dispositivos utilizados para a sua administração; produção de medicamentos; análise de matérias-primas e produtos acabados; distribuição; participação em Comissões Técnicas; farmácia clínica; farmacocinética; farmacovigilância; prestação de cuidados farmacêuticos; colaboração na elaboração de protocolos terapêuticos; participação nos ensaios clínicos; colaboração na prescrição e na preparação de nutrição parentérica e informação e desenvolvimento de ações de formação. (1) (2)

Através deste relatório pretendo descrever o meu estágio nos SF do CHUCB, demonstrando as competências nele adquiridas. Este estágio permitiu-me integrar uma equipa de farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT) e assistentes operacionais (AO), contactando deste modo com uma das realidades da profissão farmacêutica.

2 Gestão e logística dos Serviços

Farmacêuticos

A gestão de medicamentos e de outros produtos de saúde consiste no conjunto de procedimentos realizados pelos SF, assegurando o bom uso e disponibilização adequada dos medicamentos e outros produtos de saúde a serem distribuídos pelos restantes setores dos SF, realizando atividades tais como seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição. (1)

Este setor encontra-se informatizado através da aplicação Sistema Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), pelo que toda a informação está armazenada em suporte eletrónico, permitindo deste modo o registo de todos os movimentos desde o ano 2004.

Os recursos humanos em permanência são 1 farmacêutico, 2 TSDT, 1 AO e os administrativos afetos ao Serviço de Logística Hospitalar (SLH).

2.1 Seleção

As atividades de seleção consistem em: participação na seleção de medicamentos e outros produtos de saúde, em conformidade com as orientações da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT); uniformização da informação, permitindo a recolha de dados sobre a utilização de medicamentos e outros produtos de saúde; sinalização à CFT de oportunidades, permitindo a obtenção de melhores condições de aquisição e elaboração de estudos de impacto económico.

O Conselho de Administração e a CFT realizam a seleção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos.

O Guia Farmacoterapêutico do CHUCB é uma lista de medicamentos e outros produtos de saúde que se encontram disponíveis para prescrição e uso dentro do CHUCB. Esta lista é atualizada anualmente na Intranet, a sua divulgação é realizada por email e é colocado um alerta na Intranet. No decorrer do meu estágio tive oportunidade de colaborar na atualização deste Guia.

Para a introdução ou exclusão de medicamentos e outros produtos de saúde no Guia Farmacoterapêutico, os médicos proponentes devem-no solicitar à CFT, através do respetivo impresso. O pedido é avaliado pela CFT, após a qual esta emite uma deliberação, nomeadamente, aprovação com restrições, aprovação para uso geral ou recusa do pedido. Nos dois primeiros casos procede-se à divulgação da deliberação contendo os critérios de utilização, através de circular informativa. Posteriormente, realiza-se a disponibilização para prescrição na aplicação SGICM. Após 6 meses de utilização, o clínico solicitante deverá enviar à CFT um relatório evidenciando o benefício da introdução, para aprovação definitiva pela CFT.

Com o objetivo de satisfazer necessidades pontuais urgentes, podem ser adquiridos medicamentos que não tenham por fim a inclusão no Guia Farmacoterapêutico, após autorização telefônica excepcional do presidente da CFT, devendo posteriormente o ato ser regularizado pelo envio à CFT do respetivo impresso.

Os farmacêuticos devem-se assegurar de que não são adquiridos medicamentos que não constem no Guia Farmacoterapêutico, se não forem autorizados previamente pela CFT. (3) (4) (5)

2.2 Aquisição

As atividades de aquisição incluem: elaboração de estimativas de consumo (com base na média de consumo mensal do ano em curso e no consumo do mês anterior); avaliação e atualização dos indicadores de gestão (ponto de encomenda, *stock* máximo e quantidade a adquirir); estabelecimento de *stocks* teóricos de medicamentos emergentes de acordo com indicações de comissões ou de especialistas médicos; acompanhamento de negociações com a indústria farmacêutica; elaboração diária de pedidos de compra; preenchimento dos documentos necessários no caso de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) e benzodiazepinas; obtenção ou concessão de empréstimos entre hospitais e sua regularização e instrução dos processos para obtenção de Autorização de Utilização Excepcional (AUE).

Os tipos de procedimentos de aquisição são os seguintes: aquisição centralizada e publicada no catálogo, consultas ao abrigo dos catálogos, concurso limitado, consulta direta a fornecedores e compra urgente a fornecedores locais (Plural ou farmácias comunitárias locais).

Os SF e o SLH do CHUCB são os responsáveis pela aquisição conjunta de medicamentos e outros produtos de saúde. É da responsabilidade do farmacêutico fazer a análise de consumos diários e mensais, atualizar pontos de encomenda, analisar diariamente a lista de artigos abaixo do ponto de encomenda e elaborar pedidos de compra na aplicação SGICM. O SLH analisa os pedidos de compra e emite a nota de encomenda. Posteriormente, envia a nota de encomenda ao fornecedor e monitoriza a entrega na data pretendida. (6)

Relativamente à gestão de qualidade, a aquisição possui como objetivo monitorizar o número de pedidos urgentes (mensalmente), que devem ser inferiores a 30%, e como indicador de qualidade monitorizar o número de ruturas de medicamentos (mensalmente).

No decorrer do meu estágio tive oportunidade de auxiliar no registo de um empréstimo, nomeadamente de flucloxacilina, para a Unidade Local de Saúde de Castelo Branco.

2.3 Gestão de gases medicinais

Gases medicinais consistem em gases ou mistura de gases (liquefeitos ou não), destinados a entrar em contacto direto com o organismo humano, e que desenvolvem uma atividade apropriada a um medicamento, sempre que estejam em contacto com este. Podem ser classificados como medicamentos ou dispositivos médicos.

A gestão de gases medicinais é da responsabilidade do Conselho de Administração, Serviço de Instalações e Equipamento, SF, SLH e todos os Serviços Clínicos (SC) que os utilizem. O pedido dos gases medicinais é realizado às quartas-feiras. (7)

Relativamente à gestão de qualidade de gases medicinais, esta possui como indicador monitorizar a imputação mensal dos respetivos consumos.

2.4 Autorização de Utilização Excecional

A autorização de comercialização inclui a AUE de medicamentos, a autorização de utilização de lotes de medicamentos em rutura de fornecimento e sem alternativa terapêutica (AUE de lote) e a autorização de comercialização de medicamentos sem autorização ou registo válido em Portugal ou que não tenham sido objeto de um pedido de autorização ou registo válido.

Em casos específicos, é elaborado um pedido de AUE ao Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), ao abrigo do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto e posterior Deliberação nº 105/CA/2007, de 1 de março.

A AUE surge quando se verifique uma das seguintes condições: medicamentos considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa; medicamentos necessários para impedir ou limitar a propagação de agentes patogénicos, toxinas, agentes químicos ou de radiação nuclear e em casos excecionais, para serem dispensados a um doente específico.

A AUE para um doente específico é normalmente solicitada no caso de tratamentos que ainda não tenham sido submetidos a avaliação fármaco-económica para comparticipação e cedência pelo Sistema Nacional de Saúde, ou que já se encontrem comparticipados para determinadas patologias, mas não incluam a patologia apresentada pelo doente para o qual é feita a requisição. Nestes casos, deve ser submetido no portal Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS) uma requisição em impresso próprio.

O pedido de AUE é feito pelo diretor clínico ou entidade equivalente da instituição onde o medicamento vai ser administrado, mediante autorização prévia do respetivo órgão máximo de gestão, sob proposta fundamentada do diretor do serviço que se propõe utilizar o medicamento, e parecer da CFT.

O INFARMED pode suspender, por um prazo de 90 dias, ou revogar a AUE, sempre que o medicamento em causa seja suscetível de apresentar risco para a saúde pública ou quando o mesmo não esteja conforme as condições da AUE.

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de acompanhar o processo de requerimento de AUE para doentes específicos. Neste processo, o farmacêutico responsável pelas aquisições e logística acedeu ao portal SIATS e preencheu o formulário com a história clínica do doente, caracterização do tratamento (duração prevista, indicação terapêutica, estratégia terapêutica), justificação da imprescindibilidade e ausência de alternativas e anexou os documentos necessários.

Posteriormente, este pedido é avaliado pela CFT e Conselho de Administração do INFARMED, podendo ser validado ou rejeitado. Se for validado, o pedido segue para validação pelo Conselho de Administração e se for indeferido poderá ser realizada uma reclamação num prazo de 10 dias úteis. (8) (9) (10)

2.5 Receção e conferência de produtos adquiridos

Os SF e o SLH do CHUCB são os responsáveis pela conferência de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos.

Os SF são responsáveis pela definição, atualização e supervisão do circuito para receção de medicamentos e produtos farmacêuticos e verificação da conformidade e adequação aquando da receção destes.

Após receção e registo de entrada dos medicamentos e produtos farmacêuticos na aplicação informática, por um funcionário do SLH, estes são encaminhados para os SF, onde se procede à sua conferência. Esta é realizada num local independente, separado do armazém central do SF e com acesso direto ao exterior.

Esta conferência é realizada por um TSDT afeto ao armazém central dos SF e por um assistente técnico do SLH, uma vez por dia, à exceção de urgência do produto. Os artigos que necessitam de ser refrigerados devem ser colocados numa câmara frigorífica, e aí permanecer enquanto aguardam conferência. A conferência qualitativa e quantitativa dos produtos farmacêuticos é realizada com a guia de receção. Em caso de dúvida, não conformidade, artigo adquirido pela primeira vez ou mudança de fornecedor deve-se alertar o farmacêutico. Deve-se conferir o lote, prazo de validade e condições em que os artigos chegaram ao serviço, recusando-se embalagens danificadas e artigos cujo transporte não respeite as condições especiais de conservação.

Alguns produtos, nomeadamente derivados do plasma, interferões e matérias-primas têm de se fazer acompanhar pelo boletim de análise e eventualmente, pela ficha de dados de segurança. Os medicamentos citotóxicos devem ser rececionados de forma separada dos restantes

medicamentos. Os medicamentos com prazo de validade inferior a 6 meses só podem ser rececionados com autorização do farmacêutico responsável ou pela Direção do Serviço. (11)

Durante o estágio foi-me possibilitada a participação na receção e conferência de encomendas.

2.6 Armazenamento

O armazém consiste no setor onde se acondicionam os medicamentos, por um determinado período, de acordo com as suas características.

Este setor é responsável por: participação na definição de critérios de armazenamento; auditoria qualitativa (verificação mensal da existência de artigos cuja validade termina dentro de 4 meses); avaliação de possibilidade de consumo nos meses restantes; contacto com fornecedores ou com outros hospitais para colocação de artigos do grupo A (5% dos artigos, 80% do valor monetário) não aceites; envio ao SLH dos produtos aceites, juntamente com ofício solicitando a retirada do *stock* da aplicação informática; abate mensal das quantidades não aceites para devolução e envio de relatório de abate; auditoria quantitativa (contagens diárias de listas de artigos, incidindo com maior frequência no grupo A e B, e menor no C) e comparação entre o resultado da contagem e o *stock* da aplicação; recolha de lotes ordenada pelo fornecedor ou pelo INFARMED e localização, recolha e devolução ao fornecedor e informação de nota de crédito aos Serviços Financeiros.

Após a sua receção, os medicamentos e outros produtos farmacêuticos são acondicionados nas respetivas prateleiras, devendo ser armazenados segundo o princípio “*first expire - first out*”. O armazenamento é feito pelo AO sob supervisão do TSTD, exceto no caso de MEP, em que é feito pelo TSDT.

Deve-se proceder à rotulagem dos medicamentos que não contêm toda a informação para a distribuição em dose unitária, antes do seu armazenamento. Não necessitam de ser rotulados artigos que são dispensados pelo setor ambulatório (à exceção de quantidades suficientes para acertos de dispensa) e formas orais que se destinam a serem dispensadas pela embaladora *Fast Dispensing System* (FDS).

No armazém central, os medicamentos repartem-se por diversas prateleiras, organizados por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI), da esquerda para a direita. Neste armazém podemos encontrar: o setor geral que compreende prateleiras para artigos de uso geral e outras subdivididas por grupos mais específicos (antibióticos, anestésicos, medicação para ambulatório, formas para uso oftálmico, material de penso, leites para pediatria, produtos para estomatologia e anticoncepcionais); reservas (prateleiras para artigos cuja quantidade não permite acondicionar a totalidade no seu espaço próprio); alimentação entérica e parentérica; citotóxicos (em prateleira separada); benzodiazepinas (no cofre); MEP (no cofre); produtos termolábeis (na câmara frigorífica); matérias-primas (no laboratório); injetáveis de grande

volume e desinfetantes (em espaço próprio devido às suas dimensões) e inflamáveis (em espaço próprio). As prateleiras de cima servem para *stock* de apoio. (12)

Relativamente à gestão de qualidade, este setor possui como objetivo monitorizar mensalmente a taxa de abate de medicamentos, que deve ser inferior a 10000 euros. Como indicadores de qualidade mensais pretende monitorizar o número de regularizações efetuadas ao armazém 10, monitorizar as intervenções realizadas para evitar a perda de medicamentos por prazo de validade expirado, monitorizar o número de artigos em armazém cuja validade termina dentro de 4 meses e monitorizar o número de não conformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos.

No decorrer do meu período de estágio tive oportunidade de armazenar produtos, observar o procedimento para emissão de rótulos, auxiliar na rotulagem, conferir *stocks* e verificar prazos de validade.

2.7 Receção e armazenamento de matérias-primas e material de embalagem

O material de embalagem destinado ao acondicionamento de fórmulas farmacêuticas não estéreis é pedido, quinzenalmente, ao Serviço de Aprovisionamento pelo farmacêutico responsável pelo setor de farmacotecnia, responsável pela sua receção.

Aquando da receção, é necessário verificar se o material de embalagem recebido corresponde ao tipo e à quantidade encomendada, verificar a sua integridade e as condições de higiene. No caso de rejeição, deve-se devolver os recipientes ao Serviço de Aprovisionamento.

O AO é o responsável pelo armazenamento do material de embalagem em local próprio, no laboratório de farmacotecnia dos SF, tendo em conta as condições adequadas para a sua conservação.

O responsável pela receção dos medicamentos é também o responsável pela receção das matérias-primas. Na receção dever-se-á verificar: se a matéria-prima corresponde ao produto e à quantidade encomendada; integridade e condições de higiene; acondicionamento; conformidade com as exigências de conservação e boletim de análise.

Quando uma matéria-prima classificada como perigosa é rececionada pela primeira vez, deve verificar-se se o fornecedor disponibilizou a respetiva ficha de dados de segurança, redigida em português.

Após a receção, as matérias-primas e o boletim de análise deverão ser colocados no laboratório de farmacotecnia, para posterior validação pelo farmacêutico responsável.

Todas as embalagens da matéria-prima devem possuir um rótulo, no qual devem constar as seguintes informações: denominação farmacopeica; fornecedor; lote; condições de conservação; precauções de manuseamento; frases de risco; prazo de validade e quantidade.

Após aceitação da matéria-prima é preenchida a sua ficha, com o boletim de análise anexado. Simultaneamente, procede-se ao registo informático do certificado de análise.

Em caso de rejeição, deve-se devolver a matéria-prima ao Serviço de Aprovisionamento.

O farmacêutico responsável pelo setor ou, em caso de impossibilidade deste, o TSDT, é responsável pelo armazenamento das matérias-primas em local próprio no laboratório. Estas deverão ser armazenadas em conformidade com o princípio “*first expire - first out*” e com base em critérios que respeitam as incompatibilidades e as boas práticas de segurança.

A contagem do *stock* das matérias-primas, existente no laboratório de farmacotecnia, realiza-se mensalmente, sendo o respetivo registo efetuado em suporte informático. Adicionalmente, é impressa mensalmente uma lista que contém todos os produtos com validade a expirar dentro de 4 meses, registam-se as quantidades existentes e avalia-se a necessidade de se pedir esse produto. (13)

2.8 Controlo de *stocks* e validades

Os SF do CHUCB são compostos por vários armazéns, cujo *stock* físico necessita de ser auditado regularmente, através do cruzamento entre os dados recolhidos e os fornecidos pela aplicação informática.

No armazém central (10) e no armazém de dose unitária (12) são realizadas auditorias internas diárias ao *stock* físico. De terça-feira a quinta-feira, as auditorias são feitas às arcas frigoríficas, hemoderivados e ambulatório. As contagens resultantes são conferidas com o *stock* informático, e caso existam divergências de *stock*, estas são confrontadas entre armazéns e corrigidas. No armazém 12, a contagem inclui o *stock* de apoio, do *kardex* e da FDS, e neste armazém a contagem é realizada de acordo com a classificação ABC. No armazém 12, uma vez por semana, efetua-se a contagem dos medicamentos termolábeis e das dietas. À sexta-feira efetuam-se contagens no armazém 10, aos soros, inflamáveis, desinfetantes, pensos, colírios, anestésicos e pomadas.

Mensalmente, é analisada a existência de produtos com validade a expirar dentro de 4 meses e, posteriormente, é elaborada uma lista de artigos sobre a qual a logística contacta fornecedores para uma possível troca ou crédito. Deve-se alertar o farmacêutico responsável caso existam medicamentos urgentes e emergentes do grupo A, não aceites pelo fornecedor, para tentar a sua colocação num hospital de maiores dimensões.

Mensalmente, é efetuado o controlo das gavetas de *stock* do armazém 12, que inclui a arrumação dos medicamentos, verificação de validades e registo de validades com limite inferior a 6 meses.

No fim de cada mês, retiram-se do *stock* os produtos com prazo de validade expirado, e efetua-se a sua transferência informática para o armazém de quarentena (18), ficando estes a aguardar abate.

Periodicamente, é efetuada uma contagem física dos artigos a abater, na presença do administrativo do aprovisionamento, de um representante do serviço local de finanças e do farmacêutico responsável pelo setor. Posteriormente, o aprovisionamento abate as quantidades na aplicação informática e envia o relatório ao Conselho de Administração. (14)

No decorrer do meu período de estágio, efetuei as contagens diárias dos produtos existentes no armazém central e comparei com o descrito no sistema informático e assisti à contagem física dos artigos a abater, na presença do administrativo do aprovisionamento e do farmacêutico responsável pelo setor.

2.9 Recolha de lotes ordenada pelo INFARMED

A recolha de lotes de medicamentos consiste na localização e recolha de um ou mais lotes de medicamentos dentro do CHUCB, ordenada por entidade regulamentar (INFARMED), firmas produtoras ou distribuidoras, e o seu tratamento subsequente.

O pedido de recolha de um lote deve ser encaminhado pelos SF para o farmacêutico responsável pela logística, que verificará na aplicação informática se o lote deu entrada nos SF. No caso de tal não ter acontecido, o documento que ordena a recolha é datado, assinado e entregue à administrativa do serviço. No caso de ter dado entrada nos SF, deve proceder-se à sua localização e transferi-lo fisicamente e informaticamente para o armazém central.

Posteriormente, o TSDT afeto ao armazém central elabora uma lista com as quantidades existentes por lote, e entrega ao farmacêutico responsável. Este contacta o serviço de aprovisionamento, a fim de agendar com o laboratório a devolução e o modo de compensação (emissão de nota de crédito ou substituição por novo lote). É enviado um documento interno à direção do serviço de aprovisionamento, relatando a devolução e solicitando a sua retirada do *stock* da aplicação informática e são enviadas as quantidades recolhidas para o armazém do serviço de aprovisionamento, para estas serem devolvidas. (15)

3 Distribuição

O setor de distribuição é responsável pelas seguintes funções: definição e atualização dos níveis qualitativos e quantitativos de *stock* nas unidades de internamento e de apoio, nos carros de troca e nos armazéns dos SF; definição dos circuitos e periodicidade das reposições; supervisão da distribuição e conferência de artigos.

O armazém central dos SF distribui medicamentos para os armazéns periféricos e para os SC, sendo a distribuição feita por requisição eletrónica a partir de um perfil de *stock* pré-definido (sistema clássico), por carregamento e troca de carros com *stock* pré-definido (reposição de *stocks* nivelados), por distribuição semiautomática através de sistema *Pyxis*TM ou por verificação do *stock* nos SC. (13) (16)

3.1 Distribuição clássica ou tradicional

O sistema de distribuição clássica ou tradicional inicia-se com o estabelecimento de perfis de consumo para o SC entre o farmacêutico responsável, o diretor do SC e o enfermeiro chefe, nomeadamente a composição quantitativa e qualitativa do *stock* que existirá no SC ou armazém periférico dos SF. Esses perfis são gravados na aplicação informática e podem servir para gerar uma requisição eletrónica. Assim, a requisição é impressa e aviada pelo TSDT ou pelo AO (sob a supervisão do TSDT).

Os pedidos de injetáveis de grande volume, desinfetantes e inflamáveis são fornecidos através de leitura ótica com o *Personal digital assistant* (PDA), sendo efetuada saída dos produtos automaticamente.

Os pedidos de reposição de *stock* são atendidos até as 14 horas, e depois dessa hora são atendidos no dia seguinte (ou na segunda-feira seguinte, caso se trate de uma sexta-feira).

No caso de ruturas de *stock* ou substituições, estas devem ser comunicadas ao solicitante.

No final do atendimento das requisições, o TSDT faz a conferência e dá saída da medicação no sistema informático. (13) (16)

Durante o período que estive no armazém, tive a oportunidade de preparar diariamente a medicação a ser enviada para os SC, que eram posteriormente conferidos por um TSDT.

3.2 Reposição por *stocks* nivelados

3.2.1 Por carregamento e troca de carros

Neste sistema de distribuição é definido um *stock* quantitativo e qualitativo de medicamentos, de acordo com as necessidades do SC.

Os carros de armazenamento de medicamentos permitem a reposição dos níveis estabelecidos. Os SC que dispõem destes carros 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).

Cada um destes carros possui uma composição fixa, repostada com a periodicidade estabelecida entre os SF e o SC. Após ter sido carregado, o carro é levado por um AO ao respetivo SC e trocado por outro carro. A reposição dos carros é da responsabilidade de um TSDT.

Os artigos carregados nos carros são imputados ao SC, por leitura ótica dos códigos de barras existentes nas gavetas do carro ou anotados no perfil codificado do SC e transcritos para a aplicação informática (na impossibilidade de leitura ótica). Os medicamentos que não possam ser repostos deverão ser comunicados aos enfermeiros do respetivo SC.

No final de cada mês efetua-se a verificação de validades.

Os dias estabelecidos para reposição ou troca dos carros são: UCI (segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira), AVC e VMER (quarta-feira), Neonatologia (segunda-feira), Unidade de Cirurgia Ambulatório (terça-feira) e Urgência Obstétrica (terça-feira e sexta-feira). (13)

Durante o meu período de estágio, tive oportunidade de auxiliar na reposição de produtos em falta nos carros de armazenamento de diversos SC.

3.2.2. Por verificação do *stock* de medicamento nos Serviços Clínicos

Neste método existem *stocks* físicos de medicamentos devidamente armazenados nos SC, com composição fixa reposta de acordo com a periodicidade estabelecida entre os SF e o respetivo SC.

No CHUCB, a periodicidade de reposição do *stock* nivelado nos SC é a seguinte: na Urgência Geral, a sala de triagem à segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira e os injetáveis de pequeno volume, grande volume e desinfetantes à segunda-feira e quinta-feira; na Urgência Obstétrica, os injetáveis de pequeno volume, grande volume e desinfetantes à terça-feira e sexta-feira.

Com o auxílio do PDA efetua-se a contagem dos medicamentos, gerando automaticamente um pedido informático com base na diferença de *stock* pré-definido e a contagem efetuada. A preparação e reposição da medicação está a cargo do TSDT ou do AO (sob supervisão do anterior). (13)

Relativamente à gestão de qualidade, a distribuição por níveis possui como objetivo monitorizar semestralmente as visitas dos TSDT aos SC de acordo com o procedimento específico, devendo estas corresponder a 100%. Como indicadores de qualidade, gostaria de referir a monitorização mensal do número de reclamações na distribuição por níveis e a monitorização mensal do número de intervenções com objetivo de controlar os *stocks* na distribuição assegurada pelos SF.

3.3 Distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*TM

Os *Pyxis*TM consistem em dispositivos de distribuição semiautomática de medicamentos com *stock* definido qualitativamente e quantitativamente. Existem quatro *Pyxis*TM no CHUCB: Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD), Bloco Operatório (BO), Urgência Geral e Urgência Pediátrica.

O *stock* de medicamentos existente em cada *Pyxis*TM é previamente definido entre o farmacêutico responsável pela logística, o enfermeiro chefe e o diretor do serviço de cada unidade. É estabelecido um *stock* máximo, mínimo e periodicidade de reposição.

Os dias estipulados para a reposição são segunda-feira e quinta-feira (BO) e segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira (Urgência Geral, UCAD e Urgência Pediátrica).

Na lista de reposição constam diversas informações, nomeadamente o nome do medicamento, quantidade máxima e quantidade mínima que a gaveta deve conter, quantidade atual existente e quantidade a repor.

A reposição das estações *Pyxis*TM é da responsabilidade do TSDT afeto à logística. Os medicamentos que não são repostos devem ser comunicados ao farmacêutico responsável pela logística e ao enfermeiro chefe da unidade.

Periodicamente, deve ser emitida e analisada uma lista de discrepâncias. Compete ao farmacêutico responsável proceder à análise e monitorização das discrepâncias geradas, informar e propor medidas corretivas ao enfermeiro chefe da unidade.

Mensalmente, é emitida uma lista de artigos existentes na estação, cuja validade esteja a caducar e o TSDT deve confirmar a sua existência, verificar o que pode ser escoado noutra SC e efetuar a troca. No fim do mês, são retirados todos os medicamentos cuja validade caducou, devendo ser efetuada transferência informática para o armazém 10, proceder ao registo de consumo ao SC da estação *Pyxis*TM, imprimir e arquivar, juntamente com a lista de medicamentos a caducar.

Aquando da limpeza trimestral da estação, esta é inventariada na totalidade. Para além disso, aquando da recarga, sempre que possível os itens a recarregar devem ser inventariados. (17)

Ao longo do meu período de estágio tive oportunidade de acompanhar uma TSDT à Urgência Pediátrica, à Urgência Geral e à UCAD, a fim de repor os *Pyxis*TM.

O TSDT obtém uma lista, em substituição do anexo X, dos MEP e das benzodiazepinas, para envio ao INFARMED. O farmacêutico repõe os MEP e as benzodiazepinas nos *Pyxis*TM, perante a necessidade de *stock* verificada na referida lista de existências.

Os medicamentos do armazém 10 que não são repostos pelos TSDT devem ser comunicados ao farmacêutico responsável pela logística e enfermeiro chefe da unidade. Os MEP e as benzodiazepinas não seguem esta norma, pois quem faz o carregamento é um farmacêutico. (17)

No decurso do meu período de estágio acompanhei uma farmacêutica a todos os SC com *Pyxis*TM e auxiliei na reposição dos *stocks* de MEP.

3.4 Distribuição individual diária em dose unitária

O Despacho Conjunto dos Gabinetes do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde e da Saúde, de 30 de dezembro de 1991, publicado em Diário da República nº23 2ª série, de 28 de janeiro de 1992, converteu em imperativo legal o Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (SDIDDU).

Este sistema de distribuição consiste numa distribuição diária de medicamentos, em dose individual unitária, para um período de 24 horas.

O SDIDDU tem como objetivos aumentar a segurança, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir o risco de interações, racionalizar a terapêutica, reduzir o tempo e trabalho dos enfermeiros e atribuir mais corretamente os custos associados.

Este setor é constituído por duas salas, nomeadamente a sala de validação e a sala de preparação de dose unitária.

A sala de validação consiste no local onde os farmacêuticos validam as prescrições e conferem as gavetas de medicação. Nesta sala podemos encontrar vários manuais com o objetivo de auxiliar na validação da prescrição, bancadas nas quais são colocadas as cassetes com as gavetas que contêm a medicação, caixas (com os medicamentos que têm dimensões que não cabem nas gavetas ou que possuem condições de armazenamento especiais) e uma janela na qual são entregues os pedidos urgentes.

A sala de preparação de dose unitária (armazém 12) consiste no local onde os TSDT e os AO preparam as gavetas de medicação e onde é armazenado o *stock* de medicamentos de apoio. Este é constituído por toda a medicação existente na sala de distribuição de dose unitária e nos sistemas semiautomáticos *kardex* e FDS.

O *kardex* consiste num sistema de gavetas semiautomáticas, que ao receber o mapa de distribuição dispensa a medicação por princípio ativo, sinalizando a gaveta, quantidade a retirar e doente correspondente.

A FDS efetua a dispensa por doente e encontra-se numa sala afeta à reembalagem de formas orais sólidas. A medicação é reembalada em mangas identificadas com o número do processo do doente e o serviço no qual está internado.

No CHUCB, os serviços com SDIDDU são Cirurgia 1 e 2, Especialidades Cirúrgicas, Especialidades Médicas, Gastrenterologia, Ginecologia, Medicina 1 e 2, Obstetrícia, Ortopedia, Pediatria Médica, Pneumologia, Psiquiatria e Abuso de Substâncias Agudas, UAVC, UCAD, Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e COVID-19. São ainda responsáveis pelo SDIDDU de Medicina Interna, Medicina Paliativa, Unidade de Infeciologia e Unidade de Hospitalização Domiciliária do Hospital do Fundão.

A dispensa de medicamentos deve ser efetuada mediante uma prescrição médica informatizada ou excepcionalmente manual (situações previstas na legislação). Deve proceder-se a um registo individualizado e informatizado no SGICM da medicação que cada doente recebe. O registo poderá conter o diagnóstico, alergias e patologias crónicas. Caso a prescrição médica seja em papel, deverá proceder-se à entrega dos duplicados das prescrições nos SF até às 14 horas, para o farmacêutico proceder à sua transcrição. Após este horário as prescrições em papel serão transcritas no dia seguinte. Se a prescrição médica for *online*, o médico regista diretamente a prescrição no sistema informático.

É da responsabilidade do farmacêutico a validação da prescrição médica, que tem como objetivo detetar duplicações, doses, vias ou frequências incorretas, interações, alergias, antibióticos de uso restrito sem preenchimento da respetiva justificação (quando não esteja protocolado) e verificar o cumprimento do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB. Caso surjam dúvidas relacionadas com a prescrição médica, estas devem ser esclarecidas com o médico assistente ou com o médico de apoio.

Após validação de todas as prescrições médicas, procede-se à emissão e impressão do mapa de distribuição para cada serviço de internamento. Este mapa é enviado para os sistemas *kardex* e FDS. A medicação é preparada pelos TSDT e AO, para um período de 24 horas, que procedem à identificação individual de cada gaveta de medicação com os dados do doente (nome, número de processo, serviço, número de cama e data).

A medicação que não é enviada na gaveta do doente, devido às dimensões, deve ser identificada. Em caso de rutura de *stock*, coloca-se uma etiqueta no interior da gaveta do doente para notificar o serviço e indicar a hora de entrega do medicamento em falta.

Todas as alterações de medicação são posteriormente preparadas pelo farmacêutico, até ao envio de medicação para o serviço.

Os pedidos de medicação urgentes podem ser dispensados por um farmacêutico (Internamento) ou por um TSDT (Urgência, Consulta Externa, material de penso e soros) e devem ser fornecidos de modo a assegurar a terapêutica até ao próximo envio de medicação.

Após a entrega da medicação nos SC, os SF asseguram a entrega da medicação prescrita *online* até às 22 horas. Após este período, os SC devem proceder à requisição informática da medicação que necessitem até ao envio da próxima dose unitária. Para o Hospital do Fundão é enviada a medicação prescrita *online* até às 17 horas nos dias úteis e até às 16 horas ao fim de semana.

Para garantir a rastreabilidade de medicamentos antineoplásicos, imunomoduladores, antirretrovirais ou outros, todos os movimentos associados a estes medicamentos incluem o registo do lote, pelo que estes se encontram sinalizados com o símbolo “lote obrigatório” no seu local de armazenamento.

As ampolas enviadas para os SC que não serão utilizadas na totalidade estão identificadas com etiqueta amarela, indicando “dose parcial”.

Na conferência dos medicamentos são identificados os medicamentos em recipiente multidose, nomeadamente os inaladores de brometo de ipratrópio e salbutamol. Estes apenas são enviados uma vez, sendo novamente enviados quando solicitados pelo SC.

A entrega da medicação aos SC é feita por um AO dos SF, nos horários pré-definidos, exceto aos sábados, domingos e feriados, cuja responsabilidade é dos SC. Os pedidos de medicação urgentes devem ser assegurados por um AO do SC, exceto nos horários estabelecidos de entrega de pedidos por um AO dos SF.

Os medicamentos termolábeis devem estar devidamente identificados, ser retirados do frigorífico imediatamente antes da entrega e ser transportados com um termoacumulador.

Aquando da entrega da medicação, um elemento SC recebe a medicação e o AO dos SF deve recolher os módulos de medicação do dia anterior. No SC, a medicação deverá ser conferida pelos enfermeiros. Qualquer falha detetada deve ser comunicada, por escrito, à farmácia até 2 horas após a entrega da medicação.

Os módulos de medicação são enviados às 16 horas dos SF do CHUCB para o Hospital do Fundão.

As devoluções de medicamentos não administrados são contabilizadas e revertidas informaticamente por um TSDT, após a qual é emitida uma lista das revertências. Um AO deve proceder à conferência das devoluções e arrumar os medicamentos no *stock* da sala de dose unitária.

Com o objetivo de assegurar o controlo de qualidade, deve-se proceder ao registo de não conformidades num Excel.

São ainda realizadas auditorias aos serviços, a fim de assegurar a segurança dos medicamentos.
(18)

Relativamente à gestão de qualidade, este setor possui como objetivo monitorizar mensalmente o número de erros de medicação distribuída em dose unitária, e como indicadores de qualidade monitorizar mensalmente o número de regularizações efetuadas ao armazém 12 e o número de não conformidades no armazenamento deste armazém.

Ao longo de 2 semanas de estágio neste setor tive oportunidade de acompanhar a validação de prescrições médicas. No decorrer do estágio, surgiu uma prescrição na qual o Bisacodilo (comprimido revestido) iria ser administrado por sonda nasogástrica. No entanto, o seu revestimento possibilita a sua libertação no cólon, local onde tem efeito terapêutico. Por esta

razão, sugeriu-se ao médico a substituição desta forma farmacêutica por supositórios. Para além disso, tive oportunidade de conferir a medicação diária dos doentes internados, satisfazer pedidos urgentes e efetuar alterações da prescrição.

3.5 Distribuição a doentes em ambulatório

Os SF do CHUCB efetuam a dispensa gratuita de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório, provenientes das Consultas Externas, do Hospital de Dia, do Internamento no momento da alta e a doentes atendidos no Serviço de Urgência (caso excecional). Essa dispensa compreende medicamentos cujo fornecimento se encontra abrangido pela legislação ou autorizado pelo Conselho de Administração. A distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatório resulta da necessidade de um maior controlo e vigilância em determinadas terapêuticas, devido a efeitos secundários graves, necessidade de assegurar a adesão à terapêutica e pelo facto de a comparticipação de certos medicamentos só ser 100% se forem dispensados pelos SF hospitalares.

Podem ser cedidos medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições, ao abrigo da Portaria nº 48/2016, de 22 de março. Esta Portaria define que os medicamentos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas beneficiam de um regime excecional de comparticipação, pelo que estes podem apenas ser prescritos em consultas especializadas no diagnóstico e tratamento destas doenças, devendo o médico prescriptor mencionar expressamente o regime excecional aqui previsto. O médico prescriptor tem ainda de possuir consulta certificada pela Direção-Geral da Saúde. (19)

De acordo com a legislação em vigor, a cedência de medicamentos a doentes em regime de ambulatório inclui, por exemplo: foro oncológico, insuficiência renal crónica, medicina de transplantação (renal e cardíaca), Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, hepatite C, fibrose quística, síndrome de Lennox-Gastaut, doença de Machado Joseph, acromegália, hemofilia, paramiloidose, planeamento familiar, hormona do crescimento, artrite reumatoide, síndrome de Allagille e Fallot. É ainda cedida medicação para algumas patologias não legisladas, nomeadamente hipertensão pulmonar e hepatite B.

Ao setor de ambulatório estão afetos 3 farmacêuticos e o horário de funcionamento é segunda-feira a sexta-feira das 9 às 17 horas (CHUCB) e segunda-feira e quinta-feira das 10 às 13 horas e das 14 às 16 horas (Hospital do Fundão).

Este setor possui instalações com condições adequadas para a conservação e dispensa de medicamentos, separadas do resto dos SF e com saída direta para o exterior, assegurando a confidencialidade dos doentes.

Os medicamentos que necessitam de ser refrigerados encontram-se em frigoríficos com monitorização contínua de temperatura, os MEP em cofre de dupla fechadura e os restantes

estão organizados num armário por ordem alfabética. Este setor possui um sistema semiautomático de dispensa de medicamentos, *Consis*, ligado ao sistema informático, que permite uma redução do tempo de procura dos medicamentos. No entanto, este sistema possui como desvantagens ocupar um grande espaço, necessitar de parametrizações constantes e não realizar controlo de validades.

No módulo de cedência de medicamentos em regime de ambulatório, o programa informático SGICM permite a obtenção de informação sobre: nome do doente; número do processo hospitalar; número de beneficiário; entidade financiadora; morada; contacto telefónico; consultas no âmbito da qual foi realizada a prescrição médica, respetivo número de episódio e data; médico prescriptor; farmacêutico responsável pela dispensa; medicamentos dispensados, datas da dispensa e respetivo centro de custo; diploma legal ou autorização do Conselho de Administração ao abrigo da qual é efetuada a dispensa do medicamento; histórico farmacoterapêutico do doente e avaliação da adesão à terapêutica.

A dispensa de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório é efetuada mediante a apresentação de uma prescrição médica eletrónica, emitida por um médico do CHUCB (exceto nas situações contempladas na Portaria nº 48/2016, de 22 de março). Na prescrição médica têm de constar os seguintes elementos: identificação do doente; número de beneficiário; número de processo; identificação do médico prescriptor; data da prescrição; data da próxima consulta; designação do medicamento; posologia; forma farmacêutica; via de administração e número de unidades a dispensar/ duração prevista da terapêutica.

Sempre que a duração do tratamento seja superior a 1 mês são efetuadas dispensas parcelares, correspondendo cada dispensa a 1 mês de tratamento. No caso da terapêutica do VIH, de acordo com o Despacho nº 13447-B/2015, a dispensa pode ser efetuada por períodos superiores a 1 mês, segundo critério médico. Devido ao contexto atual de pandemia, os medicamentos no ambulatório são dispensados para um período até 3 meses (incluindo a terapêutica do HIV).

No ato de primeiro dispensa deve ser sempre o utente a dirigir-se aos SF e nas vezes subsequentes os medicamentos podem ser cedidos ao próprio ou ao cuidador designado. Quando a dispensa é efetuada ao doente, este deve ser identificado através do nome completo, número de processo hospitalar, número de utente ou data de nascimento (dois de três campos obrigatórios). No caso do cuidador, este deve mostrar a sua identificação e a do doente. Nas prescrições de doentes externos à instituição, nomeadamente as prescrições associadas à Portaria nº48/2016, de 22 de março, é exigido o modelo materializado da prescrição. No caso de doentes externos, para além dos elementos referidos, fica registado no sistema informático o número da receita médica, a identificação do médico prescriptor e a identificação do local de prescrição. Devido ao contexto de pandemia que estamos a viver, os SF estão a minimizar a troca de objetos, pelo que esta identificação do doente é feita verbalmente.

Todas as prescrições são validadas pelo farmacêutico, e em caso de dúvida ou não conformidade é contactado o médico prescriptor.

O farmacêutico cede medicação ao doente juntamente com informação verbal, reforçada com pictogramas e informação escrita sob a forma de folhetos informativos (elaborados pelos farmacêuticos afetos ao setor de ambulatório e revistos trimestralmente), onde se encontram descritos, numa linguagem simples e compreensível, os seguintes elementos informativos: nome do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, via e forma de administração, condições de armazenamento, advertências e precauções a tomar durante a administração, efeitos secundários comuns que podem surgir e o contacto telefónico dos SF. Assim, o farmacêutico deve promover a utilização correta do medicamento e fomentar a adesão à terapêutica.

Quando a medicação necessita de armazenamento a baixas temperaturas, coloca-se um autocolante com a indicação “guardar no frio”, e o farmacêutico reforça verbalmente esta indicação. Existe também um conjunto de pictogramas que têm como objetivo facilitar a compreensão de indicações e posologias, para doentes com baixas habilitações literárias.

No momento da dispensa, o farmacêutico deve proceder ao registo informático da medicação, introduzindo o número de unidades dispensadas e os respetivos lotes. O próprio sistema informático procede ao registo da data, identificação do farmacêutico que procedeu à dispensa, e fornece um número de imputação correspondente a cada cedência. Se a prescrição for em papel, o farmacêutico escreve ainda na mesma os elementos referidos anteriormente, bem como o número de imputação. Nestes casos (Portaria 48/2016), é solicitada a assinatura do doente ou do seu cuidador na receita, bem como a assinatura do farmacêutico que fez a cedência do medicamento.

No momento da dispensa de medicamentos, é registado pelo farmacêutico, no campo das observações do farmacêutico, a data da dispensa, o nome da pessoa que levantou a medicação e o respetivo número do elemento identificativo.

O doente deve ser sensibilizado sobre o custo da terapêutica e necessidade de adesão à mesma e, para terapêutica cujo custo seja superior a 200 euros, é emitido um documento com o custo da medicação dispensada e entregue ao doente, no sentido de promover a adesão à terapêutica e minimizar o desperdício. O doente deve ainda ser esclarecido sobre o processo de monitorização de adesão, notificação de efeitos adversos, consequências do não cumprimento do plano terapêutico, não comparência às consultas ou ações em caso de perda ou roubo dos medicamentos. Após o correto esclarecimento, o doente deve assinar o Termo de Responsabilidade. A entrega do documento com o total de custos da terapêutica e assinatura do termo de responsabilidade realiza-se apenas na primeira dispensa.

No caso de o doente possuir diversas receitas em formato de papel, é questionado se pretende que estas fiquem arquivados nos SF, ficando registado, no campo das observações, que o doente

foi questionado e qual a sua resposta. Aquando da dispensa, o doente é informado que no caso de as receitas perderem a validade, as mesmas são destruídas.

Todas as cedências efetuadas em ambulatório são conferidas pelo farmacêutico no dia seguinte à dispensa, tendo-se em atenção o medicamento dispensado, quantidade cedida, centro de custo e grupo ao qual se imputou a medicação, lote e número de imputação. Depois de conferidas e corrigida qualquer não conformidade, as receitas que se encontram em formato de papel são arquivadas por especialidade e/ ou medicamento. As receitas em formato eletrónico *online* estão disponíveis no próprio sistema informático.

É efetuada uma monitorização individual da utilização de medicamentos, através do registo de interações, reações alérgicas e preenchimento do ficheiro Excel para monitorizar a adesão terapêutica. Assim, os farmacêuticos responsáveis pelo setor do ambulatório realizam o seguimento farmacoterapêutico dos doentes e controlam os *stocks* existentes, assegurando a continuidade do tratamento. São monitorizados de forma mais restrita os doentes com terapêutica destinada à esclerose múltipla, VIH, hepatite C, hepatite B, hipertensão pulmonar, esclerose lateral amiotrófica, medicamentos biológicos, entre outros, visando uma maior vigilância e controlo de patologias crónicas e de fármacos com elevado valor económico. Caso seja detetado um doente não aderente, o farmacêutico reporta ao médico prescriptor, verbalmente ou através do impresso CHCB.IMP.FARM.82.

Semanalmente, o farmacêutico e o AO efetuam a contagem de *stock* de medicamentos do armazém 20 e 11, respetivamente, exceto os MEP, cuja contagem de *stock* é realizada pelo assistente técnico em conjunto com o farmacêutico.

O farmacêutico procede ao envio para a faturação de todo o receituário faturável, isto é, de todo o receituário em que a responsabilidade pelos encargos couber legal ou contratualmente a qualquer subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade pública ou privada.

Por indicação do INFARMED, os SF não podem reaproveitar os medicamentos devolvidos pelos doentes, uma vez que não podem ser garantidas as condições de conservação no domicílio.

O setor de ambulatório possui as seguintes rotinas: às segundas-feiras é realizada a contagem do *stock*; às terças-feiras é feito o pedido de reposição de *stock* ao armazém 10; às quartas-feiras é realizada a arrumação da medicação e verificação de faltas; às quintas-feiras é realizado um pedido de reforço e às sextas-feiras é efetuada a contagem do *stock* de benzodiazepinas e MEP.

Relativamente à gestão de qualidade, no ano de 2020, o setor de ambulatório possui como objetivo monitorizar mensalmente o número de regularizações efetuadas ao armazém 20. O número de erros deve ser inferior a 3%. Para além disso, possui como indicador, a atualização trianual dos folhetos informativos para fornecer ao doente aquando da dispensa. (20) (21)

No decorrer do período de estágio neste setor, realizei a contagem de medicamentos do armazém do ambulatório, verifiquei os respetivos prazos de validade, acompanhei a validação de prescrições, acompanhei a farmacovigilância de doentes sujeitos a uma monitorização mais restrita, efetuei o registo do seguimento farmacoterapêutico, em documento de Excel, dos doentes a utilizar medicamentos biológicos e acompanhei as farmacêuticas na dispensa de medicamentos e entrega de folhetos informativos aos doentes. Realizei também a revisão de dois folhetos informativos, nomeadamente sobre eplusa (sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 1000 mg, comprimidos) e benepali (etanercept 50 mg/mL, solução injetável em caneta) e elaborei um folheto relativo à tuberculose (Anexo I).

3.6 Medicamentos sujeitos a controlo especial

3.6.1 Hemoderivados

Um medicamento hemoderivado consiste num medicamento derivado do plasma humano.

Os SF do CHUCB efetuam a distribuição de medicamentos hemoderivados (à exceção do plasma fresco congelado) para os SC e para os doentes em regime ambulatório.

A requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados encontra-se regulamentado pelo Despacho nº 1051/2000, de 14 de setembro (DR, 2ª Série, nº 251, de 30 de outubro de 2000). Este Despacho tem como objetivo a identificação e registo de medicamentos hemoderivados, possibilitando a investigação de eventual relação de causalidade entre a sua administração e a deteção de doença infecciosa transmissível pelo sangue.

Os atos de requisição, distribuição e administração são registados num impresso próprio, o Modelo nº 1804, exclusivo da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S.A.. Este impresso, de formato A4, é constituído por duas vias, “Via Farmácia” (autocopiativa) e “Via Serviço” (Anexo II). Para que os SF possam dispensar medicamentos hemoderivados é necessário que a requisição seja enviada com os Quadros A (identificação do médico prescriptor e doente) e B (requisição/ justificação clínica) preenchidos. O farmacêutico valida a prescrição e em caso de dúvida ou não conformidade contacta o médico prescriptor. Após validação é preenchido o Quadro C (registo de distribuição).

Cada unidade medicamentosa fornecida tem de ser devidamente etiquetada com a identificação do doente e do serviço requisitante. O funcionário do serviço requisitante a quem é entregue o medicamento tem de escrever a data, a assinatura e o número mecanográfico. O farmacêutico responsável pela dispensa procede à imputação informática do medicamento hemoderivado, anotando na “Via Farmácia” o número de registo dessa imputação. A “Via Farmácia” fica arquivada nos SF e a “Via Serviço” é enviada, conjuntamente com o medicamento hemoderivado, para o serviço requisitante. A “Via Serviço” (Quadro D) é preenchida pelo serviço requisitante e arquivada no processo do doente.

Após o tratamento, os produtos não administrados são, no prazo de 24 horas, devolvidos aos SF. O farmacêutico responsável procede ao registo informático dessa devolução, anotando na “Via Farmácia” o número de unidades devolvidas e o número de registo dessa devolução.

No caso da dispensa do medicamento hemoderivado se efetuar a um doente em regime de ambulatório, este tem de escrever a data e a assinatura na “Via Farmácia”, a qual fica arquivada, conjuntamente com a “Via Serviço”, nos SF. (22)

Durante o meu período de estágio neste setor, acompanhei o circuito dos hemoderivados e acompanhei a execução de diversas tarefas, tais como validação de prescrições, preenchimento do Quadro C do modelo nº 1804, dispensa de medicamentos hemoderivados, imputação de consumos e conferência da respetiva requisição.

3.6.1.1 Reposição dos *stocks* de complexo Protrombínico e Fibrinogénio Humano no Serviço de Imunohemoterapia

Face à urgência de início de tratamento com Complexo Protrombínico (AVC hemorrágico) e com Fibrinogénio Humano (hiperfibrinólise aguda) ficou definido que o Serviço de Imunohemoterapia (SI) passaria a ter um pequeno *stock* de Complexo Protrombínico (4 ampolas) e de Fibrinogénio Humano (4 ampolas), encurtando assim o prazo de entrega deste medicamento no período de encerramento dos SF. Este procedimento só se verifica nestas duas situações emergentes, caso o farmacêutico não se encontre no hospital e após as 22 horas.

O SI é responsável pela validação da conformidade destas prescrições, condições de conservação e pela identificação de cada unidade. Após dispensa do hemoderivado pelo SI, o Técnico do SI dirige-se aos SF, no prazo de 16 horas, para reposição das unidades gastas.

Nos SF, o farmacêutico valida a dispensa, assina o original da requisição, atribui o número de distribuição e faz a imputação informática das ampolas gastas em nome do doente e respetivo episódio de prescrição, a partir do armazém 94. Aquando da reposição de hemoderivados é efetuado o movimento informático de transferência para o armazém 94, com lote associado, das unidades de hemoderivados necessários. (23)

3.6.2 Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Consideram-se MEP todos os medicamentos que contêm como princípio ativo uma substância compreendida nas tabelas I-A, II-C e IV (à exceção das benzodiazepinas) do Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro.

Os movimentos de MEP têm de ser efetuados num livro de requisições designado por “Anexo X”, da Imprensa Nacional - Casa da Moeda. As folhas do livro de requisição são de formato A5, autocopiativas e constituídas por original e duplicado. Nos SC cujos MEP se encontram no *Pyxis*TM, o “Anexo X” é substituído por listas impressas do sistema semiautomático.

A cedência de MEP é efetuada mediante a apresentação do “Anexo X”, devidamente preenchido pelos enfermeiros, e assinado pelo Diretor do Serviço ou legal substituto. No caso dos SF cujos MEP se encontram no *Pyxis*TM, a reposição é efetuada pelos farmacêuticos no próprio SC.

Existe um *stock* de MEP definido consoante as necessidades de cada SC, que se encontra armazenado em cofre de dupla fechadura ou gaveta própria do *Pyxis*TM.

Cada requisição do “Anexo X” apenas pode conter uma substância ativa, dosagem e forma farmacêutica, na qual o enfermeiro deve preencher a identificação do doente, número de processo clínico, dose administrada, data da administração e assinatura de quem administrou. Em caso de constituição de *stock* temporário nos SC ou de situações de devolução, a identificação do doente é substituída pelo respetivo registo de constituição.

Aquando da reposição de MEP, o farmacêutico valida os registos efetuados no “Anexo X” (Anexo III) ou no *Pyxis*TM e, em caso de dúvida ou não conformidade, é contactado o pessoal de enfermagem. No caso de a reposição ser feita através do “Anexo X”, após validação, a requisição é assinada em local próprio por quem cede os MEP e por quem os recebe. O original permanece nos SF e o duplicado acompanha os MEP para os SC. O farmacêutico imputa informaticamente os MEP, com registo dos respetivos lotes cedidos.

No dia seguinte à dispensa, todas as requisições são conferidas por um farmacêutico, sendo posteriormente entregues à assistente técnica, que envia ao INFARMED, trimestralmente, todos os movimentos de MEP.

Os SF do CHUCB possuem dois armazéns onde se encontram armazenados os MEP (armazéns 10 e 20). Os SF do Hospital do Fundão também possuem MEP (armazém 11). Nestes armazéns, os MEP encontram-se guardados num cofre com dupla fechadura.

Semanalmente, é efetuada a conferência dos *stocks* dos MEP existentes nos armazéns 10, 11 e 20. Esta conferência é realizada por um farmacêutico e pela assistente técnica dos SF. O farmacêutico efetua a contagem dos MEP e a assistente técnica confere com as existências em *stock* informático, que constam no mapa gerado pela aplicação SGICM. Sempre que é detetada uma não conformidade é realizada nova contagem, e no caso da não conformidade persistir, procede-se a uma análise detalhada de todos os consumos, devoluções e transferências efetuadas e respetivos registos, para deste modo detetar a causa e proceder à sua correção. No final da conferência, o mapa é assinado pelo farmacêutico e assistente técnica, sendo posteriormente arquivado.

Mensalmente, os farmacêuticos afetos à área de ambulatório, deslocam-se aos SC para procederem à contagem dos MEP e verificação de validades, efetuando as correções necessárias. O registo da contagem e validades é efetuado no modelo CHCB.IMP.FARM.29 - controlo de *stocks* de MEP nos SC.

Este circuito encontrava-se, no período na qual decorreu o meu estágio, numa fase de desmaterialização. (24)

No decorrer do meu período de estágio, tive a oportunidade de colaborar na conferência das requisições do “Anexo X” de MEP, colaborar na dispensa e respetiva imputação informática, realizar a conferência de *stocks* dos MEP nos armazéns 10 e 20, acompanhar a farmacêutica na monitorização mensal dos MEP (fazer as contagens, verificar as validades e os registos de administração) no SC de Ortopedia e Especialidades Cirúrgicas e acompanhar a reposição dos MEP no *Pyxis*TM no SC de Urgência Geral, BO e UCAD.

3.6.3 Talidomida

A talidomida apresenta como única indicação aprovada o tratamento de primeira linha, para doentes com pelo menos 65 anos de idade, de mieloma múltiplo não tratado ou não elegível para tratamento com altas doses de quimioterapia.

Devido aos efeitos teratogénicos da talidomida foi implementado um Plano de Gestão de Risco, em conformidade com a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o INFARMED. Este plano inclui um programa de prevenção da gravidez e de monitorização de outros riscos clínicos, tal como neuropatia periférica e tromboembolismo.

Os profissionais de saúde envolvidos na sua prescrição e dispensa recebem o resumo das características do medicamento (RCM), livro informativo para os profissionais de saúde, livros informativos e calendário de tratamento, formulários de início de tratamento, formulário de autorização de prescrição, formulários de notificação de efeitos adversos e algoritmo de avaliação.

O farmacêutico apenas poderá dispensar talidomida, caso o doente apresente uma prescrição médica válida, o formulário de autorização de prescrição (original e duplicado) corretamente preenchido, e o livro do doente com a secção do calendário de tratamento adequadamente preenchido.

Na dispensa de talidomida, o farmacêutico deve certificar-se que faculta informação e aconselhamento personalizados, tendo como principal objetivo promover a utilização correta dos medicamentos e fomentar a adesão à terapêutica. Esta informação deve ser dada verbalmente e reforçada com informação escrita, sob a forma de folheto informativo. A dispensa de talidomida deve ocorrer no prazo máximo de 7 dias após a prescrição. O farmacêutico que efetua a dispensa da medicação deve proceder ao registo informático da mesma, introduzindo o lote e o número de unidades dispensadas. (25)

4 Farmacotecnia

Atualmente, são poucos os medicamentos produzidos nos hospitais. As preparações que se fazem destinam-se essencialmente a doentes específicos, reembalagem de doses unitárias sólidas, preparações asséticas e preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas. (2)

É extremamente importante produzir preparações farmacêuticas seguras e eficazes. Para tal, é necessário haver uma estrutura adequada e um sistema de procedimentos que assegure um “Sistema de Qualidade na Preparação de Formulações Farmacêuticas”.

O setor de farmacotecnia do CHUCB é responsável pela preparação de nutrição parentérica, outros manipulados estéreis, medicamentos citotóxicos e biológicos, manipulados não estéreis, produção de água purificada e reembalagem. (26)

Cada uma destas preparações é feita numa sala específica. A sala de preparação de estéreis é constituída pelo armazém 13 (armazenamento de material clínico), zona de validação, zona de arquivo em papel, dois sistemas modulares de salas limpas *Misterium* (um destinado à preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis, e outro à manipulação de medicamentos citotóxicos, anticorpos monoclonais e outros fármacos para tratamento oncológico), pelo laboratório de farmacotecnia e uma sala de reembalagem de medicamentos.

Este setor está a cargo de dois farmacêuticos e um TSDT.

4.1 Preparação de nutrição parentérica

A nutrição parentérica (NP) tem como objetivo complementar ou substituir a alimentação oral, através de uma veia.

Os SF dispõem de uma sala *Misterium*, que é uma sala limpa modular constituída por uma pré-sala e pela sala principal, onde se encontra a Câmara de Fluxo Laminar Horizontal (CFLH), destinada à preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis.

A pressão e a temperatura da pré-sala e da sala principal devem ser monitorizadas e registadas diariamente no impresso afixado no exterior da sala. As pressões recomendadas são entre 1 - 2 mmH₂O na pré-sala e entre 3 - 4 mmH₂O na sala principal. Os valores de temperatura deverão ser inferiores a 25 °C.

O material e matérias-primas necessários à elaboração das preparações dão entrada na sala principal através de um *transfer* de dupla porta. As portas da pré-sala e da sala principal devem manter-se fechadas, para manter a assepsia e diminuir as deslocações de ar. A comunicação com o operador deverá realizar-se através da membrana de comunicação.

A CFLH é uma câmara adequada à preparação asséptica de soluções injetáveis, garantindo a proteção microbiológica do produto. Aqui, o ar desloca-se a uma velocidade definida através de

linhas paralelas e orientadas horizontalmente, originando uma pressão positiva dentro da zona de preparação. Esta câmara dispõe de um filtro *High-Efficiency Particulate Air* (HEPA) que filtra o ar que entra na zona de preparação.

Os farmacêuticos são os responsáveis pela manipulação de preparações estéreis. A recolha do lixo, limpeza das salas e limpeza da CFLH estão a cargo de um AO.

A limpeza e desinfeção diária e semanal devem ser registadas em impresso informatizado pelo AO e validada pelo farmacêutico. Para além dessa limpeza, a câmara deve ser limpa pelo manipulador, com compressas humedecidas com álcool isopropílico estéril a 70%, antes e após qualquer preparação ou em caso de derrame.

A preparação do manipulador envolve os seguintes passos: no vestiário dos SF o farmacêutico deve vestir diariamente farda hospitalar destinada para o efeito; na pré-sala deve colocar Equipamentos de Proteção Individual (EPI), do mais “sujo” para o mais “limpo” (cobrepés, touca, máscara cirúrgica); efetuar lavagem das mãos; colocar a bata esterilizada; efetuar desinfeção das mãos com solução alcoólica e colocar luvas estéreis.

Nenhuma forma farmacêutica estéril pode ser preparada sem que a prescrição que a precede seja validado pelo farmacêutico responsável pelo setor da farmacotecnia ou pelo farmacêutico que o substitui.

No CHUCB são utilizadas bolsas de NP *standard*, comercializadas pela indústria farmacêutica e constituídas por compartimentos de macronutrientes (soluções de glucose, lípidos e aminoácidos) e eletrólitos. Estes compartimentos estão separados por zonas seladas, que se rompem aquando da sua reconstituição. As bolsas de NP são manipuladas nos SF que, mediante prescrição médica, as reconstituem e as aditivam (se necessário).

O farmacêutico deve selecionar a bolsa NP e os aditivos prescritos, comprovar a compatibilidade dos aditivos, selecionar o protocolo, preencher os campos respeitantes aos lotes, colocar em observações qualquer informação adicional, indicar o ritmo de perfusão da preparação e o médico prescriptor. Posteriormente, são emitidos informaticamente a ficha de preparação e o rótulo.

Deve-se pulverizar o material e as embalagens de medicamentos a utilizar com álcool 70° antes de ser colocado no *transfer*. Posteriormente, deve-se limpar a câmara com álcool isopropílico 70° esterilizado. Na superfície de trabalho da câmara deve ser introduzido apenas o material indispensável para a preparação das bolsas. Dentro da câmara, a laboração deve efetuar-se segundo um sentido e deve-se utilizar técnica asséptica. No decurso da preparação é necessário proceder à desinfeção das superfícies das ampolas e frascos e dos locais de inserção das agulhas com álcool isopropílico a 70%.

As bolsas devem ser reconstituídas e aditivadas segundo as instruções do laboratório fornecedor.

Nas bolsas SmofKabiven® é enrolado e pressionado o compartimento com a solução de glucose para quebrar o selo e misturar com a solução de aminoácidos, e de seguida é pressionado o compartimento contendo a emulsão lipídica e homogeneização. Posteriormente é retirada a tampa branca da porta de adição e são adicionados os oligoelementos e multivitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis através de seringas. Por último procede-se à homogeneização.

Nas bolsas NuTRIflex® realiza-se a mistura da solução de glucose com a solução de aminoácidos pressionando o compartimento da glucose, homogeneiza-se a mistura (agitando suavemente a bolsa) e adicionam-se os oligoelementos pela porta de adição com tampa vermelha. Posteriormente, pressiona-se o compartimento dos lípidos, realiza-se homogeneização e adicionam-se as multivitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis. Por último, procede-se à homogeneização.

Posteriormente, coloca-se a bolsa preparada no *transfer*, para que possa ser recolhida. Como se tratam de soluções sensíveis à luz, estas deverão ser envoltas em sacos de alumínio foto protetores e rotulam-se com o rótulo previamente preparado e validado. A bolsa é depois armazenada em câmara frigorífica até ao seu transporte para o SC a que se destina.

Após conclusão da preparação, o operador deve desequipar-se na pré-sala, após ter cruzado previamente o banco. Deve retirar o EPI pela seguinte ordem: luvas, bata, máscara, touca e cobre-pés. As luvas e o restante equipamento devem ser colocadas num saco de lixo preto situado na pré-sala. A farda deve ser colocada em sacos de cor verde no final da sessão de trabalho.

Após a manipulação, para cada preparação deverá ser confirmado que os medicamentos correspondem aos prescritos e constantes no rótulo, integridade física das embalagens, prazo de validade, ausência de partículas em suspensão, inexistência de precipitação e separação de fases. Após todas as verificações, a preparação é considerada conforme ou não conforme. Em caso de não conformidade deverá ser lavrado um relatório no verso da folha de registo, descrevendo e justificando a rejeição da preparação.

Quando uma bolsa preparada não seja utilizada (devido à suspensão do tratamento), sempre que possível, caso se encontre dentro do prazo de utilização e conforme o controlo de qualidade, é realizado o seu aproveitamento para outro doente. Realiza-se nova rotulagem, imputação da bolsa em nome do doente final e alteração da ficha de preparação. Este aproveitamento deve ser registado nos registos de intervenção. (27)

A contagem do *stock* dos medicamentos utilizados para a preparação de formulações estéreis e nutrição parentérica, existente nos armazéns 10 e 13, realiza-se semanalmente, sendo o respetivo registo efetuado em suporte informático.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar e realizar a reconstituição e aditivção das bolsas SmofKabiven® e NuTRIflex Lipid peri® sob supervisão farmacêutica (Anexo IV). Procedi à aditivção destas bolsas com oligoelementos, multivitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis (reconstituição com 5 mL de água ppi) e gluconato de zinco (quando aplicável). Às sextas-feiras são preparadas bolsas para o fim-de-semana, sendo armazenadas na câmara frigorífica (primeira prateleira corresponde a sexta-feira, a intermédia ao sábado e a última a domingo). Fui também responsável pelo registo e controlo diário da temperatura e pressão na pré-câmara e na câmara de preparação.

Para além das bolsas de NP existem outras formulações que têm de ser preparadas em ambiente estéril, nomeadamente a cefuroxima. Esta é preparada às terças-feiras e quintas-feiras, para a cirurgia de ambulatório de oftalmologia e destina-se à profilaxia de infeção em doentes submetidos a tratamento das cataratas.

Para controlo microbiológico, é enviada semanalmente (às quintas-feiras) para o serviço de patologia clínica, uma amostra da preparação final, em duplicado (duas seringas contendo 5 mL retirados de uma bolsa de nutrição parentérica).

4.2 Reconstituição de fármacos citotóxicos e biológicos

A quimioterapia injetável preparada pelos SF, deve ser prescrita pelo médico, no sistema informático, de segunda-feira a sexta-feira até às 15 horas. Após prescrição médica, os enfermeiros devem efetuar confirmação para os SF, após a qual os SF devem preparar e entregar a medicação até às 17 horas, até 2 horas após confirmação de cada protocolo. As prescrições de citotóxicos injetáveis após as 15 horas serão preparadas e entregues no dia útil seguinte.

As entregas de quimioterapia de rotina são efetuadas pelos AO.

Os SF dispõem de uma unidade centralizada para a preparação de citotóxicos (UCPC), onde são preparados todos os citotóxicos injetáveis que são administrados no CHUCB. A UCPC consiste em instalações isoladas, constituídas por um sistema modular de salas limpas (pré-sala e sala de preparação). A pré-sala é a sala onde o manipulador se equipa e efetua a lavagem e desinfeção das mãos. A sala de preparação dos citotóxicos injetáveis é onde está localizada a câmara de fluxo laminar vertical (CFLV) e onde se efetua a reconstituição e/ou diluição de citotóxicos.

O acesso a este sistema modular de salas limpas é restrito ao farmacêutico envolvido na manipulação de citotóxicos injetáveis. No final de cada dia de trabalho, o acesso está também autorizado ao AO responsável pela limpeza. A limpeza e desinfeção deve ser registada em

impresso informatizado pelo AO e validada pelo farmacêutico. As portas deste sistema modular de salas limpas devem permanecer fechadas, mantendo a assepsia e diminuindo as deslocamentos de ar.

No exterior do sistema modular de salas limpas encontra-se armazenado um pequeno *stock* de citotóxicos injetáveis, soros e outros medicamentos utilizados como pré-medicação em quimioterapia (armazém 13), material clínico e o arquivo em suporte de papel e informático.

A CFLV destina-se à proteção dos preparadores, medicamentos e ambiente. Esta é de classe II (fluxo de ar laminar vertical descendente, filtrado por filtro HEPA, garantindo uma proteção eficaz do operador e do medicamento) e do tipo B (o ar é expulso para o exterior do edifício após filtração por filtro HEPA, garantindo uma proteção do ambiente).

Após a estabilização do sistema deverão anotar-se os valores de pressão e temperatura, na pré-sala e na sala de trabalho, no impresso afixado na parte exterior do sistema modular. A pressão recomendada deve ser superior a 1 mmH₂O na pré-sala e inferior a 0 mmH₂O na sala de trabalho e a temperatura deve ser inferior a 25°C. 30 minutos após o acionamento do sistema e da câmara, pode iniciar-se o trabalho de preparação dos citotóxicos injetáveis.

Uma vez que se tratam de substâncias com elevado grau de toxicidade, deve existir um registo do tempo de laboração do pessoal que as manipula e devem evitar-se exposições prolongadas.

No vestiário dos SF, o operador deve vestir diariamente a farda hospitalar destinada para o efeito. Na pré-sala deve colocar o EPI do mais “sujo” para o mais “limpo”: cobre-pés, touca, máscara (bico de pato com filtro P2). Posteriormente, deve efetuar lavagem das mãos, colocar a bata esterilizada, efetuar desinfeção das mãos, colocar dois pares de luvas (pelo menos o par exterior deve ser estéril), desinfetar as luvas com álcool isopropílico a 70% e deixar secar.

A preparação de um citotóxico é sempre precedida de uma prescrição médica. A prescrição deverá ser feita preferencialmente por via informática, tendo por base protocolos previamente estabelecidos. Na prescrição deverão constar: identificação do doente, diagnóstico, peso, altura, área de superfície corporal, creatinina, clearance de creatinina e outros elementos que possam ser importantes no cálculo das doses, esquema terapêutico e fase do tratamento (ciclo/dia).

Quando chega à farmácia, a prescrição eletrónica é validada pelo farmacêutico responsável. Nesta validação o farmacêutico deverá verificar se a terapêutica é a adequada à patologia, número e dia do ciclo e as doses.

Após validação da prescrição inicia-se o processo de preparação do citotóxico.

Para a preparação é emitido um mapa em duplicado onde consta a identificação do serviço, identificação do doente, dados do doente, protocolo prescrito, periodicidade, medicação a

preparar, via de administração, designação e volume do solvente onde se vai diluir o citotóxico, tempo de administração, ordem de administração e identificação do médico prescritor.

Para cada citotóxico é emitido um rótulo onde conste: identificação do serviço, identificação do doente, designação do citotóxico, dosagem e volume, designação do solvente e volume, volume total da preparação, via de administração, tempo de administração, data e hora de preparação, estabilidade após preparação e condições de conservação, rubrica do preparador e designação de medicamento “citotóxico” a vermelho.

Os soros de diluição são identificados com os respetivos rótulos antes de entrarem na câmara e após preparação sobre o papel de alumínio envolvente. São selecionados os medicamentos necessários, havendo nova verificação com a prescrição e o rótulo. Quando possível, esta verificação deve ser feita por uma pessoa diferente da que fez a seleção. São registados todos os lotes e quantidades de fármaco a utilizar, informaticamente.

O material necessário à manipulação deve ser selecionado. Para cada citotóxico diferente deve utilizar-se seringa, *spikes* ou agulhas diferentes e devem utilizar-se seringas de tamanho adequado ao volume. Todo o material e medicamentos devem ser colocados num tabuleiro metálico, pulverizar o material e as embalagens de medicamentos com álcool etílico a 70% e deixar secar. Um farmacêutico localizado no exterior da sala limpa deverá colocar este tabuleiro no *transfer* e um farmacêutico localizado no seu interior deverá recolhê-lo. As duas portas dos *transfer* nunca devem permanecer abertas simultaneamente.

Quando necessário, a comunicação entre o farmacêutico localizado no interior do sistema modular e o localizado no exterior poderá ser feita através da membrana de comunicação.

Na superfície de trabalho da câmara deve ser introduzido apenas o material indispensável para a preparação das soluções estéreis, devendo o mesmo ser colocado de forma a não perturbar o fluxo de ar. Dentro da câmara, a laboração deve efetuar-se segundo um sentido e utilizar-se técnica asséptica. A porta de vidro frontal da câmara de fluxo de ar laminar deve estar posicionada de forma a proteger convenientemente o operador. No decurso da preparação é necessário proceder à desinfeção das superfícies das ampolas, frascos e locais de inserção das agulhas com álcool isopropílico a 70%.

Quando um frasco contendo um fármaco com estabilidade reduzida não seja utilizado na totalidade, este será colocado à parte na câmara para utilização no mesmo dia, evitando-se assim desperdícios.

O recipiente do citotóxico deverá ser envolto em papel de alumínio, no qual é colado o rótulo.

O produto final é colocado no *transfer*, recolhido e etiquetado com sinalética de segurança em função da sua agressividade tecidular (neutro/não agressivo, irritante ou vesicante).

Relativamente ao controlo de qualidade dos citotóxicos, para cada preparação deverá ser confirmado que os medicamentos a preparar correspondem aos prescritos e constantes no rótulo. Deverá ainda ser inspecionada a integridade física das embalagens, prazo de validade, ausência de partículas em suspensão, inexistência de precipitação e separação de fases. Após todas as verificações, a preparação é considerada conforme ou não conforme. Em caso de não conformidade, deverá ser lavrado um relatório no verso da folha de registo, descrevendo e justificando a rejeição da preparação.

Após validado, o citotóxico é acondicionado em saco de plástico transparente e colocado dentro de um saco próprio para transporte de citotóxicos. As soluções injetáveis de citotóxicos preparadas estão sujeitas a um circuito especial de distribuição, sendo enviadas para o SC onde o citotóxico vai ser administrado, em maletas herméticas estanques e identificadas.

Procede-se a nova limpeza da câmara com uma compressa embebida em álcool isopropílico a 70%.

Após a conclusão do trabalho, o sistema modular de salas limpas e a câmara de fluxo de ar laminar deverão permanecer em funcionamento pelo menos durante 20 minutos. Deve desligar-se primeiro a câmara de fluxo de ar laminar e depois o sistema modular de salas limpas.

Deve retirar-se o EPI pela seguinte ordem: luvas, bata, máscara, touca e cobre-pés. O equipamento deverá, após a conclusão da preparação de citotóxicos, ser colocado em sacos de lixo vermelho. A farda usada deve ser colocada em sacos de cor verde.

Para cada preparação deve ser registado informaticamente em impresso próprio: nome e número do processo do doente, serviço, citotóxico e respetiva dose, número de ampolas e dosagem, lote das ampolas, tipo, volume e lote do solvente utilizado para a reconstituição (se aplicável), tipo, volume e lote do solvente utilizado para a diluição (se aplicável), tempo de laboração, resultado do controlo de qualidade, rubrica do operador, rubrica do farmacêutico responsável pela validação e data.

Todo o material utilizado na preparação de citotóxicos é considerado resíduo perigoso (grupo IV). O “lixo citotóxico”, devidamente identificado, deve ser tratado de forma adequada. (28)

Relativamente aos indicadores de qualidade, é feita a monitorização do tempo de preparação e entrega de citotóxicos, sendo que este não deverá ser superior a 2 horas. Para além disso, é monitorizado em valor, o aproveitamento das alíquotas sobranes dos tratamentos preparados.

Durante o meu período de estágio neste setor, fui responsável pelo registo diário da pressão e temperatura do Sistema Modular de citotóxicos, rececionei por telefone as confirmações dos protocolos prescritos pelo Hospital de Dia, contactei com diversas patologias e respetivos protocolos (Anexo V), observei a preparação de citotóxicos, preparei a pré-medicação, arqueei

os mapas de cada doente, calculei o tempo decorrido entre a confirmação da prescrição e a entrega da medicação no serviço e calculei a média aritmética dos tempos de espera e efetuei o controlo de *stocks* do armazém 10 e 13 e na câmara frigorífica. É monitorizado mensalmente o número de regularizações do *stock* de medicamentos efetuadas ao armazém 10 e 13, respeitantes à farmacotecnia.

4.2.1 Procedimento em caso de derrame de citotóxicos

Nos SF existem *kits* para contenção de derrames na divisão onde se encontra a sala limpa de preparação de citotóxicos, no armazém central, na receção e dentro da sala limpa, para o caso de derrame ou contacto com a pele ou com os olhos de soluções injetáveis de citotóxicos. Perto das zonas de armazenamento dos *kits* existem irrigadores de olhos de emergência.

Este *kit* é constituído por vestuário descartável (máscara de proteção respiratória P3, 2 pares de luvas, óculos de segurança, touca, 1 par de protetores de sapatos e bata impermeável), utensílios descartáveis (contentor rígido estanque próprio para cortantes, compressas absorventes, resguardos absorventes descartáveis, 1 rolo de fita adesiva, saco de lixo de plástico de cor vermelha, pá e pinça para recolha de vidros, solução de irrigação de NaCl a 0,9% e detergente alcalino) e formulário de ocorrência.

Os resíduos devem ser colocados num contentor de citotóxicos, e o material usado na limpeza e o vestuário descartável utilizado devem ser colocados num saco de lixo de plástico de cor vermelha, selado e rotulado com o aviso “lixo citotóxico”.

É essencial preencher o formulário de ocorrência de derrame e/ou exposição accidental de citotóxicos e reportar a ocorrência internamente através do respetivo impresso. (29)

4.2.2 Controlo microbiológico

Para controlar microbiologicamente as preparações, são preparadas semanalmente na CFLV duas seringas contendo cada uma 2,5 mL de cloreto de sódio 0,9% + 2,5 mL de água destilada para injetáveis. Estas, são enviadas para o laboratório de patologia clínica, acompanhadas do respetivo impresso.

Relativamente às amostras de superfície, são enviadas zaragatoas para o laboratório de patologia clínica. Na câmara são recolhidas quinzenalmente duas zaragatoas em tubo estéril, em locais de amostragem diferentes, uma no centro da superfície de trabalho e outra em local rotativo nas restantes superfícies. Na sala limpa é recolhida mensalmente uma zaragatoa nas paredes, de forma rotativa.

É efetuado o controlo microbiológico das dedadas das luvas utilizadas pelo manipulador na CFLH e CFLV, de ambas as mãos, colocando as dedadas dos cinco dedos em placa com meio de gelose sangue. Estas placas são enviadas para o laboratório de patologia clínica, quinzenalmente.

O controlo de ar passivo consiste em colocar na câmara num ponto da zona de trabalho, após limpeza, uma placa com meio de gelose sangue aberta e outra fechada (de controlo) e retirar após 4 horas de exposição. Na sala limpa é colocada uma placa com meio de gelose sangue aberta e outra fechada (de controlo), sendo retiradas após 4 horas de exposição. Posteriormente, são enviadas as placas para o laboratório de patologia clínica quinzenalmente, acompanhadas do respetivo impresso.

Aquando da realização do controlo microbiológico, as câmaras e o sistema modular de salas limpas permanecem ligados durante o período em que as placas de meio se encontram no interior da câmara.

Os resultados são arquivados em ficheiro informático próprio. (27)

Durante o meu estágio, observei e auxiliei na realização dos referidos ensaios.

4.3 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

A preparação e dispensa de qualquer medicamento manipulado devem ser precedidas de uma prescrição médica, pedido de um SC, ou de requisição de outro setor dos SF via informática (setor do ambulatório ou no setor da dose unitária).

Os pedidos de manipulados destinados a reposição de *stock* gerados até às 14 horas são preparados e fornecidos no próprio dia. Os pedidos gerados à *posteriori* são preparados no dia útil seguinte, excetuando os pedidos urgentes, para os quais se assegura o fornecimento no próprio dia.

O responsável pela receção da prescrição médica é um farmacêutico, que se deve assegurar da segurança do medicamento no que respeita às dosagens e à inexistência de incompatibilidades e interações. O responsável pela receção da requisição via serviço é o TSDT, que deve assegurar que as quantidades solicitadas estão conforme o acordado com o serviço e a correta calendarização. A preparação dos medicamentos manipulados é da responsabilidade do TSDT. Estas preparações realizam-se no laboratório de farmacotecnia, localizado nos SF.

Antes de se proceder à preparação, o operador deve verificar os seguintes aspetos: limpeza da área de trabalho; condições ambientais; matérias-primas (corretamente rotuladas e com prazos de validade em vigor); equipamentos (em bom estado de funcionamento e de limpeza); documentos necessários; materiais de embalagem e utilização de matérias-primas, de modo a cumprir a regra de que se utilizam primeiro aqueles cuja validade caduca primeiro.

No caso de as matérias-primas possuírem uma validade inferior à validade atribuída por defeito ao manipulado a produzir, deve ser introduzido o número de dias remanescente até ao término de validade da matéria-prima.

Deve elaborar-se uma ficha de preparação para cada manipulado, imprimir a ficha e imprimir o rótulo da preparação. A ficha de preparação deverá servir como guia a todo o processo de laboração e após cumprir cada uma das etapas descritas, o operador deverá assinar o local destinado ao efeito.

Na ficha de preparação deverá constar: data de preparação; designação da preparação e concentração; quantidade; lote; fórmula; material e equipamento; técnica de preparação; ensaios de verificação; material de embalagem (com lote e origem); rótulo; prazo de utilização; condições de conservação e bibliografia.

No rótulo deve constar: identificação da instituição; SF; contacto e identificação do Diretor Técnico; forma farmacêutica; nome genérico; dosagem; composição; quantidade; via de administração; posologia; data de preparação; prazo de validade atribuído; condições de conservação; número de lote; precauções e cuidados; identificação do doente; serviço requisitante; etiqueta de indicação “USO EXTERNO” em fundo vermelho (se aplicável); etiqueta “Guardar no Frigorífico” (se aplicável). (30)

O operador deve estar devidamente equipado com EPI adequado às preparações a realizar, de acordo com as Boas Práticas na Preparação de Medicamentos Não Estéreis. (31) (32)

O operador deve ter em conta, aquando da seleção do material, a segregação do mesmo, consoante o manipulado se destine para uso interno ou para uso externo. Após verificar o estado de limpeza do laboratório, do material e do equipamento a utilizar procede-se à pesagem e medição das matérias-primas.

De acordo com as características do medicamento manipulado deverá proceder-se aos ensaios de verificação, sendo a verificação das características organoléticas um ensaio obrigatório. Com base nos resultados dos ensaios realizados a preparação é aprovada ou rejeitada. A determinação do valor de pH é obrigatória para todas as formulações passíveis de administração por via oral ou otológica.

Após finalizar a preparação, esta deve ser embalada segundo as especificações, que deverão estar descritas na respetiva ficha de preparação.

Todos os medicamentos manipulados e preparações farmacêuticas destinadas a fins laboratoriais são devidamente identificados com pictogramas, de forma a esclarecer quanto ao grau de toxicidade e distinção das embalagens de acondicionamento. As preparações farmacêuticas que carecem de maiores cuidados, em termos de manuseamento, são ainda identificados com a respetiva sinalética de perigosidade.

Durante o processo de preparação de medicamentos manipulados, existem pelo menos 4 etapas que necessitam da validação pelo farmacêutico, nomeadamente: validação da identificação das

matérias-primas, excipientes e respetivas quantidades; validação dos cálculos; validação dos ensaios de verificação do medicamento preparado; validação final da preparação efetuada, em conformidade com as especificações da documentação relativa às matérias-primas utilizadas.

O registo de qualquer não conformidade na preparação de manipulados constitui um objetivo de qualidade da área de preparação de formas farmacêuticas não estéreis, sendo registado informaticamente. (30)

Mensalmente são enviadas, de forma aleatória, 3 amostras de manipulados. As amostras são enviadas para a empresa externa Labfit, a fim de monitorizar o controlo de qualidade microbiológico dos manipulados.

Ao longo do meu período de estágio acompanhei o processo de validação e supervisão da preparação de manipulados e colaborei na preparação destes, nomeadamente manipulado aquoso de iodo a 5% (solução de Lugol), solução aquosa de ácido acético a 3% e solução aquosa de bicarbonato de sódio a 1,4%.

4.4 Produção de água purificada

Água purificada consiste em água que foi submetida a operações de purificação a fim de remover os contaminantes, tornando-a apropriada para utilização, nomeadamente para preparação de manipulados e para distribuir pelos SC, caso seja necessário.

Os SF dispõem de um purificador de água *Micromeg, Instant Purified Water, Elga*. A água deve ser preparada diariamente na quantidade necessária, de modo a não ficar armazenada mais de 24 horas. Deve efetuar-se o registo de preparação/distribuição de água.

Anualmente é efetuado o controlo microbiológico da água purificada por um laboratório externo, tendo em vista a pesquisa e deteção de microrganismos. No caso da obtenção de resultados positivos terão de ser tomadas as medidas adequadas e efetuado novo controlo microbiológico. (33)

4.5 Reembalagem

Os SF efetuam a reembalagem de medicamentos orais sólidos, destinados ao sistema de distribuição individual diária em dose unitária e aos doentes em regime de ambulatório. A reembalagem é efetuada por um TSDT, sob supervisão de um farmacêutico.

Devem ser reembalados medicamentos orais sólidos que não se apresentem comercializados pela indústria nas doses prescritas e medicamentos orais sólidos fornecidos pela indústria farmacêutica em embalagens múltiplas. São reembalados medicamentos orais sólidos (comprimidos inteiros e cápsulas não fotossensíveis e não termolábeis) através de um sistema automático de reembalagem (FDS), permitindo a preparação mais rápida da medicação individual diária em dose unitária.

O fracionamento e reembalagem de uma forma farmacêutica oral sólida só é permitido quando este processo não altera as características do medicamento. Para além disso, não deve existir mistura de lotes durante o processo.

A reembalagem deve ser realizada na sala de reembalagem, constituída pela área de fracionamento e desblisteramento, área de reembalados não conferidos e área de reembalados conferidos.

A reembalagem é efetuada na Máquina Semiautomática de Reembalagem (MSAR), utilizada para comprimidos fotossensíveis, cápsulas e comprimidos citotóxicos e meios, terços e quartos de comprimidos divisíveis, e na FDS, utilizada na reembalagem de comprimidos inteiros e cápsulas contendo substâncias ativas não citotóxicas. O reembalamento de formas farmacêuticas orais sólidas fracionadas pode também ser realizado na FDS sempre que a MSAR se encontre inoperacional. Neste caso, ao rótulo de cada uma das frações reembaladas é acrescentado um pictograma identificativo do tipo de fração, associado às cores do semáforo.

A MSAR deve ser limpa antes e depois de cada reembalagem. Deve reembalar-se um medicamento de cada vez, para evitar erros e contaminações cruzadas. Antes de iniciar a reembalagem deve verificar-se se o medicamento se encontra em boas condições e proceder ao desblisteramento dos medicamentos. Quando uma operação de reembalagem termina, devem ser retiradas todas as unidades desse medicamento da área de reembalagem, ficando estas em quarentena até libertação do lote.

A libertação de um lote de reembalagem só poderá ser feita após validação pelo farmacêutico responsável. A validação contempla a verificação da manga do medicamento reembalado e os elementos que constam no rótulo (substância ativa, forma farmacêutica, laboratório, dosagem, lote e validade do medicamento de origem, dosagem, lote e validade do medicamento reembalado e número de unidades reembaladas). Todo o processo deverá ser registado e são anexas as cartonagens dos medicamentos.

A FDS necessita de ser previamente carregada com os comprimidos/cápsulas a reembalar. Previamente ao enchimento é necessário proceder ao desblisteramento e verificar se o medicamento se encontra em boas condições. Posteriormente, são colocados os medicamentos no interior da cassete da FDS. No *software* da FDS introduzem-se os dados do medicamento a carregar: lote, validade e quantidade a introduzir. A FDS atribui automaticamente a validade de 6 meses, exceto se a validade original remanescente for inferior a este período, situação em que atribui a validade original. O lote atribuído ao medicamento reembalado corresponde ao original.

O processo de enchimento da FDS é validado por um farmacêutico, através da verificação do relatório diário do enchimento, emitido pela máquina de reembalar. Neste processo, o farmacêutico valida o medicamento introduzido, quantidade colocada na cassete, validade e

TSDT responsável. São anexas as cartonagens dos medicamentos que constam do relatório diário. Qualquer não conformidade detetada nesta validação é corrigida e registada informaticamente. Posteriormente, procede-se ao arquivo em pastas próprias.

Adicionalmente, é efetuado um controlo diário das mangas saídas da FDS por serviço, tendo em vista a deteção e análise de eventuais não conformidades relacionadas com a qualidade da reembalagem. A deteção destas não conformidades é efetuada pelo TSDT envolvido na operação de reembalagem e transmitida ao farmacêutico responsável. Este controlo de qualidade é igualmente registado em impresso próprio para o efeito, pelo TSDT.

São ainda registadas informaticamente as discrepâncias de *stock* verificadas na FDS, aquando do carregamento, constituindo este um indicador de qualidade. (34)

Mensalmente, temos como indicadores de qualidade monitorizar as não conformidades na inserção de dados para carregamento, na manga da FDS e na reembalagem efetuada na MSAR.

Ao longo do estágio tive oportunidade de acompanhar o processo de reembalagem e de validação de medicamentos reembalados pela FDS e pela MSAR.

5 Informação e atividades de farmácia clínica

A farmácia clínica define a intervenção farmacêutica centrada no doente e na melhor forma de lhe dispensar os cuidados farmacêuticos, integrando deste modo o farmacêutico em equipas multidisciplinares.

As atividades de farmácia clínica consistem em fomentar a utilização do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB, controlar tempo de antibioterapia e antibióticos de uso restrito, monitorizar a utilização de medicamentos, acompanhar a nutrição artificial, integrar visitas clínicas, monitorizar níveis séricos de fármacos, farmacovigilância, adesão à terapêutica, elaborar *guidelines* e protocolos, fornecer informação de medicamentos e elaborar quadrimestralmente a *Newsletter* dos SF. (35)

6 Farmacovigilância

A farmacovigilância define-se como o conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação de Reações Adversas aos Medicamentos (RAM) para determinar a incidência, gravidade e relação de causalidade com os medicamentos.

As RAM devem ser notificadas ao sistema nacional de farmacovigilância pelos farmacêuticos ou outro profissional de saúde, de acordo com o impresso de notificação de RAM presente no INFARMED ou através do link disponível na Intranet. (35) (36)

No caso de RAM graves, inesperadas ou outras informações consideradas relevantes devem ser notificadas para o Sistema Nacional de Farmacovigilância. As RAM devem ser notificadas à Equipa de Gestão de Risco.

A farmacovigilância ativa pressupõe uma intervenção pró-ativa e de proximidade do doente, e é implementada em fármacos que não dispõem de dados de segurança robustos e fármacos que são introduzidos novamente no Guia Farmacoterapêutico do CHUCB. (35)

No DDDU é feita a farmacovigilância ativa de Infiximab, Ceftazidima + Avibactam, Terlipressina e Solfenacina.

No setor de ambulatório o farmacêutico tem também um importante papel na farmacovigilância ativa, uma vez que quando é cedido um medicamento novo no hospital ou um medicamento sujeito a monitorização adicional, são realizadas consultas farmacêuticas, durante as quais se analisa a possibilidade de interações medicamentosas e efeitos adversos. Neste setor é feita a farmacovigilância ativa de Alectinib, Benralitumab, Imraldi/ Adalizumab sandoz, Cabozantinib, Ocrelizumab, Palbociclib e Ponatinib, na qual o farmacêutico contacta o doente (para questionar sobre possíveis efeitos adversos) e no caso de a administração do fármaco ter sido realizada em hospital de dia contacta a equipa de enfermagem.

O setor de farmacotecnia realiza farmacovigilância dos fármacos Atezolizumab, Cabazitaxel, Paclitaxel nanopartículas e Rituximab. Este setor realiza o acompanhamento das doses cumulativas máximas dos seguintes citotóxicos: Bleomicina, Carmustina, Daunorrubicina, Daunorrubicina lipossómica, Doxorrubicina, Doxorrubicina lipossómica, Epirubicina, Idarrubicina, Mitoxantrona e Cisplatina.

7 Ensaios Clínicos

Segundo a Lei nº 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei nº 73/2015, de 27 de julho, um Ensaio Clínico (EC) consiste em “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”. (37) (38)

É necessário que os EC sejam aprovados pelo INFARMED e obtenham um parecer positivo da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e da Comissão Nacional de Proteção de Dados.

Os SF dispõem, para apoio ao Setor de Ensaio Clínicos (SEC), de um gabinete onde se realiza o atendimento dos participantes dos EC e onde se localizam os armários (SEC 1, SEC 2 e SEC 3), fechados e com acesso restrito.

O armário SEC 1 é o local de armazenamento da medicação de temperatura ambiente dos EC. Este encontra-se dividido por EC, cada um identificado com o nome do ensaio, nome do promotor, nome do investigador, medicamento e comparador.

No armário SEC 2 está armazenada a medicação devolvida pelos participantes dos ensaios, ficando a aguardar reconciliação pelo monitor do EC e posterior recolha pelo promotor. As prateleiras encontram-se identificadas com o nome do ensaio.

O armário SEC 3 contém a documentação relativa a EC em curso (registos de medição de temperatura, legislação, entre outros).

O armário SEC 4 localiza-se no gabinete do diretor de serviço e contém a documentação relativa a EC encerrados. Esta mantém-se arquivada durante um período de 25 anos.

Existe também uma câmara frigorífica (SEC FRIO), com temperatura entre 2-8 °C.

Tanto o SEC 1 como o SEC FRIO possuem sondas que monitorizam a temperatura e emitem um alarme sonoro em caso de desvio do intervalo recomendado.

O SEC é coordenado a tempo parcial por 4 farmacêuticas, que têm como funções: participar nas reuniões de início de EC e outras que envolvam as equipas de investigação do centro de ensaio; colaborar com a equipa no sentido de definir os procedimentos internos; gerir a medicação experimental; registar dispensas e reconciliação com o que foi recebido; armazenar; manter-se atualizado no que respeita à formação na área e manter os colegas informados sobre as atividades do SEC.

Antes de participarem num EC, os SF deverão assegurar-se de que possuem as condições necessárias à sua realização, pelo que existe sempre uma visita de qualificação por parte do promotor à instituição e SF.

A receção da medicação de EC é realizada exclusivamente pelas farmacêuticas afetas ao setor. A farmacêutica deve realizar o registo da receção de medicação numa plataforma informática do promotor. Quando a medicação é transportada com um equipamento de monitorização contínua da temperatura (*data logger*), a farmacêutica deve verificar se ocorreu algum desvio de temperatura durante o transporte e documentar essa verificação.

Para cada EC deve-se definir o local de armazenamento da medicação, de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante. Esse local deve ser identificado, o seu acesso deve ser

restrito e as condições de armazenamento devem ser controladas e registadas (através de uma sonda de temperatura).

A prescrição é feita em formulário criado especificamente para cada protocolo. O farmacêutico do EC deve efetuar a dispensa da medicação de acordo com a prescrição que receber, e registar adequadamente essa dispensa nos formulários existentes para esse efeito, que podem ser adaptados a cada protocolo.

O farmacêutico deve prestar informação verbal e escrita (autocolantes/ folhetos informativos), no momento da dispensa, com o objetivo de garantir o cumprimento do protocolo. A medicação deve conter uma etiqueta com indicação de como tomar e a informação de que se trata de um EC. Deve ser reforçada a importância da adesão à terapêutica e da segurança e riscos do EC. Para além disso, o responsável pela entrega da medicação deve informar o participante que tem de devolver as embalagens vazias e a medicação sobranete e deve ensiná-lo a utilizar o diário de registo da toma de medicação.

Aquando da devolução de medicação pelo participante ao SEC, o farmacêutico procede à sua contabilização, efetuando os respetivos registos e avaliando assim a *compliance*.

O farmacêutico do ensaio deve ainda manter atualizado o *stock* de EC. (39)

Relativamente à gestão de qualidade, os EC possuem como objetivo monitorizar mensalmente os registos de cedência com o *stock* físico de todos os EC e como indicador de qualidade avaliar mensalmente a adesão à terapêutica.

A maioria dos EC que são realizados são de fase III, sendo os que estavam a decorrer de cardiologia, diabetes e neurologia.

8 Farmacocinética clínica

A farmacocinética clínica permite avaliar a evolução temporal das concentrações do fármaco no organismo, determinando assim a dose de fármaco necessária para atingir efeito terapêutico. Este estudo permite a individualização posológica, maximizando a eficácia terapêutica e reduzindo a incidência de efeitos adversos.

Os parâmetros farmacocinéticos individuais medidos são o volume de distribuição (Vd), a *clearance* do fármaco (CL) e o tempo de meia vida ($t_{1/2}$).

O pedido de monitorização sérica de fármacos pode ser feito pelo médico (através de impresso próprio ou diretamente com o farmacêutico) ou pode ser proposta pelo farmacêutico. O farmacêutico efetua a recolha de dados necessários à monitorização e interpreta o resultado analítico vindo do laboratório de Patologia Clínica. Através do programa informático *Abbottbase PK System* determinam-se os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente, efetua-se a

proposta de novo regime posológico e é preenchida toda a informação do impresso de monitorização sérica. (40)

Durante o meu período de estágio acompanhei a monitorização da vancomicina, gentamicina e da amicacina em diversos doentes.

9 Acompanhamento da visita médica

No CHUCB, um farmacêutico do setor do SDIDDU acompanha as visitas clínicas e efetua o registo de intervenções farmacêuticas.

Estas visitas clínicas são realizadas semanalmente e integram o farmacêutico numa equipa multidisciplinar constituída por médicos, enfermeiros, assistentes sociais, psicólogos, nutricionistas, entre outros.

A presença do farmacêutico nestas visitas é essencial, uma vez que lhe permite acompanhar o historial clínico, a evolução do estado de saúde, a farmacoterapia dos doentes, sugerir alternativas terapêuticas e esclarecer dúvidas. (35)

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de acompanhar uma visita clínica realizada ao serviço de Gastroenterologia. Atualmente no CHUCB, devido à pandemia que enfrentamos, apenas se realizam visitas a este serviço.

10 Informação de medicamentos

O objetivo do serviço de informação é promover o uso seguro, eficaz e económico de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos nos doentes.

A informação pode ser ativa (elaboração de informação escrita que poderá ser partilhada na Intranet, folhetos, monografias e artigos) ou passiva (resposta a questões colocadas por profissionais de saúde).

O farmacêutico, ao receber um pedido de informação, deve definir qual a questão e os seus objetivos e solicitar os dados do doente. As consultas devem ser registadas em formulário informático com número, data da resposta, identificação do consultante, questão colocada, farmacêutico que responde e fontes utilizadas. O farmacêutico, para responder à questão colocada pode consultar livros, arquivos, entre outros e dar a resposta por escrito ou verbalmente. A informação cedida deve ser registada numa base de dados, em “Registo de informação”.

A *Newsletter* dos SF, com periodicidade quadrimestral, é a publicação destinada a veicular notícias e informações relevantes para os profissionais de saúde. (41)

Ao longo do meu estágio neste setor auxiliei na resposta a uma questão colocada por uma médica, relativa à dose preconizada de Sulfametoxazol + Trimetoprim num doente com *Sterotrophomonas maltophilia*. Para responder a esta questão, teve-se em conta o peso da doente e a *clerance* renal, de modo a fazer o respetivo ajuste. Esta informação foi registada na base de dados.

Foi-me possível realizar um registo de informação sobre uma intervenção farmacêutica. Este registo consistiu em sinalizar que comprimidos esmagados ou partidos de Finasterida não devem ser manuseados por mulheres grávidas, devido à possibilidade de absorção de Finasterida e subsequente risco potencial para um feto masculino.

Neste setor, verifiquei ainda a possibilidade de administração de formas farmacêuticas orais sólidas através de sonda nasogástrica.

Para além disso, auxiliei na construção de uma tabela relativa às formas farmacêuticas orais sólidas mais dispensadas nos SF do CHUCB e a respetiva dissolução, a fim de incluir estes dados num artigo e respetivo poster (Anexo VI).

Como indicador de qualidade, os SF contabilizam trimestralmente o tempo de resposta às questões que são colocadas.

11 Gestão do risco de medicamentos

A gestão do risco de medicamentos tem como objetivo melhorar a segurança de medicamentos que requerem maior cuidado, garantindo uma gestão adequada.

Os medicamentos fotossensíveis são protegidos da luz através de revestimento individual e são sinalizados com rótulos de cor ou com revestimento do local de armazenamento.

Quando o mesmo fármaco está disponível em dosagens diferentes na mesma gaveta devemos utilizar cores identificativas de dosagem, nomeadamente vermelho (dosagem mais elevada), amarelo (dosagem intermédia) e verde (dosagem mais baixa).

Os medicamentos de elevado risco para o doente serão sinalizados com “sinal de perigo”, como é o caso de eletrólitos e algumas soluções concentradas. Estes devem ser armazenados separados dos restantes medicamentos, em armário fechado.

Medicamentos com embalagens idênticas são sinalizados com o símbolo “STOP”, quando a sua proximidade o justifique.

Relativamente aos medicamentos LASA (*look-alike, sound alike*), cuja escrita ou fonética são semelhantes, são identificados com alterações do grafismo na denominação (letras maiúsculas e sublinhado). (42)

12 Qualidade, certificação e acreditação

Qualidade em saúde consiste no conjunto de propriedades e qualidades de um serviço de saúde, que confere a aptidão para satisfazer adequadamente as necessidades dos doentes. (2)

De modo a garantir a qualidade, os SF do CHUCB asseguram a existência de procedimentos padronizados escritos, documentados, regularmente revistos e atualizados. Existem também indicadores e objetivos de qualidade que devem ser cumpridos, são realizadas regularmente auditorias internas e é assegurada uma correta gestão do risco, com planos de segurança implementados.

As ações desenvolvidas pelos SF do CHUCB permitiram que este fosse certificado segundo a ISO 9001:2015 e a acreditação pela *Joint Commission International (JCI)*.

Ao longo do meu período de estágio foram-me apresentados nos diversos setores os objetivos e indicadores de qualidade respetivos (como referido ao longo dos diversos capítulos). Em relação aos objetivos é efetuado um registo de conformidades e não conformidades com uma determinada periodicidade.

13 Comissões técnicas

13.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica

A CFT do CHUCB rege-se pelas disposições estabelecidas no Despacho nº 2325/2017, de 17-03-2017, publicado em DR 2ª Série nº 55, de 17 de março. A composição da CFT inclui 3 médicos e 3 farmacêuticos e um dos elementos da CFT é elo de ligação ao Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistências aos Antibióticos (PPCIRA).

Compete à CFT as seguintes funções: atuar como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os SF; elaborar e atualizar o Guia Farmacoterapêutico de medicamentos aprovados; emitir pareceres e relatórios, de todos os medicamentos a incluir ou a excluir no Guia Farmacoterapêutico; zelar pelo cumprimento do Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) e suas adendas; pronunciar-se sobre a correção da terapêutica aos doentes, quando solicitado pelo seu presidente; apreciar com cada SC os custos da terapêutica que periodicamente lhe são submetidos; elaborar a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos serviços de ação médica; promover a elaboração de protocolos terapêuticos; divulgar normas de orientação clínica e elaborar anualmente o relatório e plano de atividades.

A CFT reúne às quartas-feiras. As deliberações da CFT são posteriormente divulgadas no CHUCB através de circulares informativas. (43)

13.2 Comissão de Ética para a Saúde

A Comissão de Ética para a Saúde (CES) é uma entidade criada nas instituições e serviços de saúde públicos e unidades privadas de saúde, que pretende zelar pela observância de padrões de ética no exercício da prática e das ciências médicas, protegendo a dignidade e integridade humanas.

A CES orienta-se pelas disposições legais decorrentes do Decreto-Lei nº 80/2018, de 15 de outubro e em observância pelo disposto na legislação, regulamentação, códigos deontológicos em vigor e procedimentos internos do CHUCB aplicáveis à investigação clínica.

A CES tem uma composição multidisciplinar, designada pelo diretor clínico do CHUCB: 1 médico, 1 enfermeiro, 1 farmacêutico, 1 assistente social, 1 jurista, 1 psicólogo e 1 teólogo. O mandato dos membros da CES é de 4 anos.

A CES tem como funções: zelar pela salvaguarda da dignidade e integridade humanas; emitir pareceres sobre questões éticas; pronunciar-se sobre os protocolos de investigação científica celebrados no âmbito do CHUCB; promover os princípios e valores relacionados com ética e bioética; pronunciar-se sobre o pedido inicial para realização do estudo apresentado pelo promotor ao centro de estudo CHUCB (no domínio dos estudos clínicos com dispositivos médicos e dos estudos observacionais); emitir, em matéria de EC, o parecer único prévio à realização dos ensaios (quando designada pela CEIC); monitorizar a atividade de investigação; monitorizar os aspetos de segurança geral dos EC e estudos clínicos com dispositivos médicos; monitorizar a atividade dos estudos não-intervencionais promovidos por entidade interna, entre outros.

A CES reúne ordinariamente uma vez por mês e extraordinariamente sempre que convocada pelo seu presidente. As deliberações são tomadas por maioria absoluta de votos dos membros presentes na reunião. Verificando-se empate na votação, o presidente tem voto de qualidade.

Podem solicitar à CES a emissão de pareceres (por escrito): os órgãos de gestão do hospital; qualquer profissional ou serviço do hospital; os doentes ou seus representantes e qualquer estudante, profissional ou entidade que pretenda efetuar um estudo no hospital. (44)

14 Conclusão

Este estágio permitiu-me contactar com uma das realidades da profissão farmacêutica, tendo sido uma experiência bastante enriquecedora, tanto a nível pessoal como a nível profissional.

Ao longo de 8 semanas tive oportunidade de contactar com todas as atividades anteriormente descritas, permanecendo 2 semanas em cada um dos setores.

O farmacêutico hospitalar desempenha um papel essencial ao longo do circuito do medicamento ou produto farmacêutico, até ser dispensado ao doente. Fui acompanhada por uma equipa multidisciplinar bastante dedicada, pró-ativa, dinâmica e disponível para me auxiliar.

Por último, gostaria de salientar que a minha formação académica contribuiu bastante para o bom aproveitamento neste estágio.

15 Referências bibliográficas

1. Decreto Lei nº 46/2004. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
2. Manual Farmácia Hospitalar. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde. 2005.
3. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Medicamentos disponíveis para uso no CHCB Introdução/ exclusão de medicamentos/ outros produtos de saúde no Formulário Interno. 2017.
4. Diário da República. Decreto-Lei nº 111-B/2017, de 31 de agosto. 2017; 5250-(1894-2052).
5. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde [Internet]. Obtido de: <https://www.catalogo.minsaude.pt/CEC/publico/consulta.aspx>
6. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde. 2017.
7. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Gestão de gases medicinais. 2019.
8. INFARMED I.P. – Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2006; 1-250.
9. INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação nº 105/CA/2007. 2007; 1-20.
10. INFARMED I.P. Autorização de Comercialização [internet]. obtido de https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial.
11. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Conferência de medicamentos outros produtos farmacêuticos entrados Serviços Farmacêuticos. 2014.
12. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo - Armazenamento e distribuição-atividades desenvolvidas. 2020.
13. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo – Normas para a receção e armazenamento de matérias-primas e material de embalagem. 2019.
14. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo - Controlo de stocks, validades e conservação dos medicamentos nos Serviços Clínicos. 2010.
15. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Recolha de Lotes de Medicamentos ordenada pelo INFARMED, ou Produtores/Distribuidores. 2010.
16. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos. 2010.
17. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Distribuição semi-automática (Pyxis). 2017.

18. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Distribuição individual diária em dose unitária. 2020.
19. Diário da República. Portaria nº 48/2016, de 22 de março. 2016; 912-944.
20. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Dispensa de medicamentos em ambulatório. 2019.
21. Diário da República. Portaria nº 48/2016, de 22 de março. 2016; 912-944.
22. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Circuito de medicamentos hemoderivados. 2020.
23. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Reposição dos stocks de complexo Protrombínico e Fibrinogénio Humano no Serviço de Imunohemoterapia. 2018.
24. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Circuito de Estupefacientes e Psicotrópicos. 2019.
25. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Dispensa de Talidomida. 2018.
26. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Processo de Farmacotecnia. 2018.
27. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo - Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica nos serviços farmacêuticos. 2019.
28. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo - Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos. 2020.
29. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo - Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos. 2020.
30. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo - Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas não estéreis. 2020.
31. INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-lei nº 95/2004, de 22 de abril. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
32. INFARMED I.P.-Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria nº 594/2004, de 2 de junho, Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
33. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo - Preparação de Água Purificada nos Serviços Farmacêuticos. 2017.
34. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo - Normas para a Reembalagem de medicamentos orais sólidos. 2020.
35. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Farmacovigilância e farmácia clínica. 2013.
36. Portal RAM. Sistema Nacional de Farmacovigilância.
37. INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Lei nº 21/2014, de 16 de abril. Legislação Farmacêutica Compilada 2014; 1-12.

38. INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Lei nº 73/2015 de 27 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004; 129:3441-5.
39. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Processo de Ensaio Clínicos. 2018.
40. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Processo de farmacocinética. 2020.
41. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Processo de informação de medicamentos. 2020.
42. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Normas e sinalética de segurança para medicamentos. 2020.
43. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Regulamento Interno da Comissão de Farmácia e Terapêutica. 2020.
44. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno - Regulamento Interno da Comissão de Ética para a Saúde. 2017.

Capítulo 3 – Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

1 Introdução

A Farmácia Comunitária (FC), devido à sua acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no Serviço Nacional de Saúde (SNS). Este espaço caracteriza-se pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, e pretende servir a comunidade, sempre com a maior qualidade. (1)

Na FC realizam-se atividades dirigidas para o medicamento e atividades dirigidas para o doente. O farmacêutico comunitário tem uma posição privilegiada para poder contribuir em diversas áreas, nomeadamente na gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de doenças e promoção de estilos de vida saudáveis. (2)

O estágio de base ao presente documento é parte integrante da unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Universidade da Beira Interior (UBI). Pretende-se, através deste estágio, desenvolver, consolidar e aplicar os conhecimentos teórico-práticos apreendidos ao longo do MICF, e compreender de forma clara e profícua a importância do papel do farmacêutico comunitário em contexto real e na garantia da qualidade da saúde, assumindo uma conduta profissional e de respeito perante os outros.

A componente de estágio em FC foi desenvolvida na Farmácia Pedroso (FP), localizada na cidade da Covilhã. Este estágio decorreu de 2 de novembro de 2020 a 22 de janeiro de 2021, sob orientação do farmacêutico Dr. João Vale.

2 Grupo Holon

O grupo Holon, à qual pertence a FP, é uma rede nacional de farmácias independentes, constituído por 391 farmácias presentes nas 18 capitais de distrito, e com mais de 1800 profissionais de saúde ao seu dispor.

As farmácias Holon, com o slogan “Um dia todas serão assim”, partilham a mesma marca, imagem, atendimento farmacêutico pró-ativo e personalizado, linha de produtos Holon, serviços diferenciados que respondem de forma efetiva às necessidades dos utentes e uma revista gratuita, a revista H.

Conscientes da responsabilidade social que lhes cabe, as farmácias Holon associam-se frequentemente a causas que visam promover a cooperação e a solidariedade. A título de

exemplo, de 14 a 22 de dezembro, as farmácias Holon participaram na campanha nacional de recolha de donativos dinamizada pela Associação Dignidade, na qual os utentes são convidados a doar o troco à “Emergência abem: COVID-19”, com o objetivo de apoiar os portugueses mais afetados pela pandemia. (3)

As farmácias Holon possuem um portefólio de produtos Holon, nomeadamente a Gama Holoncare, Holonbaby, Holactiv, Holonprotect, Holonplus, Holonvit, Holonfresh, Holon slim, Holonmed e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), Holsec e Holtoss. (4)

As farmácias Holon têm como objetivo otimizar a forma como as farmácias desenvolvem a sua atividade, prestando um serviço de elevada qualidade totalmente focado no utente e promovendo o conceito de Cuidados Farmacêuticos.

3 Localização, organização e caracterização geral da Farmácia Pedroso

3.1 Localização, utentes e horário de funcionamento

A FP situa-se na Rua Comendador Campos Melo, no centro da cidade da Covilhã. A sua localização numa zona movimentada da cidade permite uma boa afluência de utentes.

No decorrer do meu período de estágio pude observar que a maioria dos utentes que frequentam a FP são fidelizados, facto que é denotado pela relação de proximidade e cumplicidade entre utentes e a equipa da farmácia. Os utentes mais assíduos na FP são idosos, com patologias crónicas, polimedicados e pertencentes à classe dos antigos operários das fábricas de lanifícios, condição bastante característica da cidade da Covilhã. No entanto, existem utentes esporádicos nomeadamente estudantes universitários, devido à localização central da FP e à sua proximidade com alguns pólos da UBI.

Com o objetivo de assegurar um seguimento farmacoterapêutico dos doentes, o Sifarma 2000 possibilita a criação de uma ficha de utente, mediante assinatura de um consentimento informado, que ficará posteriormente arquivado na farmácia. Durante a criação da ficha, ao seleccionar a opção "Acompanhamento local", possibilita-se a criação de um histórico de medicação dispensada e outros produtos disponíveis na farmácia e o registo de medição de parâmetros bioquímicos. Este registo permite a deteção de interações medicamentosas, duplicação de medicação, erros na dispensa e facilita operações como vendas suspensas, assegurando deste modo um atendimento personalizado e acompanhado.

No que concerne ao período de funcionamento, a FP encontra-se diariamente aberta ao público, com um horário fixo das 8 horas às 20 horas, à exceção dos dias em que esta se encontra de serviço. Deste modo, cumpre o período mínimo de funcionamento semanal de 44 horas estabelecido pelo ponto 1 do artigo 2º da Portaria nº 277/2012, de 12 de setembro. (5)

3.2 Instalações da farmácia

3.2.1 Espaço exterior

A FP encontra-se inserida numa fachada com um traçado moderno, limpo e em boas condições de conservação e é facilmente identificada pelos utentes (Anexo VII). A porta automática separa duas montras envidraçadas, cada uma contendo um expositor com anúncios publicitários de serviços ou campanhas de saúde pública, tornando assim mais apelativo o espaço exterior. Encontram-se ainda afixados na montra os serviços disponíveis na FP, nomeadamente consulta farmacêutica, preparação individual da medicação, administração de vacinas, administração de medicamentos injetáveis, *check* saúde, serviço de nutrição, serviço de pé diabético, serviço de podologia e serviço de dermofarmácia.

A FP cumpre as recomendações e os requisitos legais contemplados no Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, e nas normas de Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) em FC, uma vez que assegura a acessibilidade de todos os potenciais utentes, nomeadamente crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência. Para além disso, a FP encontra-se identificada por um letreiro com a inscrição “Farmácia Pedroso”, o logótipo do grupo Holon e o símbolo “cruz verde”, que se encontram iluminados durante as noites em que a farmácia se encontra de serviço. Encontram-se também afixados de forma visível o nome da Diretora Técnica (DT), o horário de funcionamento da farmácia e informação que assinala as farmácias da Covilhã em regime de serviço noturno e respetiva localização ou forma de contactar o farmacêutico responsável. (1) (6)

3.2.2 Espaço interior

No seu interior, a FP é constituída por 3 pisos, e pode-se dividir em 2 áreas distintas: a zona de atendimento ao público e a zona de acesso exclusivo aos recursos humanos da farmácia.

A zona de atendimento consiste num espaço bastante amplo, organizado, limpo e com condições de temperatura e luminosidade adequadas. Nesta zona estão presentes 4 balcões de atendimento, devidamente numerados e separados entre si, respeitando a privacidade e conforto dos utentes. Um dos balcões é de atendimento sentado, ideal para os utentes com mobilidade reduzida. Cada balcão encontra-se devidamente equipado com computador, caixa-registadora, impressora de talões, impressora de posologia e leitor ótico de código de barras. Para além disso, existem na FP três terminais multibanco móveis. Junto a cada balcão existe uma plataforma de exposição, na qual são colocados produtos de campanhas e na parede encontram-se expostas as sinaléticas relativas à videovigilância e à existência de livro de reclamações. Neste espaço podemos ainda encontrar cadeiras para que os utentes possam aguardar confortavelmente a sua vez e balança que determina o peso e a altura.

Na zona de atendimento podemos encontrar diversos lineares, nos quais figuram produtos de venda livre, agrupados de acordo com a finalidade a que se destinam, nomeadamente: produtos de dermocosmética; produtos capilares; produtos de sexualidade e higiene íntima; produtos de

higiene oral; produtos ortopédicos; medicação familiar; produtos de uso veterinário; produtos geriátricos; produtos usados para pés e pernas; produtos usados em primeiros socorros e produtos de puericultura. Por baixo dos lineares podemos encontrar gavetas de armazenamento com produtos de venda livre e material de apoio ao atendimento. Uma vez que os lineares são de acesso livre aos utentes, os produtos devem estar etiquetados com o preço de venda ao público (PVP).

Podemos encontrar na zona central do atendimento uma gôndola oval, que se destina à exposição de produtos sazonais e campanhas de desconto.

Os utentes da FP dispõem de acesso direto a dois gabinetes de atendimento personalizado, cada um devidamente equipado, garantindo deste modo conforto, privacidade e um atendimento de proximidade. Num dos gabinetes realiza-se a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, administração de vacinas e de medicamentos injetáveis, prestação de primeiros socorros e consultas farmacêuticas. Para tal, este encontra-se equipado com uma mesa, duas cadeiras, um tensiómetro, um espetrofotómetro, uma centrífuga, uma maca, contentores para os resíduos biológicos, um móvel que contém material de apoio e uma estante onde se encontram os dossiers com os serviços prestados pela farmácia. O segundo gabinete destina-se à realização das consultas dos serviços prestados pela farmácia. Este encontra-se equipado com uma mesa, duas cadeiras, um cadeirão, um lavatório e um móvel com material de apoio. Junto a um dos gabinetes situa-se uma casa de banho destinada à utilização dos utentes.

No âmbito do espaço destinado ao acesso exclusivo por parte da equipa de trabalho, começo por referir o piso -1, que serve de arquivo da farmácia.

No piso o localiza-se o armazém da FP, por trás da zona de atendimento. Em virtude da metodologia adotada pela farmácia, os medicamentos encontram-se armazenados por ordem alfabética num módulo de gavetas deslizantes. Considero também importante referir a existência de diversos armários de apoio, que contém medicamentos de alta rotação, medicamentos de uso externo, máquinas de glicémia, lancetas e tiras para medição de glicémia, soros, desinfetantes, xaropes, medicamentos com embalagens volumosas e excedentes de medicamentos. Verifica-se ainda a existência de um armário utilizado para armazenar reservas de produtos, efetuadas pelos utentes, devidamente segmentado em reservas pagas e reservas não pagas, de modo a facilitar a organização do armário. Note-se que este espaço contém também os folhetos informativos das farmácias Holon, receitas médicas manuais e eletrónicas de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) sem participação, a bibliografia necessária (como por exemplo o Prontuário Terapêutico), o contentor da VALORMED e um frigorífico destinado ao armazenamento de formas farmacêuticas termolábeis. Atualmente, o laboratório consiste numa divisão destinada principalmente à reconstituição extemporânea de medicamentos.

No piso 1 da farmácia em epígrafe, podemos encontrar uma sala ampla onde existem armários destinados ao armazenamento dos excedentes de medicamentos e outros produtos de saúde. Nesta sala encontra-se a zona de receção de encomendas, que contém 3 secretárias, uma delas com um computador, um leitor de código de barras e uma impressora de etiquetas de preço. Uma das secretárias é destinada à direção técnica. Encontram-se delimitadas no chão três zonas distintas, destinadas a encomendas por rececionar, encomendas já rececionadas e banheiras vazias para que possam ser posteriormente recolhidas pelos fornecedores.

De forma a finalizar a componente física em análise, devo mencionar a existência de uma copa e duas casas de banho destinadas ao uso exclusivo pelos recursos humanos.

Por fim, considero importante referir que o espaço interior da FP está de acordo com as recomendações que constam nas normas de BPF em FC e com os dispostos contemplados no Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto. (1) (6)

3.3 Recursos humanos

A FP é constituída por uma equipa multidisciplinar, coesa e competente, cujos elevados padrões de proatividade vão ao encontro das necessidades cada vez mais exigentes do mercado de trabalho e de satisfação dos utentes que frequentam a farmácia.

Deste modo, a equipa de recursos humanos é constituída por diversos profissionais de excelência, nomeadamente, o proprietário, a DT, dois farmacêuticos substitutos, uma farmacêutica, uma técnica de farmácia e uma técnica de limpeza.

As funções de cada elemento da equipa encontram-se definidas e é possível enumerar os seguintes departamentos: Departamento de marketing, comunicação e produtos Holon; Departamento de projetos e serviços; Departamento de compras e logística; Departamento de intervenção farmacêutica e Departamento de atendimento Holon.

Considero relevante referir que o grupo Holon designa a nível nacional os prestadores de serviços para cada farmácia. Os prestadores de serviços que se deslocam à FP são: um nutricionista (serviço de nutrição), um enfermeiro (serviço do pé diabético), um podologista (serviço de podologia) e duas farmacêuticas (serviço de dermofarmácia e serviço de intervenção farmacêutica).

De notar que os elementos da equipa usam uma bata do grupo Holon e um cartão identificativo com as seguintes informações: nome, nome da farmácia, número da Ordem dos Farmacêuticos e cargo.

Podemos constatar que os recursos humanos da FP cumprem todos os requisitos do artigo 23º, do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto, que refere que as farmácias devem apresentar um DT e pelo menos um farmacêutico,

devendo os farmacêuticos, tendencialmente, constituir a maioria dos trabalhadores da farmácia.
(7)

As atividades que são da responsabilidade exclusiva dos farmacêuticos são as seguintes: contacto com outros profissionais de saúde; controlo de psicotrópicos e estupefacientes; cedência de medicamentos; seguimento farmacoterapêutico; contacto com os centros de informação dos medicamentos; gestão da formação dos colaboradores e gestão de reclamações.
(1)

Das funções da responsabilidade da DT destaco as seguintes: assumir a responsabilidade pela atividade farmacêutica; garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes; promover o uso racional dos medicamentos; assegurar que os MSRM só são dispensados em casos devidamente justificados; manter os medicamentos e outros produtos de saúde em bom estado de conservação; garantir que a farmácia cumpre as condições de higiene e segurança; assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento adequado; zelar pelo asseio e pela higiene da equipa de trabalho; verificar o cumprimento das regras deontológicas e assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação reguladora da atividade farmacêutica. (6)

Por último, gostaria de ressaltar que o trabalho em equipa, o espírito de entreatajuda, proatividade e versatilidade são constantes na FP, valores que me foram transmitidos e irão contribuir para enriquecer o meu percurso profissional.

3.4 Suporte informático e videovigilância

O sistema informático utilizado pela FP é o Sifarma 2000. Este *software* foi desenvolvido pela *Glintt*, responsável pela manutenção e resolução de problemas que surjam. Numa sociedade cada vez mais informatizada e com um ritmo de vida acelerado, esta ferramenta torna-se imprescindível para assegurar uma atuação mais eficiente e económica.

O Sifarma 2000 permite aos operadores desempenharem diversas funções, tais como: realização e receção de encomendas, monitorização de *stocks*, consulta de vendas, etiquetagem de produtos de venda livre, gestão de devoluções e quebras, impressão de verbetes de identificação dos lotes, controlo de prazos de validade e ainda fornece informações de grupos terapêuticos, grupos homogêneos, classificação Anatómico-Terapêutico-Químico (ATC), reações adversas, contraindicações, doses, posologias e eventuais interações medicamentosas, permitindo deste modo o acompanhamento ativo do utente.

Cada utilizador deste programa dispõe de um código confidencial e intransmissível, que é solicitado sempre que se pretende iniciar a sessão de trabalho. Através deste método, todas as tarefas realizadas ficam devidamente registadas e identificadas.

No decorrer do meu período de estágio contactei com as funcionalidades do Sifarma 2000, através de uma sessão própria.

A FP possui um sistema de videovigilância que certifica a segurança deste espaço.

4 Informação e documentação científica

No exercício da sua atividade, o farmacêutico deve ter acesso a fontes de informação sobre medicamentos, devendo para isso dispor de uma biblioteca atualizada e organizada na farmácia. Assim, ao ceder medicamentos o farmacêutico deve dispor de acesso físico ou eletrónico que contenha informação sobre indicações, contraindicações, interações, posologia e precauções a ter com a utilização de medicamentos, sendo obrigatórias a Farmacopeia Portuguesa e o Prontuário Terapêutico. (1) (6)

Para além destas fontes, a FP tem ainda acesso ao Prontuário Terapêutico, circulares informativas disponibilizadas pela Associação Nacional das Farmácias (ANF) e pelo INFARMED, boletim do Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos e informações de diversos fornecedores. No atendimento, o Sifarma 2000 possibilita o acesso ao Resumo das Características do Medicamento (RCM), através da opção "informação científica".

Tomo ainda a liberdade de referir que a FP, a Farmácia Holon Covilhã, a Farmácia São João e a Farmácia Diamantino utilizam em conjunto o *Google Drive*, permitindo que cada farmácia armazene os seus registos e os partilhe com as restantes farmácias.

Devo referir que considero todas as fontes de informação referidas anteriormente de extrema importância para o exercício da atividade farmacêutica num contexto de FC. No decorrer do meu período de estágio, recorri frequentemente ao Sifarma 2000 e às informações do RCM em contexto de atendimento ao balcão e a algumas circulares informativas na página do INFARMED. Tive ainda oportunidade de elaborar um resumo da informação do medicamento “Holflam”, para depois ser partilhado com a restante equipa.

5 Medicamentos e outros produtos de saúde

De acordo com o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, um medicamento consiste em “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”. (8)

Existem medicamentos sujeitos a legislação específica, nomeadamente os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), que são regulamentados pelo Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro. (9)

A classificação farmacoterapêutica dos medicamentos é uma classificação que se impõe para a identificação dos fármacos de acordo com as suas finalidades terapêuticas. O sistema ATC divide as substâncias ativas em grupos de acordo com o órgão ou sistema no qual atuam e com as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. (10) É o sistema adotado pela Organização Mundial da Saúde, pelo Prontuário Terapêutico e pelo Índice Terapêutico. A Farmacopeia Portuguesa utiliza a classificação de acordo com a forma farmacêutica. (8)

6 Aprovisionamento e armazenamento

6.1 Seleção de fornecedores e aquisição

De acordo com o artigo 79º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, a farmácia pode adquirir medicamentos aos fabricantes, importadores ou distribuidores por grosso. (8)

O farmacêutico responsável pela decisão de compra deve definir os procedimentos de seleção de fornecedores de produtos que possam influenciar a qualidade dos serviços farmacêuticos. (1)

A FP trabalha principalmente com dois fornecedores para a manutenção diária do *stock* da farmácia, nomeadamente a OCP Portugal Sede e Armazém e a Empifarma - Produtos Farmacêuticos, S.A.. Estes armazenistas realizam, diariamente e em horários específicos, duas e uma entrega, respetivamente. Estas encomendas constituem as entregas mais volumosas da FP. Na seleção de fornecedores tem-se em linha de conta a frequência de entrega, preços, bonificações, condições de pagamento e possibilidade de devolução. O facto de a FP trabalhar com dois fornecedores principais permite que a entrega de determinado produto seja assegurada caso se encontre esgotado num dos armazéns.

A farmácia também realiza encomendas diretas e de uso mais esporádico a outros fornecedores, destacando-se os seguintes: Medi (meias elásticas), SafeTravel (meias de descanso), Agroviseu (produtos de uso veterinário), Orthos XXI (material ortopédico) e Farmácia Martins (medicamentos homeopáticos). O recurso a compras diretas permite promoções, descontos e bonificações associados à compra de determinadas quantidades, campanhas sazonais, sugestões de montras, amostras de produtos e aceitação de reclamações.

Considero relevante referir que os consumíveis da FP, tais como rolos de papel, rolos de etiquetas e sacos são fornecidos pelo grupo Holon, sendo os produtos devidamente identificados com o logótipo das farmácias Holon.

No decorrer do meu período de estágio tive oportunidade de contactar com quatro tipos de encomendas, nomeadamente encomendas diárias, instantâneas, diretas e encomendas inseridas no projeto “Via Verde do Medicamento”.

As encomendas diárias são realizadas duas vezes por dia (de manhã e ao final da tarde), através do Sifarma 2000. Este permite estabelecer *stocks* mínimos e máximos para cada produto, de

acordo com as vendas efetuadas. Quando é atingindo o *stock* mínimo, o *software* sugere uma proposta de encomenda face a um fornecedor preferencial. Esta proposta de encomenda é analisada e aprovada, sendo posteriormente enviada ao distribuidor.

As encomendas instantâneas são realizadas quando um utente solicita um medicamento que a farmácia não possui no seu *stock*. Nestes casos, recorre-se ao Sifarma 2000 para verificar a sua disponibilidade junto do armazenista pré-estabelecido, e caso esteja disponível pode-se efetuar uma encomenda instantânea, garantindo a reserva para o utente.

É possível realizar encomendas diretas aos fornecedores, via telefónica ou via internet. Nestes casos é necessário criar uma encomenda manual, no separador “Gestão de encomendas” do Sifarma 2000.

A “Via Verde do Medicamento” é uma via excepcional que pretende assegurar o fornecimento de medicamentos, num prazo máximo de 48 horas após a realização do pedido. Esta é ativada mediante receita médica, nos casos em que a farmácia não possui *stock* do medicamento solicitado.

No decorrer do meu período de estágio, nos casos em que determinado medicamento não se encontrava disponível no armazenista, contactava uma outra farmácia do grupo, a fim de verificar a sua disponibilidade e assim garantir a satisfação das necessidades do utente.

Por último, gostaria de destacar a importância de uma correta gestão de *stocks*, a fim de evitar acumulação de produtos e gastos desnecessários. A procura de produtos é condicionada pela sazonalidade, meios de comunicação social e hábitos de prescrição.

6.2 Receção e conferência

As primeiras semanas de estágio incidiram precisamente neste processo, a fim de me familiarizar com os nomes comerciais e formas farmacêuticas dos diversos produtos. Para além desta consciencialização dos produtos comercializados na farmácia, este processo permitiu-me adquirir a noção da importância de manter os *stocks* atualizados, contribuindo para uma correta gestão da FP.

A FP recebe encomendas em contentores de plástico ou caixotes devidamente selados, acompanhados de uma guia de remessa ou fatura, na qual se encontram discriminados os produtos pedidos e enviados, quantidade, bonificações, PVP (exceto para produtos ou MNSRM), Preço de Venda à Farmácia (PVF), Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) e total da fatura.

Saliento que, aquando da chegada de diversas encomendas, os produtos termolábeis têm prioridade de entrada, uma vez que apresentam condições de armazenamento mais restritas.

Para realizar a receção de encomendas recorre-se a uma das funcionalidades do Sifarma 2000, “Receção de encomendas”, permitindo assim um registo de todos os movimentos efetuados. Este separador possibilita a seleção da encomenda, através de uma referência numérica que figura na fatura, após o que se efetua a leitura de cada produto, de forma ótica ou manual. Após a entrada do produto, procede-se à conferência do prazo de validade, número de embalagens introduzidas, PVFs, bonificações, PVPs e valor total da encomenda, com e sem IVA. Quando este processo se encontra concluído, os produtos que permaneçam em falta devem ser transferidos para outro armazenista, possibilitando assim a satisfação do pedido.

Devem existir procedimentos normalizados com instruções para o controlo legal de MEP adquiridos e dispensados na farmácia. (1) Deste modo, deve ser registado informaticamente o número correspondente a cada MEP que tenha dado entrada ao longo do processo em epígrafe, registo esse que teve oportunidade de realizar ao longo do meu período de estágio.

6.3 Devoluções

Existem diversas razões para se proceder à devolução de determinado produto, tais como aproximação do fim do prazo de validade, produto danificado, faturação incorreta, encomenda enviada por engano e emissão de circulares informativas pelo INFARMED, que mencionam particularidades que impedem a permanência de determinados lotes no mercado.

Nestes casos, a farmácia deve emitir uma nota de devolução em triplicado, através do Sifarma 2000, onde se indica o fornecedor, produto em questão, data e hora do início de transporte de recolha, motivo de devolução e número da fatura. Dois exemplares são anexados ao produto, servindo como guia de transporte, e o triplicado fica arquivado na FP.

Após envio da nota de devolução, esta poderá ser deferida ou indeferida. No caso de ser deferida, a regularização pode ser realizada através de nota de crédito ou envio de um novo produto. Se a proposta de devolução for indeferida, o produto é encaminhado para as quebras da farmácia. Para se realizar a regularização, seleciona-se a nota de devolução, introduz-se o número do documento e seleciona-se a forma de regularização.

6.4 Atribuição de preços

De acordo com o Decreto-Lei nº 128/2013, de 5 de setembro, o PVP dos MSRM e dos MNSRM participados encontra-se fixado. (11)

Relativamente aos produtos sem PVP predefinido, procede-se ao seu cálculo, de acordo com o PVF, IVA (7% ou 23%) e margem de lucro para a farmácia. Os MNSRM que não possuem o preço na embalagem e que se encontram em locais com acesso pelo utente, devem ser devidamente etiquetados com código de barras e respetivo PVP.

6.5 Armazenamento

O correto aprovisionamento dos produtos adquiridos pela FP é essencial para que o atendimento ao utente seja realizado de forma fluída. Assim, ao longo das primeiras semanas de estágio tive oportunidade de me familiarizar detalhadamente com a organização interna dos produtos e *stocks*.

Os medicamentos e outros produtos são armazenados em condições ótimas de temperatura, humidade e luminosidade.

Na FP, a maioria dos medicamentos são armazenados nos respetivos locais por ordem alfabética, dosagem crescente e segundo o princípio “*first expire – first out*”, de modo que o produto com prazo de validade mais curto seja o primeiro a sair.

No módulo de gavetas encontram-se armazenados medicamentos por ordem alfabética do nome comercial ou de Denominação Comum Internacional (DCI), ordem crescente de dosagem e complexidade de forma farmacêutica. Excetuam-se os medicamentos e produtos de uso veterinário, que estão armazenados em gaveta própria. Os produtos termolábeis são armazenados no frigorífico, que possui ainda uma prateleira para os produtos ainda não introduzidos informaticamente e para reservas de produtos.

Tal como referido no ponto 3.2.2, existem diversos móveis destinados à arrumação de produtos, dos quais destaco um destinado às reservas encomendadas para os utentes.

Por fim, existem os lineares na zona de atendimento, tal como descrito no ponto 3.2.2.

O *software* Sifarma 2000 proporciona o fornecimento de informação relativa aos *stocks* e respetivas localizações, facilitando o acesso aos medicamentos e outros produtos aquando do atendimento.

6.6 Controlo de prazos de validade

A monitorização dos prazos de validade é de máxima importância para que possa ser garantida a qualidade, segurança e eficácia dos produtos, pelo que não podem ser dispensados medicamentos cuja validade tenha expirado ou expire durante o período de utilização.

A receção de encomendas permite um controlo diário e uma atualização constante dos prazos de validade, ao se comparar o prazo inscrito na cartonagem com o que se encontra na ficha do produto. Note-se ainda que é feito um controlo mensal através do Sifarma 2000, que emite uma listagem dos produtos cujo prazo de validade expira dentro de 6 meses. Estes são analisados e, caso haja discrepâncias entre a validade e *stock* real e os produtos da listagem é realizada a respetiva alteração informática na ficha do produto.

Na FP, os medicamentos com validade inferior a 6 meses são colocados no “móvel das validades”, e a sua localização é alterada na ficha de produto. Este móvel encontra-se dividido com uma prateleira por mês e tem como objetivo sinalizar estes produtos como venda prioritária, nunca comprometendo a segurança e eficácia do tratamento do utente.

Para além disso, é realizado um levantamento dos produtos cujo prazo de validade expire dentro de um mês, de modo a proceder-se à devolução ao respetivo fornecedor.

No decorrer do meu período de estágio auxiliei no controlo dos prazos de validade, o que me permitiu compreender a importância desta tarefa, assegurando as condições de estabilidade e segurança.

6.7 Controlo de temperatura e humidade

De acordo com o artigo 34º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias devem assegurar o bom estado de conservação dos medicamentos e outros produtos, devendo para isso dispor de um sistema de medição e registo de temperatura e humidade. (6) De acordo com os requisitos legais, a temperatura ambiente de uma farmácia deve localizar-se entre os 15°C e os 25°C e a humidade ser inferior a 55±5%, podendo ser aceite um valor até 75%. Relativamente às temperaturas registadas no frigorífico, estas devem encontrar-se entre 2°C e 8°C. (12)

Assim sendo, a FP dispõe de dois termo higrómetros que registam a temperatura e a humidade, um colocado no frigorífico e outro na zona de atendimento, que permitem monitorizar a observância das condições de conservação adequadas.

Este sistema efetua medições diárias, permitindo que sejam traçados gráficos específicos, extraídos e analisados uma vez por semana. Para isto, os aparelhos são ligados a um computador, e através do *software* "Rotronic" obtêm-se gráficos de temperatura e humidade (Anexos VIII, IX, X e XI). Após uma análise crítica, os gráficos são impressos e arquivados num dossiê e os dados são armazenados no *Google Drive* da FP. Caso seja encontrado um valor fora dos intervalos estabelecidos, este deve ser devidamente justificado.

Ao longo do meu período de estágio tive oportunidade de acompanhar e auxiliar no controlo supra explicitado, pelo que posso constatar que a FP cumpre os requisitos legais estabelecidos.

Considero esta monitorização extremamente pertinente e essencial à conservação dos medicamentos, uma vez que a sua segurança é fundamental para assegurar a eficácia terapêutica.

6.8 Gestão de quebras

Diariamente, é necessário usar internamente diversos produtos para a realização de tarefas, nomeadamente máscaras, álcool-gel, algodão, luvas, álcool etílico, pensos rápidos, entre outros. Para além disso, aquando receção e armazenamento dos produtos, estes podem-se danificar. Em ambos os casos, os produtos devem de ser retirados do *stock* da farmácia.

Gostaria de ressaltar a importância desta tarefa, a fim de assegurar a manutenção de *stocks* corretos, permitindo assim uma gestão coesa do processo de aquisição de produtos.

7 Interação farmacêutico-utente- medicamento

7.1 Comunicação com o utente

Segundo o Código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos “o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a pessoa do doente”. De facto, o atendimento ao balcão assume-se como uma das principais tarefas realizadas na FC e também a mais desafiante ao longo do meu período de estágio.

De acordo com o artigo 10º do Código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos “a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança”. (13)

O atendimento ao balcão deve ter como pilares basilares os princípios técnicos e os valores éticos que regem a atividade farmacêutica. Deste modo, o atendimento ao público pressupõe uma postura e linguagem adequada e personalizada, devendo o farmacêutico adaptar-se ao nível sociocultural do utente. O farmacêutico deverá informar, esclarecer e aconselhar o utente, recorrendo a um discurso claro e empático, contribuindo assim para uma melhor adesão à terapêutica e uso racional do medicamento. Um conhecimento científico de excelência associado a um atendimento de qualidade poderá conduzir à fidelização do utente.

Desde o início do meu período de estágio que me foi explicado o modelo de atendimento Holon, tendo tido oportunidade de observar o atendimento dos diversos elementos da equipa. Quando um utente chega à FP é recebido com disponibilidade. Ressalvo a importância de conhecer cada utente e tratá-lo pelo nome próprio, estabelecendo uma relação de proximidade com o mesmo. O farmacêutico deve avaliar se a dispensa da medicação vai ao encontro das necessidades do utente e investigar possíveis interações medicamentosas, em especial no caso dos utentes polimedicados. Para tal, tive oportunidade de consultar o histórico de medicação dos utentes. Considero que a utilização do Sifarma 2000 dispõe de diversas ferramentas que promovem um

atendimento de qualidade, tal como o acesso a informação científica dos medicamentos. Torna-se essencial a complementaridade da informação oral com informação escrita, para que no momento da administração não surjam dúvidas relativamente à posologia.

Aquando dos meus primeiros atendimentos, sempre sob supervisão, tive oportunidade de me familiarizar com o funcionamento do Sifarma 2000. Com o decorrer do meu período de estágio comecei a realizar atendimentos de forma mais autónoma, evoluindo no aconselhamento prestado. Esta fase foi a mais desafiante e também a mais apreciada, uma vez que me permitiu desenvolver autonomia, espírito crítico e utilização de uma vasta gama de conhecimento científico. Para além disso, assumo que apreciei bastante o contacto com o público, contacto este que me permitiu ao longo do estágio um atendimento progressivamente mais dinâmico e eficaz, que considero que poderá ter impacto na saúde e bem-estar dos utentes.

7.2 Farmacovigilância

A farmacovigilância consiste na “atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos.”

(1)

O Serviço Nacional de Farmacovigilância (SNF) é o responsável pela monitorização da segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado (AIM) nacional, e quando necessário pode implementar medidas de segurança. Existem sete Unidades Regionais de Farmacovigilância, responsáveis por receber e avaliar as notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) ocorridas nas áreas geográficas que lhes competem. O INFARMED coordena o SNF, sendo responsável pela monitorização da segurança dos medicamentos com AIM, através da recolha e avaliação das notificações de RAM recebidas, identificação de riscos e implementação de medidas para a sua minimização e da comunicação destes aos profissionais de saúde e doentes. (14)

A FC assume um papel bastante importante neste processo, devido à sua proximidade aos utentes. O farmacêutico deve notificar as suspeitas de RAM graves, inesperadas e o aumento de frequência de uma dada reação adversa, através do preenchimento da Ficha de Notificação de RAM, disponível no site do INFARMED.

Ao longo do meu período de estágio não tive oportunidade de assistir a nenhuma situação passível de notificação. No entanto, na FP é realizado um acompanhamento do utente, pelo que durante o atendimento era prática habitual questionar o mesmo relativamente à sua medicação, possíveis RAM, aconselhamento necessário ou reencaminhamento para o médico.

7.3 Medicamentos fora de uso

As crescentes preocupações ambientais levaram à consciencialização do medicamento enquanto resíduo. Foi neste contexto que surgiu a VALORMED, uma sociedade sem fins lucrativos que se

responsabiliza pela recolha e tratamento seguro dos produtos farmacêuticos, tais como a forma farmacêutica em questão, acondicionamento, acessórios utilizados para facilitar a administração e folhetos informativos. (15)

A FP assume-se como aderente ao referido programa, na qual os farmacêuticos são responsáveis pela sensibilização e esclarecimento dos utentes relativamente às boas práticas de sustentabilidade ambiental.

Deste modo, encontra-se disponível na zona de armazenamento do piso 0 da FP um contentor apropriado para a recolha destes itens. Quando o contentor se encontra cheio, é fechado e procede-se ao registo do número de série através do Sifarma 2000. Por fim, o talão de recolha é rubricado por um farmacêutico e colado no contentor, para posterior recolha pela OCP.

No decorrer do período de estágio, pude constatar que a maioria dos utentes se encontram sensibilizados para esta recolha, porém em casos pontuais tive oportunidade de informar alguns utentes da existência deste programa. Tive ainda oportunidade de contribuir ativamente para este projeto, realizando as tarefas de recolha anteriormente descritas. Gostaria de acrescentar que considero esta ação de extrema importância, devido à necessidade emergente de assegurar uma destruição adequada dos produtos farmacêuticos, uma vez que urge uma consciencialização pública da importância de reduzir a nossa pegada ecológica e zelar pela sustentabilidade ambiental.

8 Interação com a indústria farmacêutica

8.1 Delegados de informação médica

Considero a articulação das farmácias com a indústria farmacêutica essencial para o correto funcionamento deste espaço, pelo que destaco a importância do papel desempenhado pelos delegados de informação médica.

No intervalo temporal referente ao meu estágio, tive oportunidade de assistir à visita destes intervenientes, que podem permitir a realização de encomendas diretas aos laboratórios, quando se justifica economicamente e logisticamente. Para além disso, os delegados de informação médica procuram junto dos farmacêuticos opiniões relativas à aceitação dos produtos pelos utentes da FP.

Gostaria de salientar que considero a interação com a indústria farmacêutica bastante benéfica, uma vez que a existência de parceiros de negócio constitui um importante fator para o sucesso.

8.2 Formação científica

Durante o período de estágio na FP foi-me concedida a oportunidade de participar numa sessão informativa online do grupo *Bayer*, relativa a dois fármacos, nomeadamente *Aspirina Complex* e *Rennie*.

Esta sessão incluiu contextualização farmacológica, mecanismo de ação, segurança, posologia, reações adversas, interações medicamentosas e aconselhamento farmacêutico.

Considero a existência destas formações extremamente benéficas, pois permitem uma consolidação de conceitos. Tomo a liberdade de acrescentar que esses conhecimentos se revelam bastante úteis aquando do atendimento dos utentes, possibilitando um aconselhamento consciente e fundamentado em evidências científicas robustas. Saliento, assim, a importância dos farmacêuticos se manterem constantemente atualizados para exercer a atividade farmacêutica eficientemente.

9 Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos consiste no “ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos.” (1)

Relativamente à sua dispensa, os medicamentos podem ser classificados em MSRM e MNSRM.

Gostaria de ressaltar que durante o meu período de estágio pude consciencializar-me da importância do papel do farmacêutico aquando desta dispensa. O farmacêutico é assim responsável por uma análise crítica da medicação de cada utente, com vista a identificar e resolver problemas relacionados com medicamentos.

9.1 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

De acordo com o ponto 1 do artigo 114º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, estão sujeitos a receita médica os medicamentos: que possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar e que se destinem a ser administrados por via parentérica.

Os MSRM podem ainda ser classificados em medicamentos de receita médica renovável, medicamentos de receita médica especial ou medicamentos de receita médica restrita.

São passíveis de receita médica renovável os MSRM que se destinem a determinadas doenças ou a tratamentos crónicos e possam, respeitando a segurança da sua utilização, ser adquiridos mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica (3 vias com prazo de 6 meses).

Estão sujeitos a receita médica especial os seguintes medicamentos: que contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico; possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais e contenham uma substância que se considere, por precaução, dever ser incluída nestas situações. As prescrições de MEP não podem conter outros medicamentos. (8)

Aquando da dispensa destes medicamentos, o Sifarma 2000 exige o preenchimento de dados obrigatórios referentes ao utente. Nos casos em que o adquirente não é o utente, é também necessário o preenchimento dos dados de identificação do adquirente. Posteriormente, é emitido um documento correspondente ao MEP dispensado, que deve ser anexado à cópia da prescrição (no caso das receitas manuais ou eletrónicas desmaterializadas). Deste modo, a receita original é enviada ao organismo de comparticipação e a cópia é enviada para o INFARMED.

Mensalmente, o registo de saídas é enviado ao INFARMED informaticamente, e este registo é arquivado na farmácia, durante um período de três anos. O envio deste registo de saídas aplica-se às substâncias presentes na Tabela I, II-B e II-C, constantes no Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro. (9)

Estão sujeitos a receita médica restrita os seguintes medicamentos: que se destinam a uso exclusivo hospitalar; patologias cujo diagnóstico seja efetuado apenas em meio hospitalar ou estabelecimentos diferenciados com meios de diagnóstico adequados e que se destinam a utentes em tratamento ambulatorio, mas a sua utilização ser suscetível de causar efeitos adversos muito graves. (8)

9.1.1 Receituário

No decorrer do período no qual realizei o estágio em análise pude constatar que o receituário inerente ao SNS compreende diferentes modelos de receituário.

Deste modo, é possível destacar três tipos de receitas, tais como:

- Receitas manuais – A sua frequência tem vindo a diminuir. Nestas receitas os medicamentos são introduzidos manualmente, pelo que destaco a importância de uma correta interpretação da mesma. Deste modo, o farmacêutico deverá verificar o modelo de acordo com a legislação, prazo de validade, vinheta e assinatura do prescriptor, local de prescrição (se aplicável), medicação prescrita e plano de comparticipação.

- Receitas eletrônicas materializadas – Modelo de prescrição frequente e têm como vantagem o facto de exibirem o plano de comparticipação associado e a medicação prescrita informaticamente, minimizando os erros associados à dispensa. Podem ser processadas pela via manual (falência do sistema informático) ou pela via informática (requer a leitura ótica dos códigos impressos na receita).
- Receitas eletrônicas desmaterializadas – Modelo de prescrição frequente, cujas receitas podem-se apresentar em formato de papel (guia de tratamento) ou em formato telefónico (mensagem).

No decorrer do meu período de estágio tive oportunidade de contactar com os modelos de prescrição supramencionados, possibilitando-me uma visão global do receituário.

Gostaria ainda de evidenciar as claras vantagens da utilização do sistema informático como via de minimizar erros associados à dispensa de medicamentos, e ainda possibilitar uma ajuda no combate à fraude.

9.1.2 Regimes de comparticipação

A aplicação de um plano de comparticipação de medicamentos permite que uma percentagem do PVP seja paga pelo SNS ou por outros sistemas/ subsistemas de saúde. Assim, a diferença entre o PVP dos medicamentos e a comparticipação aplicada fica ao encargo do utente. No fim de cada mês, a farmácia é reembolsada com o valor da comparticipação.

O regime de preços dos MSRM e dos MNSRM comparticipados é legislado pelo Decreto-Lei nº 103/2013, de 26 de julho, aplicável também à Região Autónoma da Madeira. (16)

A maioria dos utentes é beneficiária do SNS, porém existem outros sistemas frequentes que complementam o SNS.

Seguem-se os regimes de comparticipação mais comumente utilizados pelos prescritores integrantes do SNS, com aplicação diária no atendimento ao balcão:

- Planos mais habituais nas receitas processadas por via manual – plano 01 (regime geral de comparticipação pelo SNS), plano 45 (regime geral de comparticipação do SNS, perante a existência de Portaria e/ou Despacho associado), plano 48 (regime especial de comparticipação do SNS, associado a utentes reformados/ pensionistas) e plano 49 (conversão do plano 48, perante a existência de Despacho e/ou Portaria associada);
- Planos existentes em receitas eletrônicas materializadas, processadas pela via informática – plano 98 (com erros de validação) e plano 99 (sem erros de validação);

- Planos existentes em receitas eletrónicas desmaterializadas – plano 96 (com erros de validação) e plano 97 (sem erros de validação).

Devido ao passado perfil industrial da cidade da Covilhã, na FP a maioria dos utentes são beneficiados pelo SNS e pelo organismo LA – Pensionistas Industriais de Lanifícios. Existem ainda outros regimes de complementaridade, nomeadamente Serviços de Assistência Médico Social (SAMS), Multicare, entre outros.

Nas receitas eletrónicas, quando o regime de comparticipação se encontra prescrito, este é automaticamente aplicado. Na comparticipação em regime de subsistemas ou sistema próprio que não se encontram automatizados no Sifarma 2000, este deve ser introduzido. Nestes casos de complementaridade, deve ser tirada uma fotocópia da receita e do cartão que comprova que o utente usufrui do regime. No verso da receita fotocopiada deve imprimir-se o registo da medicação cedida e deve ser solicitada a assinatura do utente. Posteriormente, a receita original é enviada ao organismo principal e a fotocópia ao organismo de complementaridade. No caso de receitas desmaterializadas, o Sifarma emite um talão comprovativo do plano de comparticipação, sendo rubricado pelo utente e enviado ao respetivo organismo de complementaridade.

Ao longo do meu período de estágio, tive a oportunidade de contactar com diversos regimes de comparticipação. De facto, em situações de atendimento ao balcão uma das minhas maiores dificuldades foi a aplicação do plano adequado em situações concretas, devido à diversidade de planos e formas de apresentação física da prescrição. Gostaria de ressaltar a importância da prática em situações de atendimento ao público, aliada ao apoio incansável de toda a equipa da FP para ultrapassar tal adversidade.

9.1.3 Interpretação, validação e conferência da receita médica

A interpretação crítica da prescrição é essencial para evitar erros de dispensa de medicamentos, pelo que se deve garantir a legibilidade das receitas médicas.

Para uma receita ser validada deve incluir os seguintes elementos: nome e número de utente; número de beneficiário (se aplicável); entidade financeira responsável; regime especial de comparticipação e respetivo despacho (se aplicável); medicamento(s) prescrito(s); vinheta identificativa do local de prescrição; vinheta identificativa do médico prescriptor; data da prescrição e assinatura do médico prescriptor.

Para finalizar o atendimento, e no caso de se tratar de uma receita em papel, a receita é assinada pelo utente e conferida, assinada, carimbada e datada por quem a dispensou.

As receitas dispensadas são conferidas novamente pelo farmacêutico, que verifica todos os elementos anteriormente mencionados, assegurando deste modo o compromisso de excelência que a equipa da FP assumiu.

9.2 Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Quando o farmacêutico verifica que se reúnem as condições necessárias para a instauração de um tratamento, mediante pedido do utente ou por indicação farmacêutica, este recorre à seleção de MNSRM. Estes medicamentos não preenchem as condições previstas para serem considerados MSRM.

Nestes casos, o farmacêutico é responsável pela seleção do princípio ativo, dose, frequência de administração, duração do tratamento e forma farmacêutica, devendo proporcionar ao utente as informações necessárias. O farmacêutico deverá ainda ter em conta a situação fisiológica do doente, alergias medicamentosas, problemas de saúde e medicamentos que o utente esteja a tomar. (1)

Os MNSRM não são comparticipáveis, à exceção dos casos previstos na legislação que define o regime de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos. (8)

9.3 Cedência de urgência

A cedência de urgência consiste na avaliação e dispensa da medicação que um utente necessita em condições de emergência. Estas dispensas exigem o conhecimento do perfil farmacoterapêutico do doente e devem ser documentadas. (1)

Nestes casos recorre-se a uma opção do Sifarma 2000, que se designa “venda suspensa”. Assim, o medicamento pode ser cedido ao utente, desde que seja assumido o compromisso de trazer posteriormente a receita para regularização da dispensa.

No decorrer do meu período de estágio tive oportunidade de realizar vendas suspensas, nomeadamente de medicação para controlo da hipertensão arterial e diabetes.

10 Automedicação

A automedicação consiste na utilização responsável de MNSRM, quando estes se destinam ao alívio e tratamento de condições passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. Esta prática de automedicação deve estar limitada a situações clínicas bem definidas. No Despacho nº 17690/2007, de 23 de julho, estão definidas as situações passíveis de automedicação. (17)

Nestes casos, cabe ao farmacêutico aconselhar a utilização ou não do medicamento solicitado pelo doente, promovendo o uso racional do medicamento. Para tal, o farmacêutico deve assegurar-se de que possui conhecimentos técnico-científicos para avaliar corretamente o problema de saúde de cada utente.

O farmacêutico deve possuir informação acerca do problema de saúde, sintomas, intensidade, duração, problemas concomitantes e se já recorreu a algum medicamento. No caso de

sintomatologia associada a uma patologia grave, o utente deverá ser aconselhado a recorrer a uma consulta médica. No caso de patologias menores, o farmacêutico pode seleccionar um MNSRM e/ou sugerir um tratamento não farmacológico, tendo especial atenção aos grupos mais vulneráveis, nomeadamente crianças, grávidas e idosos. Deverá ser dada informação adequada ao utente, garantindo uma tomada de decisão consciente e que se traduza na sua promoção da saúde. (1)

Sempre que necessário, o farmacêutico pode recorrer fluxogramas de indicação farmacêutica relativos aos diversos problemas de saúde passíveis de automedicação, possibilitando a definição e uniformização da intervenção farmacêutica. Aprecia-me referir que tive oportunidade de ler e analisar os protocolos que o grupo Holon disponibiliza, ficando deste modo a conhecer os MNSRM mais utilizados e as medidas não farmacológicas que devem ser aconselhadas em cada situação.

Uma vez que o meu período de estágio decorreu no outono/inverno, a maioria das situações passíveis de automedicação com as quais tive oportunidade de contactar consistiram em sintomas gripais e constipações, tosse, dores de garganta e dores musculares. Devido ao contexto pandémico que vivemos, realço a importância de despistar possíveis casos de COVID-19 e fazer um correto aconselhamento que promovam a contenção desta doença. Gostaria de acrescentar que no decorrer do meu período de estágio contactei ainda com situações passíveis de automedicação como obstipação, pirose, herpes labial, frieiras, contração de emergência, higiene vaginal e dificuldade temporária em adormecer.

Uma grande parte dos atendimentos que realizei incidiram no aconselhamento de produtos de saúde relativos a estas condições, recorrendo para tal ao auxílio de toda a equipa da FP.

Note-se o caso de um utente de 36 anos, que recorreu à FP para solicitar algo para tosse seca e que piora à noite. A tosse deve ser avaliada quanto à sua duração e existência de expectoração, aspetos determinantes da escolha farmacológica e da decisão entre a indicação farmacêutica ou encaminhamento para consulta médica. Nestas situações, destaco a importância de questionar o utente se tem febre ou outros sintomas, qual a intensidade e duração dos sintomas, se é fumador, em que circunstâncias a tosse agrava ou alivia, se tem alguma doença respiratória, medicação que esteja a tomar, patologias concomitantes, se relaciona o início da tosse com a toma de algum medicamento e se viajou recentemente. Neste caso, uma vez que a tosse era aguda e que não havia a presença de outros sintomas, não foi necessário referenciar à consulta médica. Assim sendo, dispensei um antitússico, uma vez que o doente não era asmático. Gostaria de destacar que estes devem ser utilizados com precaução, uma vez que podem provocar obstipação e depressão respiratória. Informe o utente da importância de implementar medidas não farmacológicas, como levantar a cabeceira da cama, beber frequentemente líquidos, evitar o álcool, a cafeína e o tabaco, humidificar o ambiente, fazer inalações de água salgada, comer rebuçados (reduzem a irritação da garganta e podem diminuir a tosse), evitar esforçar a voz e descansar.

Gostaria também de mencionar o caso de uma utente de 62 anos, que se deslocou à farmácia solicitando ajuda para a azia e enfartamento, devido aos “excessos cometidos no Natal”. A avaliação da sintomatologia e sua duração, bem como a identificação de uma possível causa, são fundamentais para uma correta avaliação da situação. A intervenção farmacêutica deverá recair apenas sobre os episódios agudos ligeiros, sendo os casos mais complexos e prolongados diretamente encaminhados para consulta médica. Assim, averigui os seguintes aspetos, para avaliação da situação: sintomas e quando tiveram início; circunstâncias em que se agravam ou aliviam; se se trata de uma situação recorrente; se associa o início dos sintomas a algum excesso alimentar ou a alguma alteração dos hábitos alimentares; se ingere habitualmente café, álcool ou comidas condimentadas; se fuma e qual a medicação habitual. Uma vez que neste caso não havia critérios para referência à consulta médica, recomendei a toma de um anti-ácido (Gaviscon). Referi ainda medidas não farmacológicas, tais como: evitar alimentos ácidos, bebidas carbonadas, anti-inflamatórios não esteroides, álcool, tabaco, cafeína, mentol, chocolate, alimentos gordos ou fritos; evitar grandes refeições antes de dormir; evitar reclinar ou deitar nas 2 a 3 horas após uma refeição; elevar a cabeceira da cama; evitar roupa apertada ao redor do abdómen e praticar exercício físico regular. Por último, frisei que caso não se verifique melhoria dos sintomas em 2 semanas, a utente deve recorrer a consulta médica.

Gostaria de referir que o aconselhamento farmacêutico se revelou uma das atividades mais apreciadas ao longo do período de estágio, uma vez que esta relação de proximidade entre utente e farmacêutico possibilita ao farmacêutico promover o uso racional do medicamento. Para além disso, pude experienciar que de facto os utentes depositam confiança no seu farmacêutico, contribuindo para a valorização deste enquanto promotor da saúde e bem-estar.

11 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

11.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

De acordo com o Decreto-Lei nº 113/2010, de 21 de outubro, um produto cosmético consiste em “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”. O referido Decreto enumera ainda as substâncias que um produto cosmético não pode conter. (18)

O INFARMED é a entidade responsável por regular o mercado de produtos cosméticos, assegurando o acesso a produtos cosméticos de qualidade e seguros.

A FP dispõe de uma vasta gama de produtos cosméticos, expostos em lineares e organizados por marcas, facilitando assim a identificação do produto pelo utente. Para além disso, os produtos estão dispostos por gamas segundo a sua finalidade, nomeadamente pele normal, pele oleosa, pele com tendência acneica, pele seca, pele atópica, pele rosácea e pele hiperpigmentada.

Ao longo do meu período de estágio tive oportunidade de contactar com os produtos pertencentes a esta secção, nomeadamente aquando da receção, etiquetagem e armazenamento dos mesmos. Note-se que ainda me foi possibilitado assistir a uma consulta de dermofarmácia, o que contribuiu para aumentar o meu leque de conhecimentos e ter uma visão abrangente das diversas gamas e marcas.

Tendo em linha de conta que o meu período de estágio coincidiu com o outono/ inverno, os produtos mais procurados consistiam em gamas de hidratação para pele seca, devido ao clima mais frio. Para além disso, e dado que o uso generalizado de máscaras devido à COVID-19 durante longos períodos pode favorecer o aparecimento de acne, também eram solicitados frequentemente produtos para pele com tendência acneica.

Considero que a dermocosmética constitui uma importante área de intervenção do farmacêutico, na qual torna-se essencial que o farmacêutico faça a correta distinção entre uma questão estética e um problema que implique referenciação médica. Gostaria de mencionar que a dermofarmácia consistiu numa das minhas áreas de eleição em farmácia comunitária, onde o seu crescimento em termos de qualidade de vida do utente pode ser rápida e prontamente constatado.

11.2 Produtos dietéticos para alimentação especial e infantil

A alimentação especial corresponde às necessidades nutricionais especiais de pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados, pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde.

O regime geral aplicável aos géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial está estabelecido no Decreto-Lei nº 74/2010, de 21 de junho. (19)

Na FP podemos encontrar uma grande diversidade destes produtos, ajustados às necessidades dos vários grupos de indivíduos, nomeadamente quando existe necessidade de uma maior ingestão de calorias, proteínas, fibras e também para patologias específicas.

Em relação aos produtos dietéticos infantis, quando as mães não têm a possibilidade de amamentar os seus filhos, as fórmulas para lactentes satisfazem na íntegra as necessidades nutritivas dos bebés durante os primeiros meses de vida. Estes produtos são regulados pelo Decreto-Lei nº 217/2008, de 11 de novembro. (20)

Quando me eram solicitados estes produtos, era importante conhecer a idade da criança e indicar os cuidados a ter na preparação e administração dos mesmos.

11.3 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Consideram-se terapêuticas não convencionais aquelas que partem de uma base filosófica diferente da medicina convencional e aplicam processos específicos de diagnóstico e terapêuticas, tais como acupuntura, homeopatia, osteopatia, naturopatia, fitoterapia e quiropráxia. Estas terapêuticas alternativas encontram-se legisladas pelo Decreto-Lei nº 45/2003, de 22 de agosto. (21)

Os medicamentos tradicionais à base de plantas são aqueles que possuem exclusivamente como substâncias ativas substâncias derivadas de plantas e, dada a sua composição e finalidade, sejam concebidos para fins de diagnóstico, prescrição ou monitorização do tratamento. (8)

No decorrer do meu período de estágio, os medicamentos à base de plantas mais solicitados destinavam-se ao tratamento de estados de ansiedade, insónia e obstipação.

Os suplementos alimentares destinam-se a complementar o regime alimentar normal e constituem fontes concentradas de determinadas substâncias, nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas ou outras formas semelhantes, que se destinem a ser tomados em quantidade reduzida. (22)

Durante o estágio, os suplementos alimentares mais solicitados destinavam-se principalmente à melhoria do desempenho intelectual e problemas osteoarticulares. Aquando da dispensa, o farmacêutico deve alertar o utente que, normalmente, os efeitos destes produtos não são sentidos de forma imediata e ressaltar a importância da manutenção da terapêutica. Para além disso, deve mencionar também a importância de praticar uma alimentação equilibrada.

Gostaria de salientar que nos produtos em epígrafe o aconselhamento é extremamente importante. Durante o atendimento o farmacêutico deve averiguar a presença de patologias e medicação habitual do utente, de modo a evitar possíveis interações.

11.4 Medicamentos de uso veterinário

De acordo com o Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de julho, um medicamento de uso veterinário (MUV) consiste em “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”. (23)

Os medicamentos destinados a uma utilização veterinária são regulados pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária.

Atualmente, a tendência crescente da existência de animais domésticos no seio do ambiente familiar exige uma atuação proativa das farmácias a este nível.

Os MUV encontram-se armazenados em gaveta própria. Apesar de alguns destes medicamentos requererem receita médico-veterinária para a sua dispensa, estes não são comparticipados.

Durante o período de estágio foram poucas as ocasiões em que contactei com a dispensa de MUV, sendo que os MUV mais solicitados foram antiparasitários externos e contraceptivos. Aquando destas dispensas, é essencial questionar o utente sobre o peso do animal e explicar o modo de administração do produto.

11.5 Dispositivos médicos

Segundo o Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de junho, um dispositivo médico (DM) define-se como instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo 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. (24)

Os DMs subdividem-se em 3 categorias, tais como DMs, dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* e dispositivos médicos implantáveis ativos. (25)

Os dispositivos são integrados em classes, tendo em conta o tempo de contacto com o organismo, nível de invasividade, anatomia afetada pela utilização e potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico: classe I (baixo risco); classe IIa (médio risco); classe IIb (médio risco) e classe III (alto risco).

Durante o estágio tive oportunidade de dispensar diversos DMs, nomeadamente recipientes de colheita de amostras biológicas, fraldas, algodão hidrófilo, seringas sem agulhas, compressas de gaze hidrófila esterilizadas, termómetros, lancetas, material de penso, material de primeiros socorros, testes de gravidez, entre outros.

12 Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Pedroso

O farmacêutico assume um papel cada vez mais ativo na promoção da saúde da população, pelo que as farmácias Holon oferecem um vasto conjunto de serviços aos seus utentes, realizados por prestadores com a devida formação.

Na FP os serviços têm um custo associado, recorrendo para isso ao separador “Serviços” do Sifarma, com a exceção da medição da pressão arterial, que é gratuita.

No decorrer do meu período de estágio foi-me solicitado o agendamento de diversas sessões e respetiva confirmação, junto dos utentes.

Nesta secção serão descritos cada um destes serviços, cujo objetivo se prende com um controlo mais rigoroso do estado de saúde do utente, garantindo uma melhoria na sua qualidade de vida.

12.1 Consulta farmacêutica

Este serviço é realizado por um farmacêutico, e inclui avaliação geral do estado de saúde do utente, determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos e revisão de todos os medicamentos que o utente está a tomar.

Este serviço destina-se a todas as pessoas com problemas de saúde, maioritariamente utentes com mais de 65 anos, polimedicados e que têm dificuldade na gestão da sua terapia farmacológica.

Como resultado desta avaliação podem ser identificadas duplicações de medicamentos, interações, efeitos adversos ou ineficácia do tratamento. Nestes casos, o farmacêutico irá aconselhar o utente de forma personalizada sobre como resolver estes problemas e, se necessário, referenciá-lo para consulta médica, garantindo assim o uso responsável e seguro dos medicamentos. Cada utente possui uma folha de registo própria, onde se regista a sua informação, a sua medicação e os valores dos parâmetros biológicos.

Nos casos em que o utente tem uma doença crónica e inicia a toma de um medicamento, a FP disponibiliza o Serviço de Primeira Dispensa. Assim, o farmacêutico irá acompanhar o utente de forma individualizada através de um contacto presencial ou por telefone, alguns dias depois de começar o novo medicamento.

No decorrer do meu período de estágio, não tive oportunidade de assistir a nenhuma consulta farmacêutica, porém aquando dos atendimentos realizados ocorreram inúmeras situações em que o processo em epígrafe nesta secção é realizado, uma vez que a maioria dos utentes da FP são idosos e polimedicados.

12.2 Preparação Individualizada da Medicação

Este serviço é prestado por um farmacêutico que se disponibiliza a preparar a medicação dos utentes interessados, para 1 semana, 1 mês, 3 meses, 6 meses ou 1 ano.

A preparação individualizada da medicação (PIM) consiste na distribuição dos medicamentos numa “Pillbox”, assumindo uma disposição devidamente compartimentada de acordo com os diferentes momentos das tomas e os dias da semana, segundo uma apresentação lógica e intuitiva, respeitando as características físico-químicas, condições de conservação e indicações médicas. Esta tem validade máxima de 1 mês e destina-se principalmente a utentes idosos,

polimedicados e com patologias que limitem a sua autonomia, promovendo assim o aumento da *compliance* e evicção de erros de medicação.

Antes de iniciar este serviço é realizada uma consulta farmacêutica, na qual o farmacêutico tem acesso às prescrições de todos os médicos que acompanham o utente, possibilitando assim uma reconciliação terapêutica. Em caso de necessidade, o farmacêutico entra em contacto com o médico responsável. Os medicamentos prescritos ficam guardados na farmácia, em sacos devidamente identificados.

No caso de existirem medicamentos cujas formas farmacêuticas não sejam passíveis de colocação nos compartimentos da “Pillbox”, estas são assinaladas como “Fora PIM”. Após a preparação da “Pillbox”, esta é verificada por duas pessoas distintas. Por último, a folha Excel inicialmente preenchida é impressa duas vezes, uma é colada no interior da respetiva “Pillbox” e a outra é assinada e datada no momento do levantamento da mesma, ficando arquivada na farmácia.

12.3 Administração de vacinas não incluídas no PNV e medicamentos injetáveis

Na FP, a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) e medicamentos injetáveis é assegurada por um farmacêutico que possui o curso de Vacinas e Administração de Medicamentos Injetáveis da Ordem dos Farmacêuticos, num gabinete de atendimento personalizado.

Durante o estágio, tive oportunidade de observar a administração de diversas injeções intramusculares de vitaminas do complexo B (Neurobion). Para além disso, e uma vez que o meu período de estágio decorreu no outono/inverno, foi-me possível agendar e assistir a diversas administrações de vacinas da gripe. No âmbito das vacinas não pertencentes ao PNV, esta vacina é a que é administrada com mais frequência.

Em qualquer administração é preenchido um formulário relativo ao histórico de saúde do utente, informações do medicamento e sua administração. No caso das vacinas da gripe, aquando do seu registo no Sifarma, o programa pergunta automaticamente se a vacina será administrada na farmácia. Se for o caso, seleciona-se o “sim” e posteriormente regista-se o lote, prazo de validade e dados do utente (caso não tenha ficha aberta).

12.4 Check saúde

A FP coloca à disposição dos seus utentes um conjunto de testes bioquímicos e medição de determinados parâmetros físicos. Estas medições são realizadas num gabinete com ambiente tranquilo, que assegura a privacidade do utente.

Os testes disponibilizados na FP são pressão arterial (pressão sistólica, pressão diastólica e frequência cardíaca), glicémia, hemoglobina, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, ácido úrico, antigénio específico da próstata e hemoglobina glicosilada.

Ao longo do meu período de estágio tive oportunidade de realizar inúmeras medições, nomeadamente da pressão arterial, glicémia, colesterol total e auxiliar os utentes na determinação dos parâmetros antropométricos (peso, altura e índice de massa corporal).

Inicialmente, observei a medição dos parâmetros bioquímicos pelos farmacêuticos integrantes da equipa da FP, durante o qual foi-me explicado a importância da calibração dos aparelhos de medição, o seu correto manuseamento, procedimento, valores de referência correspondentes às medições efetuadas e importância do descarte correto dos materiais utilizados.

A medição da pressão arterial é um dos serviços mais solicitados, maioritariamente por utentes hipertensos que pretendem monitorizar os seus valores, ou pontualmente por utentes que apresentem sensação de mau estar ou tonturas. Antes de iniciar a medição é essencial questionar o utente se praticou exercício físico, fumou, ingeriu café, bebidas energéticas ou bebidas alcoólicas nos últimos 30 minutos. Para além disso, é de extrema importância o utente repousar durante 5 minutos antes da medição.

Após a medição, caso se justifique, o farmacêutico deve promover medidas não farmacológicas, tais como a prática regular de exercício físico e hábitos alimentares saudáveis. Se se tratar de um utente hipertenso diagnosticado, o farmacêutico pode rever a medicação e a adesão à terapêutica.

Aquando da determinação da glicémia e colesterol total, deve-se avaliar o estilo de vida do utente, medicação e patologias concomitantes. Estas medições devem ser realizadas em jejum, altura em que a determinação destes valores é mais fiável. Por último, deve-se interpretar os valores obtidos e prestar o respetivo aconselhamento.

A FP oferece aos seus utentes um cartão de registo, para uma monitorização contínua dos valores referentes às medições efetuadas ou para apresentar estes dados ao médico.

Considero que este serviço se reveste da mais elevada relevância, uma vez que estes testes se assumem como indicadores essenciais do estado de saúde do utente, possibilitando ao farmacêutico uma promoção ativa de estilos de vida saudáveis.

12.5 Consulta de nutrição

O serviço de nutrição é prestado por uma nutricionista, que avalia as necessidades do utente e cria um plano alimentar, de acordo com os objetivos a alcançar. Os utentes são acompanhados quinzenalmente ou mensalmente, consoante o plano definido. Este serviço é destinado a todos os utentes que procurem perder peso e/ou adotar um estilo de vida mais saudável.

O serviço de nutrição disponibiliza um aconselhamento personalizado, que possibilita ao utente: conhecer a sua composição corporal e definir os objetivos a alcançar; construir um plano alimentar individualizado; aprender a preparar refeições saudáveis; aprender a realizar compras saudáveis e adequadas às necessidades e esclarecer questões sobre alimentação. O acompanhamento ao longo do tempo envolve ajustes ao plano, dicas de ajuda ao cumprimento do mesmo e apoio motivacional.

Ao longo do meu período de estágio, tive oportunidade de divulgar este serviço junto de alguns utentes que tinham dificuldade em manter uma alimentação saudável e/ou que possuíam parâmetros bioquímicos alterados.

12.6 Consulta de dermofarmácia

Este serviço é prestado mensalmente por uma farmacêutica especializada na área da dermofarmácia, que faz uma avaliação e monitorização pormenorizada da pele e couro cabeludo, através da realização de testes personalizados e um aconselhamento especializado. Estas consultas destinam-se a utentes de todas as faixas etárias.

O serviço de dermofarmácia possibilita ao utente: identificação do tipo e estado da pele; avaliação das características da pele (hidratação, oleosidade, poros, relevo cutâneo, sensibilidade cutânea); aconselhamento personalizado dos cuidados diários a ter e dos produtos mais indicados; acompanhamento ao longo do tempo e esclarecimento de questões.

Durante o período que estive na FP tive a oportunidade de assistir a uma consulta de dermofarmácia, pelo que observei o processo anteriormente descrito.

12.7 Consulta de podologia

Este serviço é prestado quinzenalmente por um podologista, especialista no diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças que afetam os pés. É indicado para todos os utentes que sintam algum desconforto ou tenham algum problema relacionado com os pés.

O serviço de podologia destina-se à prevenção, diagnóstico e tratamento de problemas do pé, tais como verrugas, micoses, calosidades, úlceras, unhas encravadas ou espessas, pele seca e descamativa, joanetes, alterações da pegada plantar, deformidades dos dedos, lesões e traumatismos. Este serviço possibilita a encomenda de palmilhas personalizadas, específicas para cada situação e para cada utente.

Nesta consulta, os pés do utente são analisados a nível cutâneo e anatómico sendo posteriormente feito o tratamento e aconselhamento adequado e, se necessário, referência médica.

12.8 Consulta de pé diabético

O pé diabético é uma das complicações mais graves da diabetes, podendo resultar em amputações parciais ou totais. Com o serviço do pé diabético é possível adotar as medidas preventivas necessárias.

O serviço é prestado mensalmente por um enfermeiro, que realiza uma avaliação completa aos pés, verificando a estrutura física e cutânea do pé, a sua sensibilidade, a presença de feridas ou qualquer outra situação que deva ter uma atenção especial. Destina-se, exclusivamente, a utentes a quem já foi diagnosticada diabetes.

O serviço permite ao utente: identificar o grau de risco, através da realização de diversos testes; identificar e tratar complicações; aprender a cuidar dos pés; realizar o corte de unhas saudável; hidratar a pele; controlar os valores de glicémia; compreender e gerir a diabetes; encaminhar para o Centro de Saúde ou Hospital sempre que se justifique e determinar o índice de pressão tornozelo/braço, utilizando um DOPPLER.

12.9 Troca de seringas

O Programa de Troca de Seringas (PTS), com início em 1993, tem como objetivo prevenir infeções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e pelos Vírus das Hepatites B e C, por via sexual, endovenosa e parentérica, nas pessoas que utilizam drogas injetáveis. O PTS contribuiu para reduzir a prevalência do VIH, para o bem-estar social e ambiental e para a desestigmatização da toxicod dependência.

O PTS “Diz Não a uma Seringa em Segunda Mão” evita a troca de seringas entre utilizadores e permite a diminuição do tempo de retenção de seringas contaminadas pelos mesmos.

No âmbito deste programa, a FP tem disponíveis *kits* de trocas de seringas, sendo possível aos utentes o seu levantamento gratuitamente. O *kit* de seringas é constituído por 2 seringas e agulhas, 2 filtros, 2 toalhetes desinfetantes, 2 recipientes (caricas), 2 carteiras de ácido cítrico, 2 ampolas de água bidestilada e 1 preservativo. O utente deve trazer as seringas usadas, que são colocados num contentor de recolha apropriado. No separador “Serviços” do Sifarma é selecionado o *kit* troca de seringas a custo zero. (26) (27)

13 Cartão de fidelização da farmácia e revista

A FP disponibiliza aos seus utentes um cartão de fidelização gratuito, associado à ficha do utente. Assim, é possível acumular um valor monetário em qualquer compra, excetuando as vendas suspensas, a crédito ou quando o valor final da compra é zero. Este cartão pode ser utilizado na rede de farmácias Holon, que inclui a FP, a Farmácia São João, a Farmácia Holon

Covilhã, a Farmácia Diamantino, a Farmácia Holon Montijo e a Farmácia Holon Costa da Caparica.

A farmácia encontra-se equipada com o *FarmacoSmart*, *software* que permite a leitura do código de barras do cartão ou a procura da ficha através do nome do utente. Quando se pretende criar um cartão, são solicitados ao utente os seus dados pessoais para registo no *software*, ou caso o utente possua ficha no Sifarma é possível importar os dados. Posteriormente, imprime-se um documento com o regime de proteção de dados, que será assinado pelo utente e arquivado na farmácia. O cartão, depois de personalizado, será entregue ao utente. Durante o atendimento, é processado no Sifarma a opção “desconto cartão” ou aplicado diretamente no *software FarmacoSmart*, possibilitando assim o desconto dos valores acumulados em qualquer produto sujeito a IVA de 23%.

Durante o período em estágio foi-me explicado pelos membros integrantes da equipa técnica todos os aspetos inerentes ao cartão, conhecimentos esses que foram aplicados inúmeras vezes durante os atendimentos que realizei. Considero a utilização do cartão bastante vantajosa para os utentes, permitindo assim a sua fidelização.

A revista H, gratuita e escrita por especialistas, pretende promover a saúde, bem-estar e qualidade de vida. Esta exibe uma publicação mensal e promove a partilha de artigos de natureza científica e acessíveis à população, recorrendo ao testemunho de figuras públicas.

14 Preparação de medicamentos

14.1 Preparação de manipulados

De acordo com a Portaria nº 594/2004, de 2 de junho, um medicamento manipulado consiste em “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. (28)

As farmácias devem possuir instalações adequadas, material necessário e documentação de suporte para registo das preparações efetuadas, de acordo com a legislação em vigor. Esta preparação deve basear-se na prescrição, formulários galénicos, farmacopeias, ou outra fonte bibliográfica adequada. Para além disso, de modo a garantir a qualidade final do medicamento manipulado, devem proceder-se a todas as verificações necessárias. (1)

A preparação de medicamentos manipulados tem vindo a decrescer ao longo das últimas décadas. No entanto, apesar da indústria farmacêutica conseguir dar resposta à maioria das necessidades de tratamento, por vezes existe a necessidade de personalização da terapêutica de acordo com o perfil fisiopatológico dos utentes, a qual é possível assegurar recorrendo a preparados oficiais e magistrais.

Tomo a liberdade de mencionar que tive oportunidade de participar ativamente na preparação de uma suspensão de nitrofurantoína a 5 mg/mL. Esta destinava-se a uso pediátrico, uma vez que uma grande percentagem das preparações comerciais não apresenta uma dosagem adequada a este tipo de utilização.

Antes de iniciar a preparação do manipulado analisei uma cópia da receita, a fim de recolher as informações necessárias para a sua preparação. Posteriormente, procedi ao registo das informações relativas às matérias-primas e recolhi os materiais e matérias-primas, a fim de dar início à preparação do manipulado. Finalizada esta preparação, preenchi a ficha de preparação do manipulado (Anexo XII), que contém as seguintes informações: denominação do medicamento, nome e morada do utente, nome do prescriptor, lote atribuído ao medicamento manipulado, composição do medicamento, descrição do modo de preparação, controlos efetuados, acondicionamento, nome de quem preparou e supervisionou a preparação e data.

Em adição, procedi também à elaboração do rótulo do medicamento (Anexo XIII) e ao cálculo do preço do medicamento manipulado (Anexo XIV), tendo por base as regras presentes na Portaria nº 769/2004, de 1 de julho. (29)

Gostaria de referir que considero a preparação de medicamentos manipulados uma das componentes mais aliciantes em farmácia comunitária, motivo pelo qual apreciei bastante a realização desta tarefa. Uma vez que esta atividade cabe exclusivamente ao farmacêutico, esta contribui para o seu enaltecimento enquanto especialista do medicamento.

14.2 Preparações extemporâneas

O carácter instável de algumas moléculas pode constituir um entrave à sua formulação, pelo que determinadas preparações necessitam de uma reconstituição prévia à sua dispensa. Assim, a FP depara-se, na sua realidade diária, com a preparação extemporânea de medicamentos, maioritariamente de uso pediátrico.

No decorrer do meu período de estágio, tive oportunidade de preparar e dispensar o medicamento Clamoxyl 250mg/5mL, pó para suspensão oral. Inicialmente, deve promover-se a libertação de eventuais partículas de pó adsorvidas às paredes do frasco, após o qual se deve adicionar aproximadamente 2/3 do volume total de água e agitar. Por fim, deve perfazer-se o volume de água purificada e agitar vigorosamente até se obter uma mistura homogénea.

Aquando da dispensa, o farmacêutico deve informar o utente, de forma clara, da posologia recomendada pelo médico, prazo de validade e condições de armazenamento. Por último, o farmacêutico deve alertar para a importância de realizar uma agitação forte, prévia a cada administração, garantindo uma disposição uniforme do princípio ativo.

15 Contabilidade e gestão

15.1 Fecho de caixa

Diariamente, para se proceder ao fecho de caixa, imprime-se o relatório com o valor total de vendas, através do Sifarma 2000. Em adição, deve fazer-se o fecho dos terminais multibanco e contar o valor em caixa. Para finalizar este processo, deve-se verificar se o valor em caixa e o valor do multibanco coincidem com o valor indicado no relatório.

15.2 Gestão de lotes por faturar e faturação

A faturação é extremamente importante para o desempenho lucrativo da farmácia. Ao contrário das receitas eletrónicas desmaterializadas, as receitas manuais e eletrónicas materializadas ficam na farmácia, para posterior conferência e organização. O receituário deve ser enviado às respetivas entidades, para que a farmácia possa receber o reembolso das participações aplicadas.

No início de cada mês, as receitas relativas ao mês anterior são separadas por lotes, cada um constituído por 30 receitas, de acordo com os diferentes organismos. Posteriormente, no separador “Faturação - gestão de lotes por faturar” no Sifarma 2000, emite-se para cada lote o Verbete de Identificação de Lote (VIL), conferem-se os valores do VIL, carimba-se e anexa-se às receitas do respetivo lote. Por fim, é emitida a fatura e a Relação Resumo de Lotes, que são assinados, datados e carimbados.

A faturação correspondente ao SNS deve ser enviada para o Centro de Conferência de Faturas (CCF), fazendo-se acompanhar do respetivo receituário e verbetes. Caso seja detetada alguma irregularidade, as receitas em causa são devolvidas à farmácia. Após retificação pela farmácia, as receitas podem ser novamente enviadas para o CCF, com a respetiva nota de crédito ou débito regularizadora.

O receituário que não faz parte do SNS deve ser enviado para a ANF, que o encaminhará para o organismo correspondente. Estes organismos irão proceder à devolução da respetiva participação à ANF, que posteriormente reembolsa a farmácia.

Uma vez que a secção em destaque é fulcral à componente lucrativa da farmácia, é essencial o comprometimento total do farmacêutico na execução destas tarefas.

16 COVID-19

As farmácias comunitárias têm um papel essencial no combate à pandemia, uma vez que se tratam para muitos utentes, do primeiro local de apoio em cuidados de saúde. As farmácias comunitárias são constituídas por profissionais preparados para apoiar a população em diversos cenários de doença, que devem prestar aconselhamento regular à comunidade, nomeadamente

sobre isolamento, distanciamento social, cuidados a ter em situação de quarentena e combater ativamente a desinformação.

Deste modo, gostaria de ressaltar a importância dos farmacêuticos se manterem constantemente atualizados e informados, seguindo as principais recomendações de saúde pública fornecidas pelas autoridades competentes.

A FP estabeleceu um conjunto de medidas de contingência, de modo a evitar a propagação e disseminação do coronavírus, tais como: foi colocado um aviso na entrada da farmácia com as principais recomendações a adotar e com a limitação do número de utentes que podem permanecer dentro das instalações da farmácia; os doentes devem manter uma distância de pelo menos 1-2 metros entre si, entre outros utentes e qualquer membro da equipa da farmácia; desinfetar as mãos ao entrar na farmácia; evitar contactos próximos e uso obrigatório de máscara.

Para além disso, foi colocada em cada balcão uma proteção acrílica e deve-se destacar um funcionário por balcão, evitando trocas. Todos os membros da equipa da farmácia devem usar máscara de proteção FFP2, manter no balcão apenas objetos essenciais, desinfetar o balcão e as mãos após cada atendimento com uma solução à base de álcool e proceder à higienização regular de superfícies no interior da farmácia, usando uma solução desinfetante à base de álcool.

No que respeita à dispensa de medicamentos, a FP dispõe de um serviço de entrega ao domicílio de medicamentos com e sem receita médica, cuja procura tem vindo a aumentar consideravelmente.

De modo a potenciar a intervenção ativa do farmacêutico na comunidade, a FP organizava frequentemente diversas intervenções na comunidade, nomeadamente feiras de saúde, visitas às escolas, entre outros. Infelizmente, devido ao contexto de pandemia aquando do meu período de estágio na FP, estas atividades não se realizaram.

Devido à pandemia e às dificuldades económicas que esta provocou, surgiram diversos apoios e ações solidárias. Assim, a União de Freguesias de Covilhã e Canhoso lançou o Projeto “Freguesia Solidária”, um programa de apoio social e ao comércio local. O objetivo é apoiar as famílias mais carenciadas através da entrega de *vouchers*, que posteriormente poderão ser trocados por produtos nos estabelecimentos aderentes, numa primeira fase de apoio, de 14 de dezembro de 2020 até 31 de janeiro de 2021. Tive oportunidade, durante o atendimento, de assistir à troca destes *vouchers* por medicamentos. (30)

Também os Serviços Farmacêuticos Hospitalares, devido à pandemia da COVID-19, adotaram medidas para assegurar a continuidade do acesso a medicamentos hospitalares a pessoas com situação clínica estabilizada, evitando assim deslocações ao hospital. As medidas adotadas

envolvem a disponibilização de serviços de dispensa de medicamentos hospitalares em FC. Gostaria de enfatizar que esta medida constitui um excelente exemplo do trabalho em equipa entre duas áreas de exercício da profissão farmacêutica (farmácia hospitalar e FC). (31)

17 Conclusão

Numa sociedade que nos apresenta um vasto conjunto de desafios e um nível de exigência cada vez mais elevado, as áreas de intervenção do farmacêutico assumem uma tendência crescente. Um farmacêutico deve assegurar a saúde e bem-estar da população, através da prestação de cuidados de saúde diferenciados e da promoção do uso racional e responsável do medicamento.

Gostaria de mencionar que o estágio se assumiu como uma componente essencial na minha formação, traduzindo-se num período de intenso crescimento pessoal e profissional, na qual tive a oportunidade de aplicar os conhecimentos técnico-científicos apreendidos ao longo do MICF.

Fui recebida por uma equipa empenhada e proativa, que ao longo de 3 meses me encaminhou e esclareceu as minhas dúvidas. Deste modo, tomo a liberdade de expressar o mais profundo agradecimento à equipa técnica da FP e ao meu orientador de estágio, Dr. João Vale, que sempre se mostraram incansáveis relativamente à minha integração na equipa e transmissão de conhecimento.

Como nota final, gostaria de mencionar que considero de extrema importância uma tomada de consciência pelos profissionais de saúde relativamente à proatividade, versatilidade e dinamismo, valores que desenvolvi no decorrer do meu período de estágio e que marcarão a minha postura enquanto futura farmacêutica.

18 Referências bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). Cons Nac da Qualidade, 3ª edição. 2009; 53.
2. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária [Internet]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. Dignidade. Campanha “Dê Troco a Quem Precisa” [Internet]. Disponível em: <https://abem.dignidade.org/6a-campanha-de-troco-a-quem-precisa/>
4. Farmácias Holon. Produtos Holon [Internet]. Disponível em: <https://www.farmaciasholon.pt/>
5. Ministério da Saúde. Portaria nº 277/2012. Diário da República, 1ª série 148. 2012;4045–8.
6. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina. Diário da República, 1ª série. 2007;(168):6083–91.
7. Ministério Da Saúde. Decreto-Lei nº 171/2012. Diário da República, 1ª série — Nº 148. 2012;4030–45.
8. Ministério da Saúde. DL nº 176/2006 de 30 de agosto. Diário da República 1ª série [Internet]. 2006;6297–303. Disponível em: <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/D2D959FC-A937-4850-BoDC-B6oEo4F2108B/o/62976383.pdf>
9. Ministério da Justiça. Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro. Vol. 18, Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22. 1993. p. 234–52.
10. WHO. Structure and principles [Internet]. Disponível em: https://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/
11. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 128/2013, de 5 de setembro. Diário da República. 2013;1ª série(171):5524–626.
12. Formulário Galénico Português [Internet]. Disponível em: <https://pt.scribd.com/doc/111027196/Formulario-Galenico-Portugues>
13. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. Disponível em: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:RaSBKbnCRqoJ:www.un.org/esa/sustdev/natlinfo/indicators/factsheet.pdf+&cd=1&hl=en&ct=clnk&gl=gh>
14. INFARMED. Medicamentos de uso humano - Farmacovigilância [Internet]. Disponível em: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:RaSBKbnCRqoJ:www.un.org/esa/sustdev/natlinfo/indicators/factsheet.pdf+&cd=1&hl=en&ct=clnk&gl=gh>
15. VALORMED [Internet]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/intro/home>

16. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 103/2013. Diário da República nº95/2012, Série I 2012-05-16 [Internet]. 2013;4-5. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/552048>
17. INFARMED. Despacho nº 17690/2007, de 23 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007;10-2.
18. Diário da República. Decreto-Lei nº 113/2010, de 21 de Outubro. 2010;4679-727. Disponível em: <http://dre.pt/pdf1sdip/2010/10/20500/0467904727.pdf>
19. Ministério da Agricultura do DR e das P. Diário da República, 1.ª série — nº 120 — 23 de Junho de 2010. 2010;2198-201.
20. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 217/2008. Diário da República. 2008;(229):8457-71.
21. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 45/2003, de 22 de agosto. 2003;5367-70.
22. Ministério da Agricultura DR e P. Decreto-Lei nº 136/2003, de 28 de Junho. 1936;43(9):586.
23. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de Junho. Diário da República nº 145/2008, Série I. 2008;5048-95.
24. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de Junho. Diário da República, 1ª série [Internet]. 2009;115:3707-65. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/494558>
25. Ordem dos Farmacêuticos. Dispositivos Médicos: Enquadramento Regulamentar e Documentação Técnica. Ordem dos Farm [Internet]. 2014;60. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Docs337.pdf
26. SNS. Programa de Troca de Seringas [Internet]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programa-de-troca-de-seringas/>
27. DGS. Programa Troca de Seringas “Diz Não a Uma Seringa em Segunda Mão” [Internet]. Disponível em: <https://www.pnvihsida.dgs.pt/destaques/programa-diz-nao-a-uma-seringa-em-segunda-mao-1.aspx>
28. Ministério da Saúde. Portaria nº. 594/2004, de 2 de junho. Diário da República, 1ª série-B. 2004;129:3441-5.
29. Ministérios da Economia e da Saúde. Portaria nº 769/2004, de 01 de Julho. Diário da República [Internet]. 2004;(1ª série nº 153):4016-7. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/517633>
30. União de Freguesias de Covilhã e Canhoso. Freguesia Solidária [Internet]. Disponível em: <https://ufcovilhaecanhoso.pt/freguesia-solidaria/>
31. Ordem dos Farmacêuticos. Orientações sobre acesso a medicamentos dispensados por farmácia hospitalar em regime de ambulatório num regime de proximidade.

Anexos

Anexo I – Folheto realizado aquando da minha permanência no setor de distribuição a doentes em ambulatório no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

IMPORTÂNCIA DA ADEÇÃO À TERAPÉUTICA

Os medicamentos normalmente são administrados por via oral (comprimidos, cápsulas ou xaropes).

A duração mínima do tratamento são seis meses. No entanto, a duração total varia consoante a evolução e gravidade da doença, podendo ser superior a um ano.

A adesão à terapêutica leva a uma cura em mais de 95% dos casos. Assim, é muito importante o cumprimento da medicação pelo tempo estipulado, caso contrário pode haver desenvolvimento de resistência a estes medicamentos.



BIBLIOGRAFIA

Fundação Portuguesa do Pulmão
(<https://www.fundacaoportuguesaadopulmao.org/apoio-a-doente/tuberculose#198>)

Serviço Nacional de Saúde
(<https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/tuberculose/#sec-7>)

Serviços Farmacêuticos

Centro Hospitalar Cova da Beira
Quinta do Alvíto
6200-251 Covilhã

Telefone: 275 330000

Conheça quem somos em
www.facebook.com/centrohospitalarcovadabeira
e saiba mais em
www.chcbeira.pt



Guia Tuberculose



Serviços Farmacêuticos



O QUE É A TUBERCULOSE?

A tuberculose é uma doença infecciosa. O agente responsável pela tuberculose é o *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido por bacilo da tuberculose ou bacilo de Koch.



SINTOMAS MAIS FREQUENTES

- Tosse persistente há mais de duas semanas
- Cansaço
- Emagrecimento
- Suores noturnos
- Aumento da temperatura corporal ao final do dia.

FORMAS DE TRANSMISSÃO

A tuberculose transmite-se por via aérea através da inalação de gotículas, expelidas pela pessoa doente quando tosse, fala ou espirra. Regra geral, só são contagiosas as pessoas com tuberculose pulmonar ou laringea.

COMO POSSO PREVENIR A TRANSMISSÃO DA DOENÇA?

Deve evitar contactos respiratórios próximos não protegidos com pessoas que têm tuberculose em fase contagiosa. Perante a impossibilidade de evitar o contacto com a pessoa doente, os locais de contacto devem ser arejados e expostos à luz solar. Em locais não ventilados deve utilizar máscara.

Se teve contacto com um doente com tuberculose deve fazer o rastreio. Dirija-se ao seu centro de saúde e fale com um profissional de saúde.

Esquemas terapêuticos

- Isoniazida + Etambutol + Rifampicina + Piridoxina + Pirizinaamida
- Rifampicina
- Isoniazida + Piridoxina
- Isoniazida + Rifampicina + Piridoxina
- Rifampicina + Pirazinamida

Interações medicamentosas

- A isoniazida interfere com a ação da insulina, elevando os níveis de açúcar no sangue. Fale com o seu médico se administra insulina.
- Se é mulher, deve utilizar métodos contraceptivos não hormonais durante o tratamento.
- Se toma algum medicamento para o estômago (ex: omeprazol ou lansoprazol) deve tomar a isoniazida pelo menos uma hora antes desse medicamento ou tomar o medicamento para o estômago à noite.



Anexo II – Ficha de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados, Via Serviço e Via Farmácia

Número de série _____

ESTABELECIMENTO _____

Número de série _____

VIAFARMÁCIA _____

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Imprimir no processo clínico do doente)

IDENTIFICAR O DOENTE

Nome (Nome legível)	Identificação do doente (nome, N.º, N.º de processo, N.º de grupo de ID)	Quadro A
N.º Mês		
Idade		
Sexo		
Assinatura	<small>Este espaço reservado destina-se ao enfermeiro. Deixar espaço reservado para a identificação do doente, quando se encontra registado.</small>	
Data: / /		

Nota: Este formulário é válido até 31 de Maio de 2017 e é produzido pelo sistema.

REQUISIÇÃO

Nome do doente	Quadro B
Nome, data de nascimento, via de administração	
Doença/Infeção	Justificação do tratamento
Diagnóstico/Justificação Clínica	

DISTRIBUIÇÃO

Nome do doente	Quantidade	Unidade	Lot. (se aplicável)	N.º Cont. (se aplicável)
Nome do doente				
Nome do doente				

ADMINISTRAÇÃO

Nome do doente	Quantidade	Unidade	Lot. (se aplicável)	N.º Cont. (se aplicável)
Nome do doente				
Nome do doente				

Nota: Este formulário é válido até 31 de Maio de 2017 e é produzido pelo sistema.

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Imprimir pelos Serviços Farmacéuticos *)

IDENTIFICAR O DOENTE

Nome (Nome legível)	Identificação do doente (nome, N.º, N.º de processo, N.º de grupo de ID)	Quadro A
N.º Mês		
Idade		
Sexo		
Assinatura	<small>Este espaço reservado destina-se ao enfermeiro. Deixar espaço reservado para a identificação do doente, quando se encontra registado.</small>	
Data: / /		

Nota: Este formulário é válido até 31 de Maio de 2017 e é produzido pelo sistema.

REQUISIÇÃO

Nome do doente	Quadro B
Nome, data de nascimento, via de administração	
Doença/Infeção	Justificação do tratamento
Diagnóstico/Justificação Clínica	

DISTRIBUIÇÃO

Nome do doente	Quantidade	Unidade	Lot. (se aplicável)	N.º Cont. (se aplicável)
Nome do doente				
Nome do doente				

ADMINISTRAÇÃO

Nome do doente	Quantidade	Unidade	Lot. (se aplicável)	N.º Cont. (se aplicável)
Nome do doente				
Nome do doente				

Nota: Este formulário é válido até 31 de Maio de 2017 e é produzido pelo sistema.

* Este formulário é produzido pelo sistema de informação de saúde e é utilizado para a requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados.

Anexo III – “Anexo X”: Modelo de requisição de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 1593, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º

Serviços Farmacêuticos
do

Código

SERVIÇO
SALA

Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do Doente	Cama/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		Total			Total	

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituto	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto.	Entregue por (ass. Legível) _____
Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Data ___/___/___ N.º Mec. _____	N.º Mec. _____ Data ___/___/___
		Recebido por (ass. Legível) _____
		N.º Mec. _____ Data ___/___/___

Anexo IV – Bolsas de alimentação parentérica para prescrição no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

Nome Comercial	Designação	Volume	Veia de administração	Aporte Calórico
Nutriflex Lipid® peri	A. A. 4,6 g/L N + Glucose 64g/L + Lip 40 g/L + Elect Emul Inj sac triplo 1250mL	1250 mL	Periférica ou central	955 Kcal
Smofkabiven® Central	A. A. 8 g/L N + Glucose 127g/L + Lip 38 g/L + Elect Emul Inj sac triplo 1477mL	1477 mL	Central	1600 Kcal

**Anexo V - Protocolos preparados nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar
Universitário Cova da Beira, durante a minha permanência no setor de farmacotecnia**

Serviço	Diagnóstico	Protocolo	Periodicidade	Pré-medicação	Fármacos
Quimioterapia	Neoplasia maligna do estômago	FOLFOX 4	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Oxaliplatina 76,49 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 360 mg/m ² Fluorouracilo 1080 mg/m ²
	Neoplasia maligna do reto	Cetuximab + FOLFIRI	14 dias	Clemastina 2 mg IV Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Atropina 0,3 mg IV	Cetuximab 250 mg/m ² Irinotecano 144 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 320 mg/m ² Fluorouracilo 1920 mg/m ²
		FOLFOX 4	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Oxaliplatina 85 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 1200 mg/m ²
	Neoplasia do reto metastizada	FOLFOX 6	14 dias	Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Oxaliplatina 87,46 mg/m ² Levofolinato dissódico 205,8 mg/m ² Fluorouracilo 411,59 mg/m ² Fluorouracilo 2469,57 mg/m ²

	Neoplasia maligna do colon	Cetuximab + FOLFOX	14 dias	Clemastina 2 mg IV Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Cetuximab 250 mg/m ² Oxaliplatina 55,3 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 260 mg/m ² Fluorouracilo 1560 mg/m ²
		GRAMONT	14 dias	Metoclopramida 10 mg	Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
		Bevacizumab + FOLFIRI	14 dias	Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Atropina 0,3 mg IV	Bevacizumab 285,3 mg Irinotecano 180 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
		FOLFOX 4	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Oxaliplatina 63,76 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 300 mg/m ² Fluorouracilo 1200 mg/m ²

Neoplasia do colon metastizada	Bevacizumab + FOLFIRI	14 dias	Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Atropina 0,3 mg SC	Bevacizumab 332 mg Irinotecano 180 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2352,94 mg/m ²
	FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Atropina 0,3 mg SC Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Irinotecano 144 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 320 mg/m ² Fluorouracilo 1920 mg/m ²
	Cetuximab + FOLFIRI	14 dias	Clemastina 2 mg IV Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Atropina 0,3 mg SC	Cetuximab 500 mg/m ² Irinotecano 180 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
	GEM-CAP	21 dias	Metoclopramida 10 mg IV	Gemcitabina 1000 mg/m ² Capecitabina 694,44 mg/m ²
	Bevacizumab + DEGRAMONT	-	Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Bevacizumab 425 mg Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2251,31 mg/m ²

		Bevacizumab + FOLFOX	-	Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Bevacizumab 364,86 mg IV Oxaliplatina 85,46 mg/m ² Levofolinato dissódico 201,08 mg/m ² Fluorouracilo 402,15 mg/m ² Fluorouracilo 2405,41 mg/m ²
Neoplasia colo-retal		FOLFOX 4	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Oxaliplatina 63,73 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 1200 mg/m ²
		FOLFOX 6	14 dias	Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Oxaliplatina 67,99 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 320 mg/m ² Fluorouracilo 1920 mg/m ²
		FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Atropina 0,3 mg IV Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Irinotecano 126,01 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 280 mg/m ² Fluorouracilo 1680 mg/m ²

Neoplasia do estômago	Paclitaxel	Semanal	Clemastina 2 mg IV Dexametasona 8 mg IV	Paclitaxel 80 mg/m ²
	Paclitaxel	Semanal	Clemastina 2 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ranitidina 50 mg IV	Paclitaxel 80 mg/m ²
	FOLFOX 4	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Oxaliplatina 76,47 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 360 mg/m ² Fluorouracilo 1200 mg/m ²
	FOLFOX 4	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Oxaliplatina 68,03 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 320 mg/m ² Fluorouracilo 960 mg/m ²
	FLOT	-	Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Docetaxel 50 mg/m ² Oxaliplatina 85 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 2600 mg/m ²
	Neoplasia maligna da bexiga	Carboplatina AUC 5 + Gemcitabina	21 dias	Dexametasona 12 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Dexametasona 8 mg IV Metoclopramida 20 mg IV

	Neoplasia do fígado	Gemcitabina + Cisplatina	21 dias	Cloreto de potássio - 10 mL IV Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Manitol 200mg/mL IV Sulfato de magnésio 20% - 10mL IV	Cisplatina 22,5 mg/m ² Gemcitabina 900 mg/m ²
	Neoplasia do Pâncreas	FOLFIRINOX	14 dias	Atropina 0,3 mg IV Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Furosemida 20 mg IV	Irinotecano 81,18 mg/m ² Oxaliplatina 50,98 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 180 mg/m ² Fluorouracilo 1440 mg/m ²
	Carcinoma do trato biliar	Cisplatina + GRAMONT	14 dias	Cloreto de potássio 7,5%- 10 mL IV Pantoprazol 40 mg IV Dexametasona 12 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Manitol 200mg/mL IV	Fosaprepitant 150 mg IV Cisplatina 50 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2000 mg/m ²
	Neoplasia da mama	Transtuzumab	21 dias	Clemastina 2 mg IV Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 5 mg IV	Trastuzumab 378 mg IV
		Transtuzumab SC	21 dias	-	Trastuzumab 600 mg SC

		Paclitaxel	7 dias	Clemastina 2 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ranitidina 50 mg IV	Paclitaxel 80 mg/m ²
	Neoplasia do Ovário	Paclitaxel/Carboplatina (AUC 6)	21 dias	Clemastina 2 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ranitidina 50 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Paclitaxel 157,5 mg/m ² IV Carboplatina 535,1 mg IV
		Carboplatina monoterapia (AUC 5)	21 dias	Dexametasona 5 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Carboplatina 343,09 mg IV
	Neoplasia do colo do útero	Paclitaxel + Cisplatina	21 dias	Cloreto de potássio 7,5% - 10 mL IV Ranitidina 50 mg IV Clemastina 2 mg IV Dexametasona 8 mg IV Manitol 200mg/mL IV	Fosaprepitant 150 mg IV Paclitaxel 94,53 mg/m ² IV Cisplatina 52,48 mg/m ² IV
	Neoplasia da próstata metastizada	Docetaxel	21 dias	Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Docetaxel 59,14 mg/m ² IV
Hematologia	Anemia Refratária com Excesso de Blastos (AREB)	Azacitidina	28 dias	Ondansetrom 8 mg IV	Azacitidina 64,94 mg/m ² SC
	Linfoma folicular	R-CHOP	21 dias	Clemastina 2 mg IV Paracetamol 1000 mg IV Metilprednisolona 125 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Ranitidina 300 mg IV Prednisolona 100 mg oral	Rituximab 391,57 mg/m ² IV Ciclofosfamida 746,99 mg/m ² IV Doxorrubicina 48,19 mg/m ² IV Vincristina 1,2 mg/m ² IV

	Linfoma de hodgkin	ABVD	28 dias	Ondansetrom 8 mg IV Paracetamol 1000 mg IV Dexametasona 5 mg IV	Doxorrubicina 18,48 mg/m ² IV Bleomicina 8,29 mg/m ² IV Vinblastina 5,52 mg/m ² IV Dacarbazina 375 mg/m ² IV
	Linfoma não hodgkin de baixo grau	R-COP	21 dias	Paracetamol 1000 mg IV Clemastina 2 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Ranitidina 300 mg IV Prednisolona 100 mg oral	Rituximab 391,57 mg/m ² IV Ciclofosfamida 379,52 mg/m ² IV Vincristina 1,2 mg/m ² IV
		R-CHOP	21 dias	Clemastina 2 mg IV Paracetamol 1000 mg IV Metilprednisolona 125 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Ranitidina 300 mg oral Prednisolona 100 mg oral	Rituximab 359,28 mg/m ² IV Ciclofosfamida 718,56 mg/m ² IV Doxorrubicina 50 mg/m ² IV Vincristina 1,2 mg/m ² IV
	Linfoma não hodgkin	R-CHOP	21 dias	Clemastina 2 mg IV Paracetamol 1000 mg IV Metilprednisolona 125 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Ranitidina 300 mg IV Prednisolona 100 mg oral	Rituximab 387,1 mg/m ² IV Ciclofosfamida 709,68 mg/m ² IV Doxorrubicina 49,03 mg/m ² IV Vincristina 1,29 mg/m ² IV
	Mieloma múltiplo sem menção de remissão	CYBORD	28 dias	-	Bortezomib 1,26 mg/m ² SC Ciclofosfamida 274,73 mg oral Dexametasona 40 mg IV

Reumatologia	Granulomatose de Wegener	Rituximab	14 dias	Paracetamol 1000 mg IV Clemastina 2 mg IV Metilprednisolona 500 mg IV	Rituximab 1000 mg IV
Pneumologia	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Vinorelbina oral	21 dias	Ondansetrom 8 mg IV	Vinorelbina 60 mg/m ² oral
		Gemcitabina	28 dias	Dexametasona 5 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Gemcitabina 1000 mg/m ²
		Pemetrexedo	21 dias	Dexametasona 10 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Pemetrexedo 500 mg/m ²
		Nivolumab	14 dias	-	Nivolumab 177,6 mg IV
	Adenocarcinoma do pulmão	Pembrolizumab (CPCNP previamente tratado com quimioterapia)	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg IV
		Pembrolizumab	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg IV

		Pemetrexedo / Carboplatina / Pembrolizumab	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg IV
Carcinoma epidermoide do pulmão		NAB-Paclitaxel/ Carboplatina (AUC 6)	21 dias	Pantoprazol 40 mg IV Clemastina 2 mg IV Dexametasona 10 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Paclitaxel 100 mg/m ² Carboplatina 714,07 mg
		Docetaxel monoterapia	21 dias	Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Docetaxel 35 mg/m ² IV
		Pembrolizumab	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg IV
		Gemcitabina / Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Gemcitabina 1250 mg/m ² Carboplatina 337,1 mg IV
		Gemcitabina	28 dias	Dexametasona 5 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Gemcitabina 1000 mg/m ²
		Pembrolizumab (CPCNP previamente tratado com quimioterapia)	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg IV
Carcinoma epidermoide do pulmão com PDL1 58%		Pembrolizumab (CPCNP previamente tratado com quimioterapia)	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg IV

	Mesotelioma	Nivolumab	14 dias	-	Nivolumab 261 mg IV
	Adenocarcinoma do pulmão	Pembrolizumab	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg IV
	Carcinoma pulmonar pleomórfico PD-L1 90%	Pembrolizumab	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg IV
Urologia	Neoplasia de comportamento incerto dos órgãos genito-urinários	Mitomicina C	7 dias	-	Mitomicina 40 mg I vesical
	Tumor maligno da parede lateral da bexiga urinária	Mitomicina C	28 dias	-	Mitomicina 40 mg IV
Neurologia	Doença de Pompe	Alglucosidade alfa	14 dias	-	Alglucosidade alfa 1330 mg IV

Anexo VI – Poster “Administração de fármacos por sonda”



ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS POR SONDA



Inês Eusébio¹, Idalina Freire^{1,2}, Jéssica Fonseca², Maria Olímpia Fonseca^{1,2}

1- Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E.

2- Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior

INTRODUÇÃO

É frequente a utilização de sondas nasogástricas (SNG) para a administração de fármacos, em doentes com limitações no uso da via oral. A administração de fármacos orais sólidos por SNG implica a sua manipulação. Métodos de administração incorretos podem levar à diminuição da eficácia dos fármacos, aumento dos seus efeitos adversos, incompatibilidades com a formulação do fármaco ou mesmo à obstrução da sonda.

Na instituição, está implementada uma metodologia de sinalização de doentes com SNG, através do sistema informático, por parte dos médicos, de forma a permitir aos farmacêuticos verificarem a adequabilidade/possibilidade de administrar os medicamentos por esta via. Aquando da validação da prescrição, o farmacêutico sinaliza no sistema informático os fármacos que não podem ser administrados por SNG e nos restantes regista informação sobre a técnica mais adequada e outros cuidados adicionais.

OBJETIVO

Analisar os medicamentos mais consumidos nos serviços de medicina I e II da nossa instituição e identificar os que podem ser administrados por SNG por dispersão e os que necessitam de ser pulverizados, avaliando a sua adequabilidade segundo a bibliografia disponível, de forma a sistematizar a informação sobre a administração.

MATERIAS E MÉTODOS

Consulta dos medicamentos orais sólidos mais utilizados nos serviços de medicina I e II da nossa instituição, no ano de 2019, serviços em que são mais frequentes doentes com SNG. Pesquisa bibliográfica sobre possibilidade e tempos de dispersão para administração por SNG. Da análise feita foram excluídos formas farmacêuticas gastrorresistentes e de libertação modificada.

CONCLUSÕES

A técnica de dispersão é uma alternativa mais eficiente que a pulverização, pois leva a menor perda de fármaco e é um procedimento mais higiénico que a pulverização. Embora seja a técnica preferível, é importante ter em consideração que tempos longos de dispersão não se adequam à prática diária da administração de fármacos pela enfermagem, pelo que foram identificados os fármacos com tempos de dispersão mais curtos.

RESULTADOS

Dos 50 medicamentos orais sólidos analisados, 24% dispersam entre 1-2 minutos, 44% em mais de 2 minutos e 32% não se recomenda a sua dispersão, ou por ser demasiado longa ou por falta de informação, sendo recomendada pulverização.^{1,2,3}

Dos 50 fármacos estudados, existe alternativa de solução ou suspensão oral para 10% dos fármacos.

Foi elaborada uma tabela com os respetivos fármacos e as recomendações para administração via SNG, com a indicação para usar técnica de dispersão e respetivo tempo ou indicação para pulverizar e os que requerem cuidados especiais. Dentro dos fármacos estudados, foi identificado 1 fármaco que requer cuidados especiais na manipulação (finasterida).

Tabela 1 – Exemplos de fármacos e recomendações para administração via SNG

Fármaco	Recomendações para administração via SNG
Atorvastatina 10 mg comprimido	Dispersar em 10 ml de água. ² Tempo de dispersão: 2-5 minutos ² , > 2 minutos ³ . Selecionar uma seringa de tamanho e tipo adequados. Retirar o êmbolo da seringa, colocar o comprimido na seringa e voltar a colocar o êmbolo na seringa. Aspirar 10 ml de água, aguardar até desagregação completa, agitando se necessário e administrar imediatamente. ² Em alternativa, o comprimido pode ser pulverizado, disperso em água e administrado imediatamente.
Finasterida 5 mg comprimido	Dispersar em 10 ml de água. ² Tempo de dispersão: 5 minutos ² , > 2 minutos ³ . Selecionar uma seringa de tamanho e tipo adequados. Retirar o êmbolo da seringa, colocar o comprimido na seringa e voltar a colocar o êmbolo na seringa. Aspirar 10 ml de água, aguardar até desagregação completa, agitando se necessário e administrar imediatamente. ² Mulheres grávidas ou possam vir a engravidar não devem manusear comprimidos partidos ou esmagados de finasterida devido à possibilidade de absorção do fármaco e ao subsequente risco potencial para um feto do sexo masculino. ⁴
Lansoprazol 15 mg comprimido orodispersível	Dispersar em 10 ml de água. ² Tempo de dispersão: 1-2 minutos. ³ Selecionar uma seringa de tamanho e tipo adequados. Retirar o êmbolo da seringa, colocar o comprimido na seringa e voltar a colocar o êmbolo na seringa. Aspirar 10 ml de água, aguardar desagregação dos grânulos e administrar imediatamente. ² Não pulverizar os comprimidos ou os grânulos.

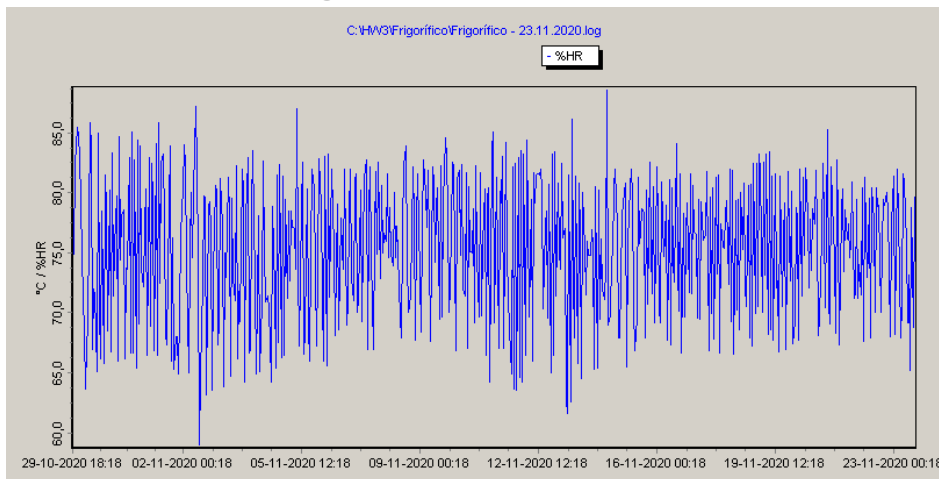
Referências

- 1- Luna Vega, T.; Sorní Pérez, I.; Goyache Goñi, M. P.; Marfagón Sanz, N.; Herreros de Tejada, A. Técnica para la administración de medicamentos por sonda nasogástrica. Farm Hosp 22 (1998), p. 257-260.
- 2- White R, Brandnam V. Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes. London: Pharmaceutical Press, 2007.
- 3- Clifton, M. NEMMC Guidelines for tablet crushing and administration via enteral feeding tubes. Medicines Information, Pharmacy Department, Colchester Hospital Foundation University NHS Trust, 2012.
- 4 - Resumo das características do medicamento [em linha]. [02-09-2020] Disponível em www.infarmed.pt.

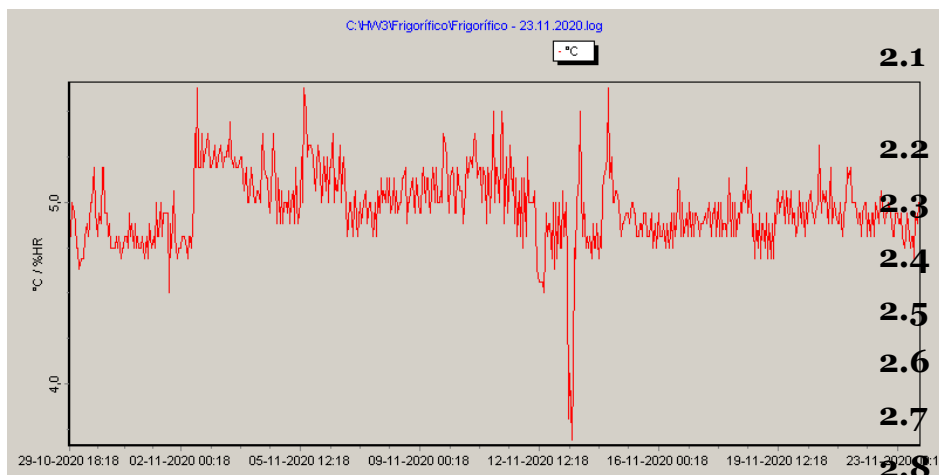
Anexo VII – Caracterização exterior da Farmácia Pedroso



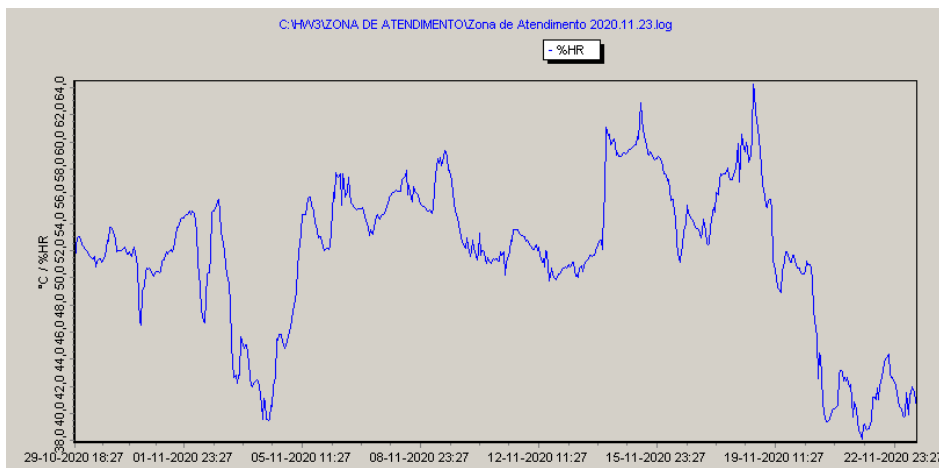
Anexo VIII – Gráfico correspondente ao controlo da humidade no frigorífico - 23.11.2020



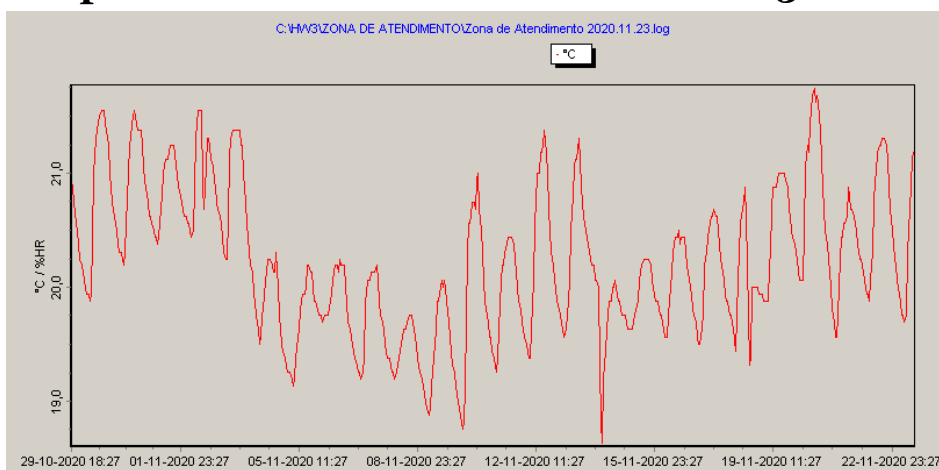
Anexo IX – Gráfico correspondente ao controlo da temperatura no frigorífico - 23.11.2020



Anexo X – Gráfico correspondente ao controlo da humidade na zona de atendimento - 23.11.2020



Anexo XI – Gráfico correspondente ao controlo da temperatura na zona de atendimento - 23.11.2020



Anexo XII – Ficha de preparação do medicamento manipulado

Nº de Lote do Medicamento Manipulado	Data da preparação	Operador	Nome do cliente	Contacto do cliente	Nome do prescriptor	Medicamento	Quantidade total do medicamento (ml)	Observações
9_2021	18/01/2021	Jéssica				Suspensão de N	100	

Matérias-primas	Lote / Validade	Origem	Farmacopela	Quantidade para 100 ml	Quantidade pesada	Operador	Supervisor
Furantadina 100 mg	10CQ045 / 03/2025	AMDIHARM	FPIX	5 cápsulas	5 cápsulas	Jéssica	Natália
Essência de banana	2830529 / 29/04/2021	LABCHEM	FPIX	2 gotas	2 gotas	Jéssica	Natália
Xarope Comum	00723 / 06/2022	LABCHEM	FPIX	qbp 100 mL	qbp 100 mL	Jéssica	Natália

Técnica de preparação	Operador	Supervisor
1. Verificar o estado de limpeza da bancada e do material a utilizar (desinfetar a cápsula de porcelana e o pilão).	Jéssica	Natália
2. Abrir o conteúdo de 5 cápsulas de nitrofurantoina a 100 mg para a cápsula de porcelana.	Jéssica	Natália
3. Adicionar, aos poucos, cerca de 70 ml de xarope comum e misturar.	Jéssica	Natália
4. Transferir a suspensão para proveta rolhada.	Jéssica	Natália
5. Lavar o almofariz com xarope comum e juntar à suspensão previamente preparada.	Jéssica	Natália
6. Adicionar 2 gotas de essência de banana e agitar.	Jéssica	Natália
7. Perfezer o volume a 100 mL com xarope comum e agitar manualmente até que a suspensão apresente aspecto homogêneo.	Jéssica	Natália
8. Proceder aos ensaios de controlo de qualidade previstos no FGP-A: III.4.	Jéssica	Natália
9. Acondicionar e rotular.	Jéssica	Natália

10. Lavar e secar o material utilizado e limpar a bancada.	Jéssica	Natália
--	---------	---------

Embalagem

Tipo de embalagem	Capacidade do recipiente	Nº de lote	Origem	Operador
Frasco de vidro escuro rolhado	100 mL	-	Plural	Jéssica

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Supervisor	Aprovado	Rejeitado
Cor	Amarela	Conforme	Natália		
Odor	A banana	Conforme	Natália		
Aspeto	Suspensão homogênea	Conforme	Natália		
PH	5-6	Conforme	Natália		
Variação de massa	Variação de massa	Conforme	Natália		

Aprovação do Diretor Técnico ou Substituto

Aprovado	Data
Natália	18/01/2021

Anexo XIII – Rótulo do medicamento manipulado

Farmácia Diamantino Direção Técnica: Dr. José Diamantino Rua dos Três Iagares 16 - 6230-421 Fundão 275771055 farmacia.diamantino@grupo-holon.pt	Utente: <input type="text"/> Médico: <input type="text"/> Instituição: Posologia: CNP: PVP: 34,55 euros	Precauções: Agitar antes de usar Manter fora da vista e do alcance das crianças Uso externo Uso oral Aplicação auricular Uso tópico
Suspensão Nitrofurantoina a 5mg/ml (0,5% (m/V)) Furantadina 100 mg - 5 cápsulas	Medicamento Participado pelo SNS: Lote: 9_2021 Data de Preparação: 18/01/2021 Prazo de Utilização: 31/01/2021 Condições de Conservação: Conservar no frigorífico em recipiente bem fechado	(1)Referência Monografia Fórmula Oficial OU Descrição da Fórmula Magistral Se Fórmula Oficial: Contém: Excipientes de menção obrigatória e respetiva concentração em % (m/V)
Essência de Banana - 2 gotas Xarope Comum - qbp 100 ml Excipientes de menção obrigatória: Lactose Amido de Milho	Condições de Conservação: Conservar ao abrigo da luz Conservar à Temperatura Ambiente Conservar no frigorífico	
100 ml de Suspensão Oral de Nitrofurantoina contém 500 mg de Nitrofurantoina Quantidade dispensada: 100 ml	Precauções: Agitar antes de usar / Uso Oral Manter fora da vista e do alcance das crianças	

Anexo XIV – Cálculo do preço do medicamento manipulado

Matérias-primas	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (sem IVA)	Quantidade unitária	Preço da quantidade unitária	Quantidade pesada	Factor multiplicativo	Preço da matéria prima usada na preparação
Furantadina	50	6,93	1	0,1386	5	1	0,693
Xarope comum	1000	5,07	1	0,00507	100	1,6	0,8112
Essência de banana	100	5,08	1	0,0508	2	2,2	0,22352
	1		1	0			0
	1		1	0			0
	1		1	0			0
	1		1	0			0
	1		1	0			0
	1		1	0			0
						Subtotal A	1,72772

Honorários de Manipulação	Forma Farmacéutica	Quantidade	Factor F (euros)	Factor multiplicativo	Valor
Valor referente à quantidade base	Solução Oral Suspensão	1	5,05	4,5	22,725
Valor adicional			5,05		0
				Subtotal B	22,725

Material de embalagem	Preço de aquisição sem IVA	Quantidade	Factor Multiplicativo	Valor	
FRASCO DE VIDRO	0,52	1	1,2	0,624	
			1,2	0	
			1,2	0	
			1,2	0	
				Subtotal C	0,624

Preço final do Manipulado:	1,3 x (A+B+C)	
		32,599736
	(+) IVA	1,95598416
	Preço Final	34,55572016