



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Ana Lúcia Santos Marques

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Resistance to Colistin: a public health issue?” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Ana Silva e da Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

Ana Lúcia Santos Marques

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Resistance to Colistin: a public health issue?” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Ana Silva e da Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018

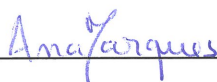
UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Eu, Ana Lúcia Santos Marques, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013145215, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Resistance to Colistin: a public health issue?” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 5 de setembro de 2018.



(Ana Lúcia Santos Marques)

Quero agradecer...

Aos meus pais,

A quem por mais que agradeça, existirão sempre agradecimentos por dar. Obrigada por terem sido os meus maiores fãs, pilares de apoio e críticos, sempre que precisei, por todos os abraços, pelo trabalho meticuloso de revisora da minha mãe e pelas palavras de alento do meu pai que me motivaram sempre a continuar com um sorriso, mesmo nos momentos mais difíceis.

Ao meu irmão,

Por ter esperado incansavelmente por mim para podermos estar juntos, após dias, semanas e meses em que só tinha tempo para a Faculdade e para “trabalhar”, por me ter apoiado sempre e me fazer sentir a irmã mais velha mais inteligente do mundo.

Ao meu namorado, João,

Por estar sempre pronto a ouvir-me, a apoiar-me e por saber sempre como me incentivar “a dar um bocadinho mais”, por todos os abraços, conversas e discussões acesas sobre os mais variados temas e, sobretudo, por ser o meu constante porto de abrigo.

À minha madrinha Helena e Ti Carlos, aos meus primos, Eduardo e Mariana, e à Rute, pelas conversas de domingo à noite, por todos os desabafos partilhados e por me apoiarem e me ouvirem sempre, mesmo nos meus devaneios de “quase-farmacêutica”.

Às minhas amigas e amigos, em especial à Ana Fresco, à Inês, à Alina e à Helena, ao Zé e ao meu padrinho João, por todos os conselhos valiosos e pela troca constante de experiências e ensinamentos, não só neste último período, mas em todos os meus cinco anos de curso, que me ajudaram a prosseguir nesta demanda com um olhar positivo e uma coragem renovada após cada encontro.

Às minhas amigas, Madalena e Beatriz,

Pelo apoio e encorajamento incessáveis, por todas as sugestões e conversas únicas, e por terem tão prontamente aceite o desafio de me ajudar na revisão deste trabalho, como se fosse simples.

À minha amiga Cláudia,

Que após lutas intermináveis no laboratório, me continuou a fazer *updates* regulares e se tornou uma mentora indispensável no meu percurso de investigadora.

À Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva,

Que, para além de uma excelente pessoa e professora, é o meu *role-model* na área da Bacteriologia, e foi a melhor orientadora que podia ter escolhido, tendo-me inspirado a dar o meu melhor e tendo sido um grande apoio, estando sempre disponível a dar-me uma palavra amiga e de incentivo.

A toda a equipa da Farmácia Tomaz, às Farmacêuticas Ana, Marta e Joana e Dona Céu, que me acompanharam nos árduos meses de estágio, transmitindo ensinamentos valiosos e impulsionando-me a progredir enquanto farmacêutica, e em especial à minha orientadora, Ana Silva, me encorajou a ser uma farmacêutica tão espetacular como ela.

À equipa que me acolheu na Polónia, em especial ao Mr. Ryszard Sot, à Kasia Baczyńska e à Magda Błaszczuk, por me terem acolhido tão prontamente e integrado na família do *Centrum Zdrowia Dziecka*, e por me terem mostrado como ser polaca por 3 meses.

A Coimbra, à Universidade e à cidade, Por me terem ensinado e mostrado valores e tradições inigualáveis e insubstituíveis, e por terem contribuído de maneira tão profunda na minha formação pessoal e profissional.

Dedico este trabalho aos meus pais, esperando conquistá-los mais uma vez com a minha magia de palavras e conseguir mostrar-lhes que o investimento na minha formação como farmacêutica foi dos melhores que já fizeram. Obrigada.

“We do not need magic to transform the world. We carry all of the power we need inside ourselves already.”

- J. K. Rowling

Índice

Parte I – Monografia

Resistance To Colistin: a public health issue?

Abbreviations	v
Resumo	vi
Abstract	vii
1. Antimicrobial Resistance	1
1.1. Introductory concepts	1
1.2. Evolution and Origins of Antimicrobial Resistance	1
1.2.1. Vertical gene transference	2
1.2.2. Horizontal gene transfer (HGT)	2
1.2.2.1. Transformation.....	3
1.2.2.2. Transduction	3
1.2.2.3. Conjugation	4
1.3. Mechanisms of Antibiotic Resistance	4
2. Enterobacteriaceae	5
2.1. β-lactamases	6
2.2. Enterobacteria and production of β-lactamases	7
2.2.1. Extended Spectrum β -lactamases.....	7
2.2.2. Carbapenemases	7
2.3. Multidrug resistant bacteria	8
3. Colistin	9
3.1. Mechanism of Action	10
3.2. Resistance to Colistin	11
3.2.1. Intrinsic resistance.....	11
3.2.2. Acquired resistance.....	12
3.2.2.1. Chromosomal-mediated resistance mechanisms.....	12
3.2.2.2. Plasmid-mediated resistance mechanisms.....	13
3.3. Resistance to colistin in the most frequent MDR Enterobacteria	16
3.3.1. Resistance to Colistin in <i>E. coli</i>	16
3.3.2. Resistance to Colistin in <i>K. pneumoniae</i>	17
3.4. Resistance to colistin: a view over Portugal	19
5. Conclusion and future perspectives	23
Bibliographic References	24

Parte II – Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária **Farmácia Tomaz**

Abreviaturas	34
1. Introdução	35
2. A Farmácia Tomaz	36
3. Análise SWOT	37
3.1. Forças	37
3.1.1. Aconselhamento de produtos de uso veterinário	37
3.1.2. Aconselhamento de puericultura.....	38
3.1.3. Equipa da farmácia e sua orientação	38
3.1.4. Existência de serviço de nutrição e dietética.....	39
3.1.5. Facto de ser a única estagiária.....	40
3.1.6. Horário de funcionamento da farmácia	40
3.1.7. Inexistência de robô.....	41
3.1.8. Localização da farmácia	41
3.1.9. Medição de parâmetros bioquímicos	42
3.1.10. Multiplicidade de tarefas.....	43
3.2. Fraquezas	44
3.2.1. Aconselhamento de dermofarmácia e cosmética	44
3.2.2. Existência de tempos mortos.....	44
3.2.3. Facto de ser o meu primeiro estágio em Farmácia de Oficina.....	45
3.2.4. Rara preparação de medicamentos manipulados.....	46
3.3. Oportunidades	47
3.3.1. Facto de pertencer a um grupo de farmácias	47
3.3.2. Formações	47
3.3.3. <i>Marketing</i> e dinamização da farmácia	48
3.3.4. Organização e instalações físicas da farmácia	48
3.4. Ameaças	49
3.4.1. Atualização de preços	49
3.4.2. Falta de educação para a saúde por parte dos utentes.....	50
3.4.3. Locais de venda de MNSRM	51
3.4.4. Medicamentos esgotados	51
3.4.5. Receitas manuais	52
3.4.6. Situação económica dos utentes.....	53
4. Casos Clínicos	55
5. Conclusão	60

Referências Bibliográficas	61
Anexos	- 1 -
Anexo I – Ficha de preparação de manipulados	- 2 -
Anexo II – Rótulo de um Medicamento Manipulado	- 7 -
Anexo III – Cartaz do Concurso de Desenho do Dia da Criança e Cartão de Agradecimento	- 8 -
Anexo IV – Cartaz Promocional da Linha Primalba	- 9 -

Índice de Figuras - Parte I

Figure 1 - Mechanisms of Horizontal Gene Transfer in Bacteria ¹⁹	3
Figure 2 - Mechanisms of Antibiotic Resistance ²⁰	5
Figure 3 - Chemical Structure of Colistin ³⁷	9
Figure 4 - Mechanism of Action of Colistin ⁴¹	11
Figure 5 - Mechanisms of Chromosomal-Mediated Resistance to Colistin ⁴⁶	12
Figure 6 - mcr-I-producing bacteria Worldwide Distribution between November 2015 and April 2016 ⁴⁴	14
Figure 7 - Relationships between proposed mcr subgroups and alleles ⁵⁵	15
Figure 8 - Mechanisms of Colistin Resistance in E. coli ⁴⁹	16
Figure 9 - Mechanisms of Colistin Resistance in K. pneumoniae ⁴⁴	18

Índice de Figuras - Parte II

Figura 1 - Logotipo do Grupo de Farmácias Beatriz Godinho	36
Figura 2 - Esquema de síntese da minha análise SWOT	37

Parte I – Monografia

**RESISTANCE TO COLISTIN: A PUBLIC
HEALTH ISSUE?**

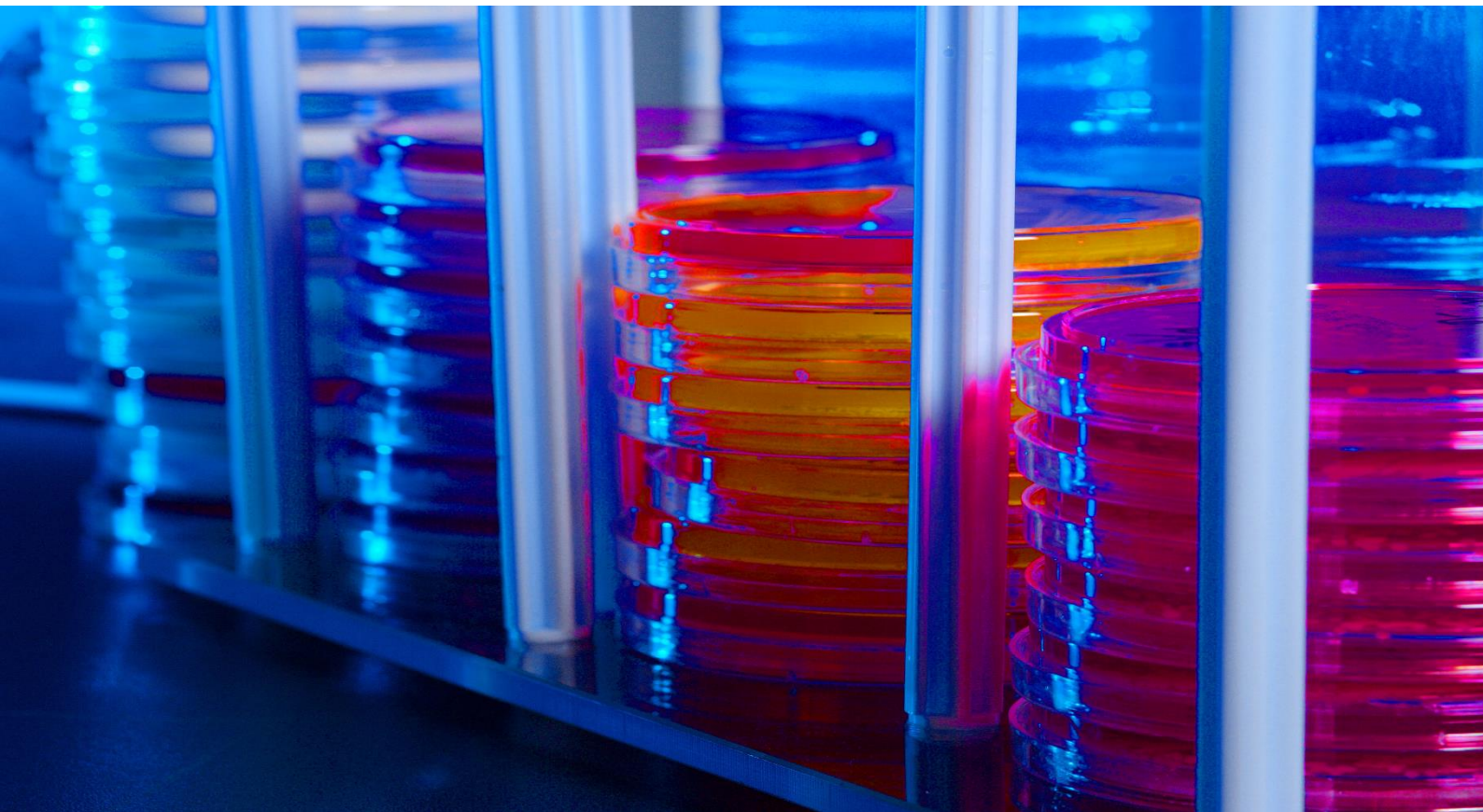


Photo: CDC/Melissa Dankel; James Gathany

Abbreviations

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CTX-M – cefotaximase

DNA – deoxyribonucleic acid

ECVMP – European Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

EMA – European Medicines Agency

ESBLs – extended spectrum β -lactamases

HGT – horizontal gene transfer

IMP – imipenemase

KPC – klebsiella pneumoniae carbapenemase

L-Ara4N – 4-amino-4-deoxy-L-arabinose

LPS – lipopolysaccharide

MBLs – metallo- β -lactamases

mcr – mobilized colistin resistance

MDR – multidrug resistant bacteria

MRR – multiresistance regions

NADH – nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen

NDM – new delhi metallo- β -lactamase

OXA-48 – oxacillinase-48

PCR – polymerase chain reaction

PEtN – phosphoethanolamine

R&D – research and development

SHV – sulphhydryl variable

TC – two-component systems

TEM – timoniera

USA – United States of America

VIM – verona integron metallo β -lactamase

WHO – World health organization

Resumo

Atualmente, a colistina é um dos antibióticos considerados como “último-recurso” no tratamento de infeções por bactérias de Gram-negativo multirresistentes. A resistência à colistina encontrada a nível mundial, em parte devido à identificação de um gene tipo *mcr* com elevada capacidade de disseminação, tem vindo a revolucionar os paradigmas, esquemas de tratamento e a própria visão da resistência aos antibióticos.

Assim, este trabalho enquadra no tempo um dos principais problemas a nível de saúde da atualidade, começando por introduzir os conceitos de resistência aos antibióticos e bactérias no foco da atenção dos profissionais de saúde, culminando no uso clínico do “velho” antibiótico que é a colistina, referindo mecanismos de ação e resistência, e seu panorama de resistência global.

Tendo em conta o que é a saúde pública, o objetivo desta revisão monográfica é determinar se a resistência à colistina se trata de um problema de saúde pública na atualidade. Deste modo, face ao apresentado, o final deste trabalho resulta numa discussão sobre esta questão e apresenta potenciais perspetivas futuras.

Palavras-chave: resistência aos antibióticos; enterobactérias; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; colistina; resistência à colistina; plasmídeos *mcr*; problema de saúde pública.

Abstract

Colistin is currently one of the “last-resort” antibiotics designed for the treatment of complicated infections caused by Gram-negative multidrug resistant bacteria. The worldwide resistance to this antibiotic, partly due to the identification of a plasmidic gene of *mcr* type, highly spread, has been revolutionizing every paradigm, treatment schemes and the current landscape of antibiotic resistance.

This paper explores one of the main health problems nowadays, introducing the concepts of antibiotic resistance and problematic bacteria in the eyes of the health community, focusing afterwards on the “old” antibiotic which is colistin, referring mechanisms of action and resistance, as well as its global dissemination.

Considering the definition of public health, this monographic revision aims to determine if the resistance to colistin can be considered a current public health issue. Consequently, the final discussion converges at this question and presents potential future perspectives.

Keywords: antibiotic resistance; enterobacteria; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; colistina; resistance to colistin; *mcr*-type plasmids; public health issue.

I. Antimicrobial Resistance

I.1. Introductory concepts

Firstly, it is important to distinguish between antimicrobial resistance and antibiotic resistance, since both concepts are often misused. Antimicrobial resistance refers to when microorganisms, such as bacteria, fungi, viruses or parasites, become resistant to antimicrobial drugs, like antibiotics, antifungals or antihelmintics, while antibiotic resistance refers specifically to resistance acquired only by bacteria.^{1,2}

Nowadays, both are subjects of serious concern when it comes to public health, but antibiotic resistance has the spotlight, since its incidence has been increasing due to the misuse of antibiotics in humans and animals; it is, however, generally called antimicrobial resistance.

In order to prevent this acceleration, global measures were implemented and several public health campaigns were promoted.^{3,4} As an example of global measures, there is the legislation restricting the use of antibiotics in food-producing animals.^{5,6} Yet, the legislation varies according to each country's political and economic views. For example, in the USA the restricting policy was only applied legally one year later than in Europe.⁷

However, global measures are not always immediately effective, as it is verified in the case of prevention of misuse of antibiotics, of which there are still many cases, such as the prescription of antibiotics as a treatment regimen for the common flu. There have been several awareness campaigns preventing this poor choice of treatment, such as the one from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Be antibiotics aware: smart use, best care", which among other visual materials, shared a table exposing the differences between diseases caused by virus and bacteria, explaining when antibiotics use would be necessary.^{8,9} This said, education for the use of antibiotics has a key role on the prevention of the increase and dissemination of antimicrobial resistance.

I.2. Evolution and Origins of Antimicrobial Resistance

The classification of antimicrobial resistance in bacteria (and other microorganisms) can vary, depending on its origin, meaning its genetic basis, which can be intrinsic, mutation dependent or derived from horizontal gene transference. These last two can also be referred

to as means of adaptive resistance, since they are strongly related to natural selection.¹⁰ Darwin concluded that organisms inherited traits that would help them survive, prevailing the strongest in their present environment – similarly, bacteria select or acquire traits that benefit them and help them survive in hostile environments.^{10;11;12;13}

The intrinsic resistance refers to innate characteristics of a species, which naturally confer resistance to certain types of antimicrobial agents or environmental characteristics. Therefore, this must not be seen as a kind of resistance directed by the use of a certain class of antibiotics – it occurs due to successive adaptations of the bacteria.¹² Examples of this are microorganisms that contain genes which guarantee their protection against a self-produced antibiotic substance, or bacteria that do not contain certain antibiotic agents' target, for instance.¹⁴

The second type of resistance is the most concerning and frequently reported, nowadays. In opposition to intrinsic resistance, this type is related to the development of resistance to a determined antibiotic or class of antibiotics, in a previously susceptible strain.^{15;16} Acquired resistance leads to alterations in the bacterial genome and can be derived from vertically or horizontally transferred genetic material, through different mechanisms.¹²

1.2.1. Vertical gene transference

This kind of genetic transference occurs from mother to daughter cells and it usually regards the occurrence of a spontaneous mutation, which benefits a certain strain of bacteria, living in a determined environment. Consequently, that strain will be the one prevailing and will transmit that trait to new generations.¹⁷

Even though mutations can be seen as elements that allow the evolutionary process to take place, it is important to emphasize that spontaneous mutations occur very rarely in nature.^{12;16}

1.2.2. Horizontal gene transfer (HGT)

Horizontal transfer of genetic material is the transfer of genes intra and inter-species. It may occur through three main processes: transformation, transduction and conjugation (Figure 1).^{17;18}

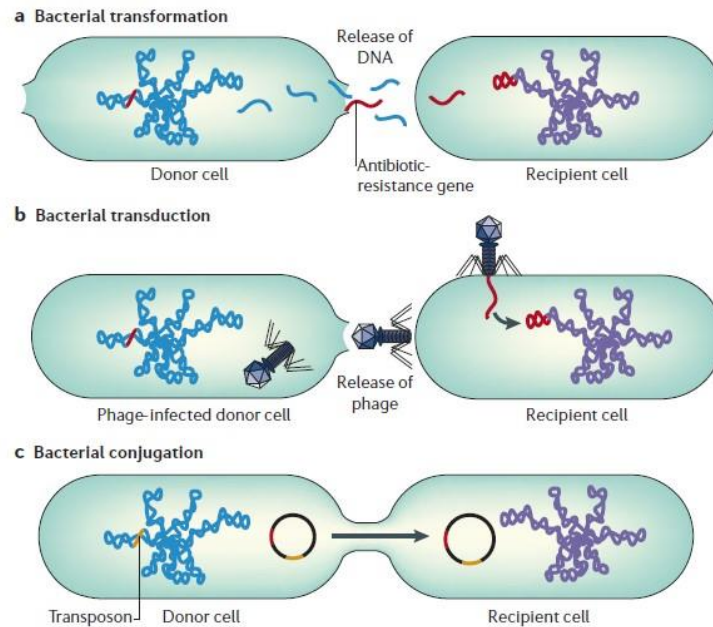


Figure 1 - Mechanisms of Horizontal Gene Transfer in Bacteria¹⁹

1.2.2.1. Transformation

In transformation, a bacterium takes up fragments of naked DNA and might incorporate them in its genome, through recombination. The foreigner taken DNA can be originated from chromosomes, plasmids or bacteriophages.¹⁶

To our knowledge, not many species can uptake exogenous DNA, for which competence must be induced towards stimulating this ability. One example of a non-competent species is *Escherichia coli*.¹⁸

1.2.2.2. Transduction

In transduction, genetic transfer occurs through the infection of the recipient bacteria by bacteriophages (bacterial viruses), which previously packed bacterial DNA fragments into the new bacteriophage particles. The new released virions will infect other bacterial cells, releasing DNA fragments that might be incorporated into their genomes.

The process can be generalized or specialized, whether the package of DNA was randomly done by the viruses, or not, respectively.¹⁸

1.2.2.3. Conjugation

In conjugation, a donor cell transfers plasmidic DNA to a recipient through the sex *pilus* of the bacteria. This process is usually performed by bacteria of the same species or related species, involving a conjugative plasmid that contains every gene necessary for its replication and its own transfer process.

The plasmidic DNA is transferred as a single-stranded molecule, from which the complementary strand will later be synthesized, and, usually, it is not completely transferred, since the connection between the bacteria is quite fragile, resulting most times in the transference of part of the plasmid.¹⁸

1.3. Mechanisms of Antibiotic Resistance

Considering the previous information, it is possible to conclude that resistance mostly derives from changes at a genetic level, which lead to biochemical adaptations.

There are several different mechanisms of antibiotic resistance, namely: the prevention of the accumulation of antibiotic in the cells by depletion of its uptake or increase of its efflux of through efflux pumps; reduction of the binding affinity of the antibiotic by modification of the drug target site; and inactivation of antibiotics through modification or hydrolysis.

These are the most common strategies and are represented in the next scheme (Figure 2).¹²

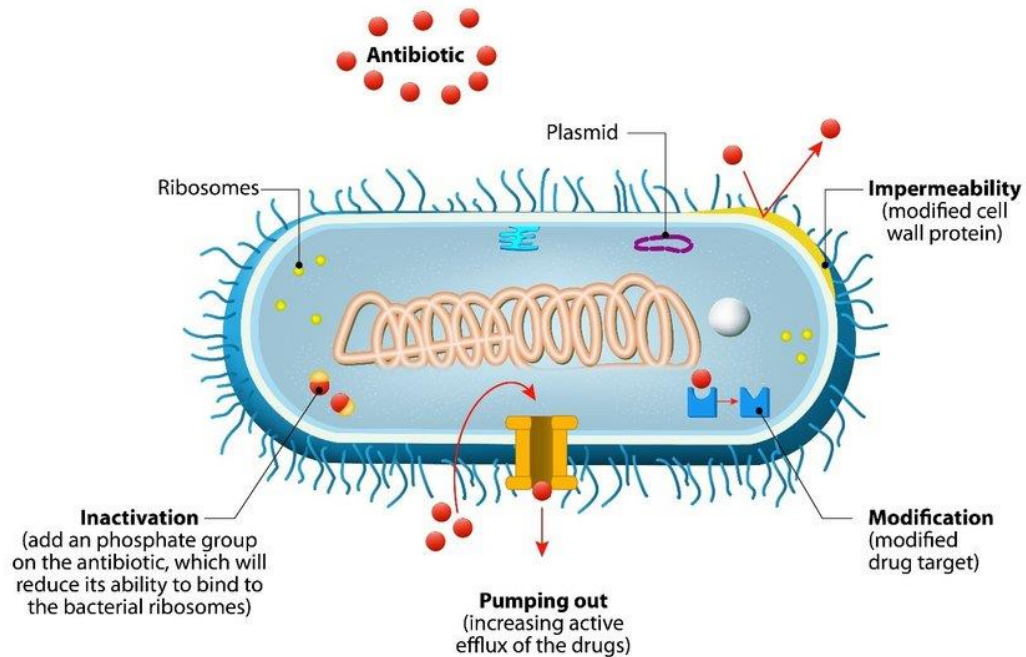


Figure 2 - Mechanisms of Antibiotic Resistance²⁰

2. Enterobacteriaceae

There are microorganisms which are always associated with human disease when present in clinical specimens and, others, members of the normal microbiota, which cause opportunistic infections.¹⁸

The members of the *Enterobacteriaceae* family are ubiquitous, found worldwide in soil, water and vegetation, as well as in most animals, including humans, since they are part of their normal gut microbiota. However, despite being part of the human microbiota, some Enterobacteria are frequent human pathogens.²¹ They cause various human diseases, namely 25-30% of all bacteraemia, more than 70% of urinary tract infections and many intestinal infections due to specific enteropathogenic strains.¹⁸

Many of these opportunistic infections would not be a serious problem, if it was not for the high resistance traits usually presented by bacteria of this family – they are prone to the exchange of genetic information, even between different genus within *Enterobacteriaceae*, often favouring the transmission of antibiotic resistance genetic material.^{22;23}

Enterobacteria have been emerging as some of the most worrisome pathogens regarding antibiotic resistance, being placed by the World Health Organization in the first

category of its *Priority Pathogens List for R&D of new antibiotics*. This is mainly due to their resistance to powerful β -lactams, first-line antibiotics against complicated infections caused by Gram-negative bacteria, like 3rd- and 4th-generation cephalosporins and carbapenems.²⁴

Resistance to β -lactams has been increasing, especially due to the production of β -lactamases, reported as one of the most common mechanism of resistance to β -lactam antibiotics.²⁵

2.1. β -lactamases

β -lactamases are β -lactam hydrolysing enzymes, inactivating this class of antibiotics by hydrolysis of the β -lactam ring.^{22;26}

β -lactamase nomenclature has been difficult throughout the years, in part due to the fast emergence in clinical setting, not following a global criterion. For instance, some were named on the basis of the country of their detection, others according to the patient's name where they were discovered for the first time.²⁵ Nevertheless, there are two globally accepted classification models for these enzymes, one based in their chemical structure and, the other, in their functionality.²⁷

In 1980, Ambler divided these enzymes into four classes, A to D, according to their sequences of amino acids: class A, serine- β -lactamases, includes the majority of penicillinases, extended spectrum β -lactamases (ESBLs) and, more recently, the carbapenemase (KPC); class B, metallo- β -lactamases, all carbapenemases, which are capable of inactivating the majority of β -lactams (depending on the ion Zn^{2+} for activity) and are resistant to inhibitors; class C, chromosomal β -lactamases, which are commonly known as cephalosporinases (AmpC) and, class D, oxacilinases, an extremely heterogeneous group.^{25;26}

A functional classification was later established by Bush, Jacoby and Medeiros (1995), on the basis of the profile substrate and inhibitors of these enzymes, and is more complex than the previous model.²⁵

2.2. Enterobacteria and production of β -lactamases

Different classes of β -lactamases can be found in *Enterobacteriaceae*, representing different levels of resistance profiles. In the following sections, only the most clinically relevant groups, that drastically reduced the therapeutic options, will be mentioned.

2.2.1. Extended Spectrum β -lactamases

Extended spectrum β -lactamases (ESBLs) - most belonging to Ambler Class A – are nowadays found in the majority of the *Enterobacteriaceae*.^{21;28} The three main types, or genetic variants, of ESBLs are: TEM-, SHV- and CTX-M- type.

ESBLs, in general, are able to hydrolyse penicillins up to third generation cephalosporins and monobactams (except carbapenems), but are inhibited by clavulanic acid, tazobactam and sulbactam. These enzymes are mostly plasmid-mediated, which facilitates their transmission among bacteria; therefore, they are disseminated worldwide and limit the therapeutic options, leading to the use of carbapenems when resistance to other classes of antibiotics is present as well.^{25;29;30}

2.2.2. Carbapenemases

Carbapenem-resistant Enterobacteria have also become a huge concern due to their sudden increase and worldwide spread, even though they are a not so recent finding.^{21;31}

Carbapenems started being used as last resort treatment to bacteria which were resistant to cephalosporins, among other antibiotics, since they are more potent and have a broader spectrum of action.^{31;32} It is important to note that the use of carbapenems was, and still is, controversial, since just as bacteria adapted to the use of potent cephalosporins, they could adapt to the use of potent carbapenems – vigilance and containment are essential in the use of this class of antibiotics. Unfortunately, these precautions were not considered in many clinical settings.

The resistance to carbapenems, in Enterobacteria, is not necessarily enzyme-related, since there are also species which are naturally resistant due to efflux pumps, reduced

expression of porins or alteration of porin conformation. Their dissemination is due to clonal expansion and it could be contained by effective infection control measures.³¹

The emergence of carbapenemases was, by itself, a new reality, particularly when these enzymes started to be detected in community strains, apart from nosocomial ones.^{22;31} The most concerning carbapenemases, globally, are grouped in the following types: the *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase (KPC) type, which is primarily found in *Klebsiella pneumoniae*, and, in lesser extent, in other *Enterobacteriaceae*; metallo- β -lactamases (MBLs) - VIM, IMP and NDM, which are some of the most potent and widely disseminated carbapenemases; and oxacillinase 48 (OXA-48), plasmid-mediated carbapenemases, so far only present in *Enterobacteriaceae*.^{21; 25; 31;33}

2.3. Multidrug resistant bacteria

The current antibiotic resistance landscape is worsened by the fact that, usually, β -lactam resistant bacteria are actually multidrug resistant bacteria (MDR).^{22;28}

According to available data, in *Enterobacteria*, resistance genes are associated in mobile genetic elements that often are clustered together (integrons, transposons, insertion sequences). Some authors called these genomic spots multiresistance regions (MRR), since they can indeed encode resistance to diverse classes of antibiotics. Moreover, they can move along the genome and be incorporated as original capturing elements, as long as it does not disrupt the vital functions of the bacterium.²³

This type of event can be, like mutations, a rare favourable occurrence to the bacterium, depending on the interactions between the available mobile genetic components, along with existing selection pressure (environmental, for instance), but it is also related to the ability of the bacterium to acquire and improve that combination of resistance genes.

Having a “good” combination in a MRR, provides a strong selective advantage - this can mean that it will be a widely and quickly spread combination among bacteria.^{22;23} This, of course, is always subject to recombination, which has also been proved to be an important part of genetic acquisition of resistance, since different contexts can require different adaptations.

The same mobile element can be constituted by genes that confer resistance to different classes of antibiotics, such as a plasmid. This is a very frequent occurrence in the case of genes conferring resistance to β -lactams (ESBL encoding) and aminoglycosides – multiple cases of Gram negative MDR, particularly Enterobacteria, have been detected containing this combination.^{22;29;31}

Regarding all the factors and examples discussed above, new strategies are required to equip health professionals with a way to fight MDR infections.

New alternatives, for instance novel cephalosporins, carbapenems, and β -lactamases inhibitors are being developed, but are still not in the market. The current treatment regimens as last resort options are based in polymyxins, like colistin, and glycolcyclines, like tigecycline.^{22;34;35}

3. Colistin

Colistin, (Figure 3), also known as polymyxin E, belongs to the polymyxin antibiotics class, one of the oldest classes of antibiotics with great activity against Gram-negative bacteria.³⁶

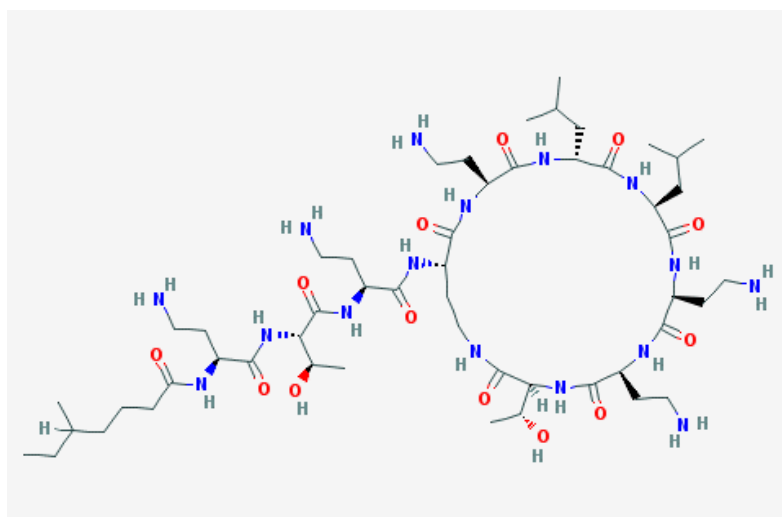


Figure 3 - Chemical Structure of Colistin³⁷

Polymyxin E was discovered in 1947 and after undergoing chemical modifications in order to increase its stability, efficacy and safety to administration, started being used for the

treatment of infections caused by Gram-negative bacteria. However, a few decades after, severe secondary effects were found – namely, nephrotoxicity and neurotoxicity – which caused the use of colistin to be restricted (to only topic and ophthalmic uses), being replaced with new, safer, antibiotics, like quinolones and β -lactams.^{36;38}

As it was referred above, regarding the current antibiotic resistance landscape, colistin has been brought back, since it is one of the few antibiotics which still retains activity against some of the most complicated cases of infection, such as KPC-producing bacteria.³⁵

Unfortunately, in spite of the precautions taken, like circumscribing this antibiotic for extreme cases (listed by WHO in 2017) and rigorous administration/dosing calculations based on colistin pharmacokinetics and pharmacodynamics, the inadequate and excessive use of this antibiotic has led to the appearance of resistance.^{39;40}

For instance, clinical data suggests that the use of colistin in monotherapy is prone to cause resistance to this antibiotic, just as the use of subtherapeutic dosing, which is not very easy to determine, since colistin is mostly administrated in the form of a prodrug. Moreover, there is no sufficient evidence that demonstrates the benefits of colistin used in combination therapy.^{35;36;39}

3.1. Mechanism of Action

Colistin's main target is the lipopolysaccharide (LPS) of the Gram-negative bacterial cells: LPS is one of the components of the outer membrane of Gram-negative bacteria, a protective barrier of the cell, constituted by a double lipid layer and polysaccharides of negative charges, which are stabilized by bivalent cations. Being positively charged, the polymyxin interacts with the negatively-charged phosphate groups of the LPS, destabilizing the structure of the outer membrane and increasing its permeability, leading to cell death.^{36;38;39} (Figure 4)

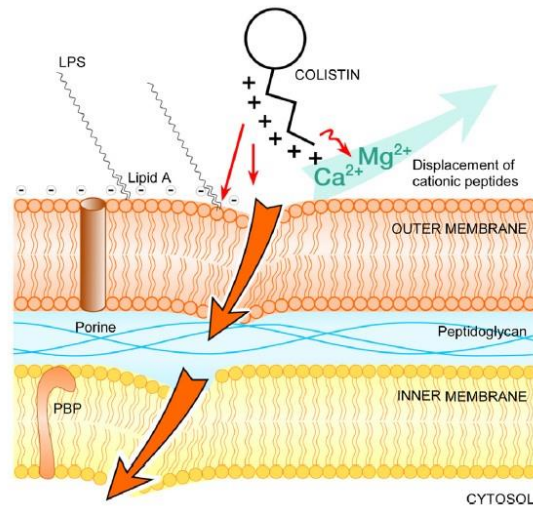


Figure 4 - Mechanism of Action of Colistin⁴¹

Secondary mechanisms are the neutralization of Lipid A, an endotoxin which is released during cellular death, and the inhibition of essential respiratory enzymes (type II NADH-quinone oxidoreductases) allocated in the cell's inner membrane.³⁶

3.2. Resistance to Colistin

The resistance to colistin is a very heterogeneous matter, since there are multiple origins and mechanisms of resistance to this antibiotic. Even so, the most common mechanism is the modification of the outer membrane LPS (via cationic substitution), increasing the charge of LPS and diminishing the binding affinity of colistin.^{36;39}

3.2.1. Intrinsic resistance

Excluding the innate resistance of Gram-positive bacteria by not possessing an outer membrane (and therefore LPS), there are Gram-negative bacteria that constitutively express a gene of addition of cationic groups to the LPS. This naturally increases the charge of the LPS, diminishing the binding affinity of colistin and, consequently, making those bacteria less affected by colistin.^{36;39}

3.2.2. Acquired resistance

Until 2015, acquired resistance was thought to be singularly related to gene alteration, due to environmental stimuli or spontaneous mutations (vertically transmitted). In that year, Yi-Yun Liu *et al.* identified the first transmissible mechanism of colistin resistance – plasmid mediated.^{42,43} Since then, more plasmid-mediated resistance mechanisms were reported and are still under intensive studying.

3.2.2.1. **Chromosomal-mediated resistance mechanisms**

There are several chromosomally regulated mechanisms of resistance, as can be seen in Figure 5, but the most common, in similarity with intrinsic resistance, leads to modification of the charge of the LPS, by addition of cationic groups, therefore reducing the electrostatic affinity of colistin.^{36,39,44,45}

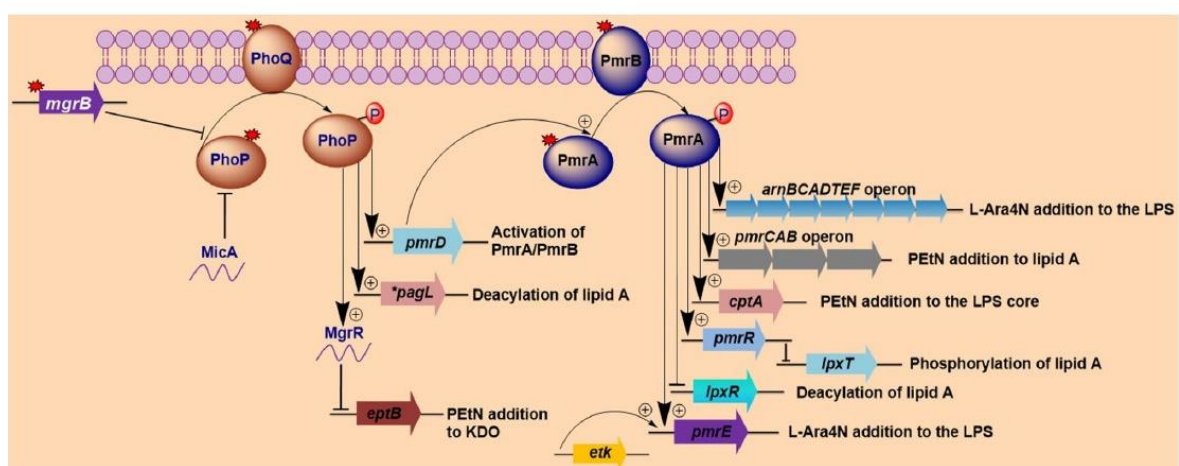


Figure 5 - Mechanisms of Chromosomal-Mediated Resistance to Colistin⁴⁶

The 4-amino-4-deoxy-L-arabinose (L-Ara4N) and phosphoethanolamine (PEtN) are the primarily added cations, each of them associated with a different pathway of resistance.

The addition of L-Ara4N is dependent on the operon *arnBCADTEF* (also known as *pmrHFIJKLM*) and *pmrE* gene, whose activity is regulated by the two-component systems (TCs) PhoP/PhoQ and PmrA/PmrB. Environmental stimuli and/or mutations in a component of the TCs, such as the gene *mgrB*, the negative feedback regulator of the PhoP/PhoQ system, will dysregulate the functionality of the TC and lead to overproduction of L-Ara4N, increasing the positive charge of the LPS layer.^{39,44}

In comparison, the addition of PEtN involves different genes – *eptA* (*pmrC*), *eptC* (*cptA*) and *eptB* (*pagC*), but they are regulated by the same two-component systems: *EptA* and *eptC* are regulated by the TC PmrA/PmrB (which is, in fact, activated/regulated by the PhoP/PhoQ system). The difference is in the action of the gene *mgrR*, which is a negative feedback regulator for *eptB*. Equally to the L-Ara4N case, mutation in any of these genes or components of the TCs can lead to alteration of the LPS layer charge, through dysregulation and overproduction of PEtN.^{36;39;44}

Other lipopolysaccharide modifications are also known, such as different genes related to the synthesis of lipid A, antigens that affect the binding of polymyxins, different TCs and even the complete loss of the double lipid layer. It is important to emphasize that these components and mechanisms vary depending on the bacterial strain and species.^{36;39;44}

3.2.2.2. *Plasmid-mediated resistance mechanisms*

The existence of a plasmid-mediated resistance mechanism revolutionized the paradigms until then known of colistin resistance.

The plasmid gene *mcr-1* leads to the production of a protein from the family of PEtN, very closely related to the EptA, found in *Paenibacillus* spp., a colistin-producing family, which could theoretically explain why this plasmid confers resistance to colistin (for a bacterium that produces an antibiotic is also able to resist it). This mechanism of resistance culminates in the addition of PEtN to the LPS, transforming the electrostatic charge of the latter, similarly to what happens in the chromosomal mechanisms of colistin resistance.^{36;44;45}

Yi-Yun Liu *et al.* firstly reported *mcr-1* in 2015, in a livestock pig sample of *E. coli* from China, but within a few months the gene had spread across the globe (Figure 6), or, at least, it was widely spread, since the search for this gene increased all over the world, even in old collections of bacteria. Moreover, it was found not only in animals, but also in environmental and human samples (Figure 6). It was proved, through *in vitro* studies, to be easily transferred by conjugation, among the different species of bacteria, not completely depending on selective pressure (data released by Yi-Yun Liu *et al.*, as well).^{36;42;43;47;48}

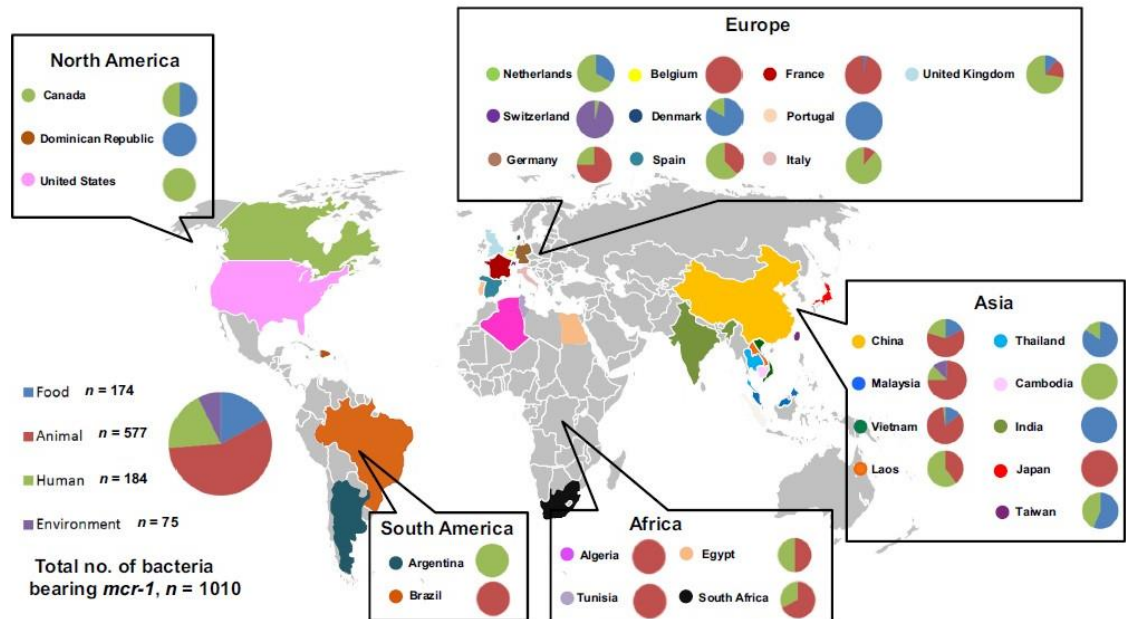


Figure 6 - *mcr-1*-producing bacteria Worldwide Distribution between November 2015 and April 2016⁴⁴

At first, the scenario was actually hopeful, since data suggested a big fitness cost related to the presence of the *mcr-1* plasmid, having been found bacteria which were colistin resistant, but not resistant to large spectrum β -lactams, for example. However, there is already opposing data from a more recent study, where different isolates from diverse geographic areas have been found containing MDR mobile genetic elements together with *mcr*-type elements.^{45;49;50;51;52}

So far, there have been identified several variants of the *mcr-1*, each named after the primary sample (for instance, *mcr-1.1* and *mcr-1.2*), and seven more types of *mcr*, most of which owning different genetic variants: *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-5*, *mcr-6(.1)*, *mcr-7(.1)* and *mcr-8*, the last three determinants being the most recent. Furthermore, *mcr-6.1* was previously reported as *mcr-2.2*, having been renamed recently, in order to improve the classification and nomenclature of mobile genetic elements of resistance to colistin identified so far.^{47;49;50;51;52;53;54;55;56;57}

Even though the plasmids are genetically related, they are thought to descend from genes of different bacterial species. The dendrogram of Figure 7 shows the genetic relationship among *mcr*-genes and variants.

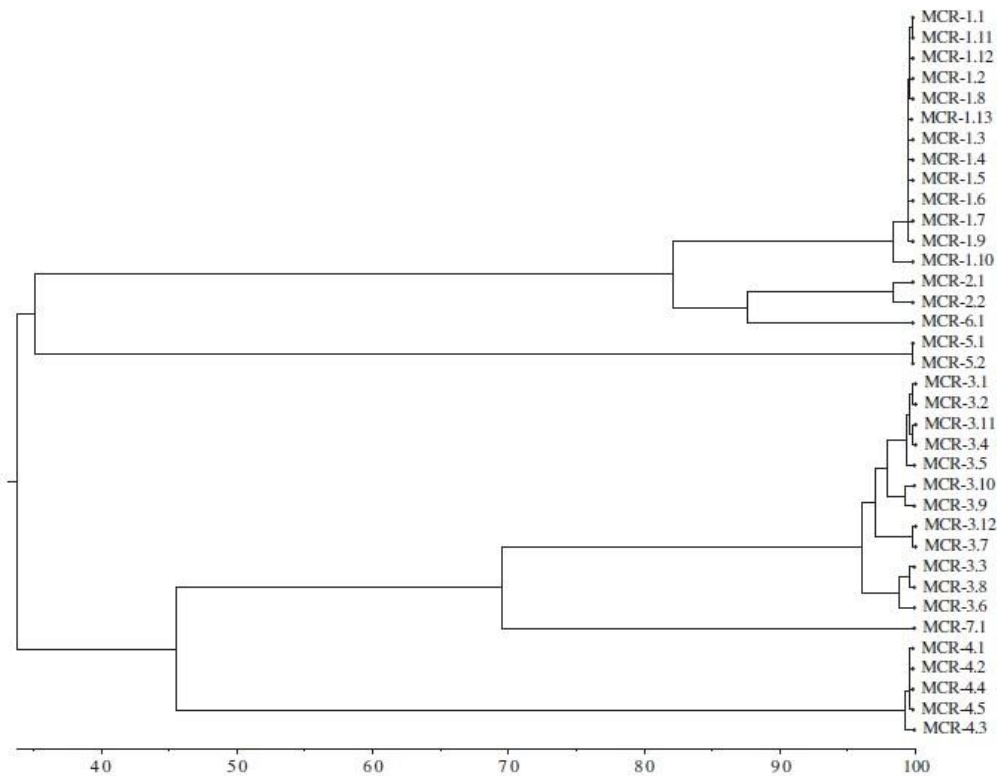


Figure 7 - Relationships between proposed mcr subgroups and alleles⁵⁵

The *mcr-2* and *mcr-6* might have been originated in *Moraxella* spp., *mcr-3* and *mcr-7* probably descend from *Aeromonas* spp., *mcr-4* is thought to descend from the species *Shewanella frigidimarina* and *mcr-5* from *Cupriavidus gilardii*, all environmental bacteria. The original recipients of *mcr-8* are still unknown, but it was detected in *K. pneumoniae*.^{42, 47;50;51;52;53;54;55}

Interestingly, despite only having been detected recently, the studies performed so far showed that *mcr* genes have been present in the environment for a long time. Reports trace these genes to as early as 1980, in Chinese chicken *E. coli* isolates, and, in Europe, in a 2005 calf sample. These findings have been strongly associated with the use of colistin in livestock – whilst in human medicine the use of colistin was interrupted, in veterinary medicine it increased throughout the years, especially in the treatment of infections in poultry and pig livestock production.

China represents the biggest user of colistin for this end, having used 12 000 tonnes in 2015. Due to the rising number of resistance genes detected in animal samples, the European Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (ECVMP) of the European Medicines Agency (EMA) tried to adjust the restrictive legislation in an attempt to contain the spread

(since the unregulated use of colistin in this area is believed to be an important force of emergence and transmission of *mcr-1*, at least), but in China, for example, the use was only restricted in 2017. Many studies reporting *mcr* variants support this data, making China an important reservoir of this type of resistance genetic material.^{43;48;51}

Although the presence of colistin-resistant bacteria in animal samples remains the most frequent, the number of human reports involving these bacteria has been increasing substantially, mostly in the clinical field. Even so, further data is required in order to determine the extension of the plasmid dissemination, in the human population worldwide.⁴⁸

3.3. Resistance to colistin in the most frequent MDR Enterobacteria

3.3.1. Resistance to Colistin in *E. coli*

Resistance to colistin in *E. coli* is mainly due to the modification of the LPS through cationic addition, mostly by addition of PEtN, as it was referred above.^{39;46;49} The next figure (Figure 8) illustrates this process:

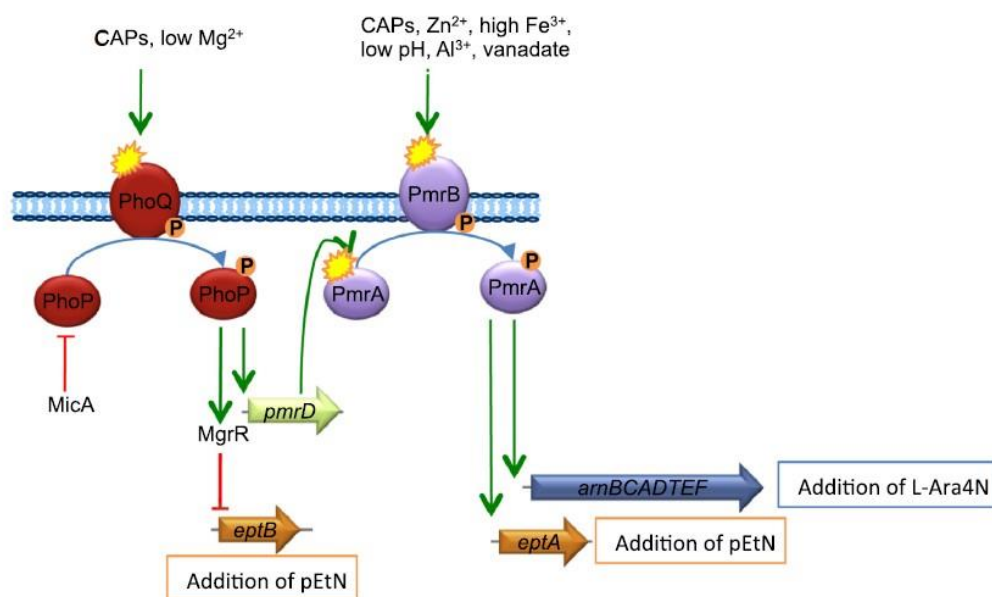


Figure 8 - Mechanisms of Colistin Resistance in *E. coli*⁴⁹

Data suggests that these mechanisms can also be induced by membrane stress conditions and that this resistance is not necessarily found in the presence of selective pressure by colistin or other polymyxin-type antibiotics.⁴⁹

E. coli is probably one of the most relevant cases when it comes to colistin resistance, considering the history of the resistance to this antibiotic. At least three types of *mcr* encoded genes were firstly identified in *E. coli* strains, and data available from different studies testifies that, when tested, these bacteria are extremely functional and fast vehicles for the transmission of these genetic elements, making this species the predominant host and vehicle of plasmid-mediated colistin resistance.^{39;42;44;47;50;51;53}

The fact that *E. coli* is a great vehicle for transmission of colistin resistance is a huge concern, considering that not only are these bacteria present in the environment, but they are also one of the main human pathogens. However, most types of *mcr* plasmids have only been identified in food-producing animal *E. coli* samples, mostly from pigs, where colistin is used to prevent and treat intestinal infections of piglets. Available data suggests that in the future these genetic elements will easily cross the inter-species barrier and become frequently found in human samples as well, becoming an even major concern regarding the public health landscape.

3.3.2. Resistance to Colistin in *K. pneumoniae*

Resistance to colistin in *K. pneumoniae* is, like in *E. coli*, mainly caused by cationic change of the LPS layer charge, which can also be stimulated directly by cationic antibiotics such as colistin or through membrane stress stimuli (Figure 9).

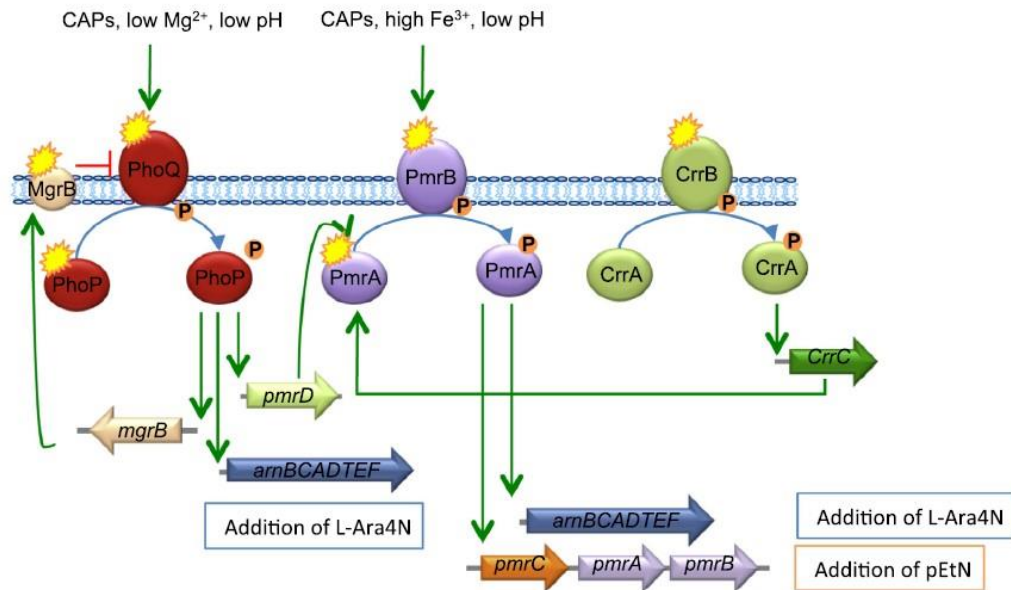


Figure 9 - Mechanisms of Colistin Resistance in *K. pneumoniae*⁴⁴

However, in *K. pneumoniae*, the most added cation is L-Ara4N, drawing attention to the role of *mgrB*, a gene that can be inactivated by mutation or by an insertion sequence that disrupts the gene function. It was one of the first resistance mechanisms to be deeply studied and understood regarding colistin resistance, especially because it affected nosocomial strains of *K. pneumoniae*, which were already problematic due to the spread of MDR bacteria and/or KPC.^{39;49;58;59;60}

Even though *E. coli* is a major concern in this topic, perhaps *K. pneumoniae* can be considered an even bigger one, in part because many isolates are carbapenem-resistant at human clinical settings. This bacterium has already been stated as a concern, above, concerning the present-day epidemics of KPC, but major new problems are arising in the clinical field, considering that there are already cases of MDR *K. pneumoniae* colistin-resistant strains. This is aggravated by the fact that *K. pneumoniae* has already displayed the latest generation of colistin-resistance-conferring mobile genetic elements, not only in animal samples, but in human samples, which could be predictable up to a certain point, since it is nowadays one of the species that is more present at nosocomial level.⁵¹

So far, colistin has been one of the last resorts to fight MDR bacteria, especially in nosocomial level, so that leads us to ask one very important question – what will be the solution for MDR-colistin-resistant-bacteria, such as in pandemic cases like KPC-colistin-resistant bacteria?

3.4. Resistance to colistin: a view over Portugal

In comparison to what has been occurring globally, in Portugal, antibiotic resistance has become worrisome, especially due to the frequently detected and reported cases of infections caused by MDR. Lately, one of the most concerning cases is KPC, which has been the cause of patient isolation in different hospitals.^{61;62;63}

Despite this landscape, the emergence of colistin resistance as a public concern is a recent concept, in Portugal - the study of this resistance was practically induced by the worldwide spread of the *mcr-I* plasmid, which, as previously stated, revolutionized the overview of colistin resistance.

This led to the discovery of colistin resistant samples dating from as early as 2011 (through retrospective studies), regarding different strains of *Salmonella spp.* collected from livestock pigs.^{64;65;66;67} These findings could be related to the fact that Portugal was one of the countries with bigger colistin consumption in the veterinary field, until restrictive legislation was applied in Europe.^{65;66}

Even more problematic data were the findings of colistin resistant samples from human clinical origin - the oldest dating from 2011 and 2012, also recovered from *Salmonella spp.* strains, in retrospective studies, and more recent ones, reported by Mendes *et al.*, in 2016, present in strains of *E. coli* and *K. pneumoniae*, collected from hospitalized patients in Porto, Portugal.^{64;65;68}

Newer studies have been investigating the possible sources and the levels of dissemination of this gene, collecting data from farms, water courses and wild birds, concluding that the levels of dissemination are almost certainly underestimated and that the use of colistin in animal production is the main contributor for the spreading of this epidemic.^{66;69;70}

Data showing that the prevalence of detected cases of colistin resistance has increased, but the proportions remain similar, implies that, in Portugal, the control of the use of colistin in livestock production must be one of the main priorities, in the future, in order to prevent further dissemination.^{64;67;71}

4. Discussion

Throughout this analysis, one can perceive colistin resistance as an extremely complex matter. Perhaps, the most relevant question to be asked afterwards is: is resistance to colistin a public health issue, nowadays?

Regarding the definition, public health is defined by Charles-Edward Amory Winslow, a public health expert, as “the science and art of preventing disease, prolonging life, and promoting health through the organized efforts and informed choices of society, organizations, public and private communities, and individuals”.⁷² Therefore, a public health issue would be an existing threatening factor to public health.

Different epidemics and pandemics, such as the virus *Influenza* and obesity, have been defined as public health issues in the past and are carefully surveyed by the WHO. The question is - does resistance to colistin have the same relevance to public health as any of those matters?

Firstly, it is important to keep in mind that colistin resistance has plenty of influencing variants and cannot be seen as a simple problem. From different origins, to different mechanisms, the resistance to this antibiotic becomes a more complex problem day by day. A very recent example of this matter is how the plasmid-mediated resistance to colistin successively increased from one gene-type to eight gene-types in three years.

There is no doubt that the use of this antibiotic in livestock increased the spreading of resistance significantly over the years, but according to recent data, other determinants have also been crucial. For example, international travel has several times proven to be associated with the dissemination of resistance genes from endemic zones to practically non-affected areas, using individuals as vehicles; other examples are migratory birds, also proven to be carriers of these genes, and pet animals in endemic zones such as China.

This leads us to a new interrogation – up to what point is the dissemination of colistin resistance exactly known?

Just as referred above, the “new genes” have actually been present in the environment and animal samples for decades, they just were undetected, as they were not sampled or typed in the target samples. Possessing such ubiquitous hosts as *Enterobacteriaceae*, for instance, it is

unlikely that the real dissemination rates are ever exactly known, and they are probably being underestimated at the present day.

This is particularly a problem in nosocomial settings where, besides detection being a complicated part of the process, targeting for the detection might be more difficult, since resistance determinants are only tested in suspected cases of colistin resistance and not in every bacterium.

Detection is, thus, a vital part of the study on colistin resistance, since poor detection methods might add to the underestimation of the dissemination of this gene. New methods of analysis are under development, like, for instance, the Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated colistin resistance determinants, which is already optimised for food, animal and environmental samples.⁷³

Public health is, then, threatened on different fronts, which is already visible through the increase of reports of human cases. Hampering this situation is the problematic of MDR bacteria, already proven to be capable of coexistence with colistin resistance genes. In spite of the fitness cost regarding plasmid-mediated resistance discussed at the time of its discovery, several determinants and outbreaks of MDR and colistin resistant bacteria have been reported in the last few years, for example, combinations of ESBLs or carbapenemases (like NDM-1) and colistin resistance genes, (not only from chromosomal origin, but also from plasmid-mediated resistance), and combinations of several *mcr* types in one bacterial strain.^{43;48;74}

Health professionals can consider this another front of attack, since this makes the treatment of difficult infections even more problematic. Regardless of the control in monotherapy or combination therapy regimens, they face lack of access to one of the last-resort antibiotics, which continues to unpredictably modify paradigms on modern treatment regimens, especially due to the genetic adaptations which do not exclusively depend on selective pressure from surrounding environments (having been found bacteria that were “casually” porters of colistin resistance genes).

Particular examples of complicated, and probably unexpected, cases are the ones referred prior to discussion – MDR and colistin resistant *E. coli* and *K. pneumoniae*, which still astound worldwide health professionals because of their easy spread and fatality.

Looking upon this information, resistance to colistin seems to oblige to what is considered a public health threat. Moreover, another social-affecting determinant is represented by the costs implied by this situation. The existence of “untreatable infections”

leads to bigger expenses in the healthcare field, not only regarding the investigation of new therapeutic alternatives, but also due to every cost involved in the hospitalisation of patients and their successive attempts of treatment. This will also affect the individuals' quality of life, which nowadays is a major concern in the healthcare field.

5. Conclusion and future perspectives

Weighing all these factors, we can conclude that resistance to colistin is in fact, at the present day, a public health issue.

The question to ask next is – how can we reach public health in this reality? Or is it even possible?

New treatment options (alternatives to colistin) have already started to be discussed and studied, such as pentamidine, a widely used drug in the treatment of fungal and parasitic infections, but not on bacterial infections. Recent studies concluded that this drug destabilizes the membrane of Gram-negative bacterial cells, demonstrating synergic effects when associated with other antibiotics, such as rifampicin. The same studies also concluded that this combination is effective in cases of *mcr-1* resistance, which suggests that even though the antibiotics culminate in the same effect, their mechanism of action is different, making pentamidine a possible successful alternative to colistin. It is, however, important to note that data regarding the effects of pentamidine on human cells is still necessary, even though Stokes *et al.* proved this activity to exist *in vivo* (using mice).^{75;76}

An interesting strategy to overcome colistin resistance would also be to deepen the study of genetics on its mechanisms. The study of MRR involving colistin-resistance genes could enlighten the primary causes of its transmission and, perhaps, guide to a way to predict it and prevent it. Every sequence and genetic variant registered in GenBank may be helpful, since they are already globally accepted and standardized, working as a foundation to the studies.

Nevertheless, it is also important to define a strategy to overcome the spread of this pandemic. There is no doubt that the action should start within the veterinary field, since most samples and variants emerge from this environment. Even so, action in healthcare facilities and promoted by healthcare professionals is another very important part of a future containment plan, since they are the primarily informed individuals and can implement preventive measures and invest in the surveillance of these situations and current resistance cases.

Colistin resistance may be a public health issue, but *the future depends on what we do in the present*. It is up to us to fight this crisis and prevent the entrance in a new Pre-Antibiotic Era.

Bibliographic References

1. WHO, World Health Organization - **What is antimicrobial resistance? Online Q&A** [Online]. World Health Organization, 2017, upd. 2017. [Accessed on 30 mar. 2018]. Available at: <URL:<http://www.who.int/features/qa/75/en/>>
2. WHO, World Health Organization - **Antimicrobial resistance Fact Sheet** [Online]. World Health Organization, 2018, upd. 2018. [Accessed on 30 mar. 2018]. Available at: <URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>>
3. WHO, World Health Organization - **High levels of antibiotic resistance found worldwide, new data shows** [Online]. World Health Organization, 2018, upd. 2018. [Accessed on 30 mar. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/en/>>
4. WHO, World Health Organization - **World Antibiotic Awareness Week | Infographics 2017** [Online]. World Health Organization, 2017, upd. 2017. [Accessed on 30 mar. 2018]. Available at: <URL:<http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/2017/infographics/en/>>
5. *Regulamento (UE) 2016/429 do Parlamento Europeu e do Conselho de 9 de março de 2016 relativo às doenças animais transmissíveis e que altera e revoga determinados atos no domínio da saúde animal («Lei da Saúde Animal»).* (16- 208).
6. WHO, World Health Organization - **Infographics: Antimicrobial resistance in the food chain** [Online]. World Health Organization, 2017, upd. 2017. [Accessed on 30 mar. 2018]. Available at: <URL:http://www.who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/AMR-food-chain-infographics/en/>
7. *New Animal Drugs and New Animal Drug Combination Products Administered in or on Medicated Feed or Drinking Water of Food- Producing Animals: Recommendations for Drug Sponsors for Voluntarily Aligning Product Use Conditions with GFI #209.* [Online] (13- 18). Available at: <URL:<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>>
8. CDC, Centers For Disease Control And Prevention; NCEZID, National Center For Emerging And Zoonotic Infectious Diseases; DHQP, Division Of Healthcare Quality

- Promotion - **What Everyone Should Know** [Online], upd. 2018. [Accessed on 7 jul. 2018]. Available at: <URL:<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/about/should-know.html>>
9. ALSAN, Marcella; MORDEN, Nancy; GOTTLIEB, Joshua D.; ZHOU, Weiping; SKINNER, Jonathan - **Antibiotic Use in Cold and Flu Season and Prescribing Quality: A Retrospective Cohort Study**. *Medical Care*. 53:12 (2015) 1066–1071.
10. HOLMES, Alison H.; MOORE, Luke S. P.; SUNDSFJORD, Arnfinn; STEINBAKK, Martin; REGMI, Sadie; KARKEY, Abhilasha; GUERIN, Philippe J.; PIDDOCK, Laura J. V - **Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance**. *The Lancet*. 387:10014 (2016) 176–187.
11. BAKER, Stephen; THOMSON, Nicholas; WEILL, François Xavier; HOLT, Kathryn E. - **Genomic insights into the emergence and spread of antimicrobial-resistant bacterial pathogens**. *Science*. 360:6390 (2018) 733–738.
12. BOCKSTAEL, Katrijn; AERSCHOT, Arthur VAN - **Antimicrobial resistance in bacteria**. *Central European Journal of Medicine*. 4:2 (2009) 141–155.
13. RYE, Connie; WISE, Robert; JURUKOVSKI, Vladimir; DESAIX, Jean; CHOI, Jung; AVISSAR, Yael - **Biology: Chapter 9 Cell communication** [online]. Houston, Texas : OpenStax, 2013 Available at: <URL:<https://openstax.org/details/books/biology>>. ISBN 9781938168093.
14. HOPWOOD, David A. - **How do antibiotic-producing bacteria ensure their self-resistance before antibiotic biosynthesis incapacitates them?**. *Molecular Microbiology*. 63:4 (2007) 937–940.
15. WRIGHT, Gerard D. - **Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification**. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57:10 (2005) 1451–1470.
16. ETERNA DA COSTA, Marisa; MACHADO, Humberto S. - **Evolution of Antimicrobial Resistance in Europe: A Factual Review**. *Journal of Allergy & Therapy*. 8:1 (2017) 1–14.
17. HOLMES, Randall K.; JOBLING, Michael G. - **Medical Microbiology: Chapter 5 Genetics** [Online]. 4th. ed. University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996 [Accessed on 9 jul. 2018]. Available at: <URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21413277>>. ISBN 0963117211.
18. MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. - **Medical microbiology E-book** [Online]. 8th. ed. Canada : Elsevier Health Sciences, 2016 [Accessed

on 29 mar. 2018]. Available at: <URL:https://books.google.pl/books?id=j-qeCgAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-PT&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false>. ISBN 9780323359528.

19. FURUYA, E. Yoko; LOWY, Franklin D. - **Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting**. Nature Reviews Microbiology. 4:1 (2006) 36–45.
20. ČUDARS, Edgars - **Paplašināta spektra β-laktamāzes kodējošo gēnu noteikšana Escherichia coli kultūrās, kas izolētas no mājas cūkām** [Online]. Latvijas Universitāte, 2017 Available at: <URL:https://www.researchgate.net/publication/323992551%0APaplašināta>
21. NORDMANN, Patrice; NAAS, Thierry; POIREL, Laurent - **Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae**. Emerging Infectious Diseases. 17:10 (2011) 1791–1798.
22. IREDELL, Jon; BROWN, Jeremy; TAGG, Kaitlin - **Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications**. BMJ. 352 (2016).
23. PARTRIDGE, Sally R. - **Analysis of antibiotic resistance regions in Gram-negative bacteria**. FEMS Microbiology Reviews. 35:5 (2011) 820–855.
24. WHO, World Health Organization - **Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics** [Online] [Accessed on 29 mar. 2018]. Available at: <URL:http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf>
25. SOUSA, João Carlos De - **Manual de Antibióticos Antibacterianos**. 2nd. ed. Universidade Fernando Pessoa, 2006. ISBN 972-8830-41-6.
26. KONG, Kok-Fai; SCHNEPER, Lisa; MATHEE, Kalai - **Beta-lactam Antibiotics: From Antibiosis to Resistance and Bacteriology**. APMIS. 118:1 (2010) 1–36.
27. ÖZTÜRK, Hakime; OZKIRIMLI, Elif; ÖZGÜR, Arzucan - **Classification of beta-lactamases and Penicillin Binding Proteins using ligand-centric network models**. PLoS ONE. 10:2 (2015) e0117874.
28. PATERSON, David L. - **Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae**. American Journal of Infection Control. 119:6 Supplement (2006) 20–28.
29. RAWAT, Deepti; NAIR, Deepthi - **Extended-spectrum β-lactamases in gram**

negative bacteria. Journal of Global Infectious Diseases. 2:3 (2010) 263.

30. SHAIKH, Sibghatulla; FATIMA, Jamale; SHAKIL, Shazi; RIZVI, Syed Mohd Danish; KAMAL, Mohammad Amjad - **Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment.** Saudi Journal of Biological Sciences. 22 (2015) 90–101.

31. NORDMANN, Patrice; DORTET, Laurent; POIREL, Laurent - **Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: Here is the storm!.** Trends in Molecular Medicine. 18:5 (2012) 263–272.

32. TSAI, Yu-Kuo; LIOU, Ci-Hong; FUNG, Chang-Phone; LIN, Jung-Chung; SIU, L. Kristopher - **Single or in Combination Antimicrobial Resistance Mechanisms of Klebsiella pneumoniae Contribute to Varied Susceptibility to Different Carbapenems.** PLoS ONE. 8:11 (2013) e79640.

33. PALZKILL, Timothy - **Metallo-β-lactamase structure and function Timothy.** Annals of the New York Academy of Sciences. 1277 (2013) 91–104.

34. PAPP-WALLACE, Krisztina M.; ENDIMIANI, Andrea; TARACILA, Magdalena A.; BONOMO, Robert A. - **Carbapenems: Past, present, and future.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 55:11 (2011) 4943–4960.

35. ARNOLD, Ryan S.; THOM, Kerri A; SHARMA, Saarika; PHILLIPS, Michael; JOHNSON, J. Kristie; MORGAN, Daniel J. - **Emergence of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC)- Producing Bacteria.** South Med J. 104:1 (2011) 40–45.

36. POIREL, Laurent; JAYOL, Aurélie; NORDMANN, Patrice - **Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes.** American Society for Microbiology. 30:2 (2017) 557–596.

37. NCBI, National Center For Biotechnology Information - **Colistin | C52H98NI6O13 - PubChem** [Online], upd. 2005. [Accessed on 24 jul. 2018]. Available at: <URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/colistin#section=Top>>

38. LOHO, Tonny; DHARMAYANTI, Anti - **Colistin: an antibiotic and its role in multiresistant Gram-negative infections.** Acta medica Indonesiana - The Indonesian Journal of Internal Medicine. 47:2 (2015) 157–168.

39. SRINIVAS, Pavithra; RIVARD, Kaitlyn - **Polymyxin Resistance in Gram-negative**

Pathogens. Current Infectious Disease Reports. 19:11 (2017) 38.

40. WHO, World Health Organization - **WHO updates Essential Medicines List with new advice on use of antibiotics, and adds medicines for hepatitis C, HIV, tuberculosis and cancer.** [Online], upd. 2017. [Accessed on 24 jul. 2018]. Available at: <URL:<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/en/>>

41. MARTIS, Nihal; LEROY, Sylvie; BLANC, Véronique - **Colistin in multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa blood-stream infections: A narrative review for the clinician.** Journal of Infection. 69 (2014) 1–12.

42. LIU, Yi Yun; WANG, Yang; WALSH, Timothy R.; YI, Ling Xian; ZHANG, Rong; SPENCER, James; DOI, Yohei; TIAN, Guobao; DONG, Baolei; HUANG, Xianhui; YU, Lin Feng; GU, Danxia; REN, Hongwei; SHEN, Jianzhong - **Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study.** Lancet Infectious Diseases. 16:2 (2016) 161–168.

43. SKOV, R. L.; MONNET, D. L. - **Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-I gene): three months later, the story unfolds.** Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles. 21:9 (2016) 30155.

44. BARON, Sophie; HADJADJ, Linda; ROLAIN, Jean Marc; OLAITAN, Abiola Olumuyiwa - **Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns.** International Journal of Antimicrobial Agents. 48:6 (2016) 583–591.

45. GIAMARELLOU, Helen - **Epidemiology of infections caused by polymyxin-resistant pathogens.** International Journal of Antimicrobial Agents. 48:6 (2016) 614–621.

46. OLAITAN, Abiola O.; MORAND, Serge; ROLAIN, Jean Marc - **Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria.** Frontiers in Microbiology. 5 (2014) 643.

47. XAVIER, Basil Britto; LAMMENS, C.; RUHAL, R.; BUTAYE, P.; GOOSSENS, H.; MALHOTRA-KUMAR, Surbhi - **Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene , mcr-2 , in Escherichia coli , Belgium , June.** Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles. 21:27 (2016) pii=30280.

48. SUN, Jian; ZHANG, Huimin; LIU, Ya Hong; FENG, Youjun - **Towards Understanding**

- MCR-like Colistin Resistance.** Trends in Microbiology. 26:9 (2018) 794–808.
49. JEANNOT, Katy; BOLARD, Arnaud; PLÉSIAT, Patrick - **Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms.** International Journal of Antimicrobial Agents. 49:5 (2017) 526–535.
50. YIN, Wenjuan; LI, Hui; SHEN, Yingbo; LIU, Zhihai; WANG, Shaolin; SHEN, Zhangqi; ZHANG, Rong; WALSH, Timothy R.; SHEN, Jianzhong; WANG, Yang - **Novel Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene mcr-3 in Escherichia coli.** American Society for Microbiology. 8:3 (2017) e00543-17.
51. WANG, Xiaoming; WANG, Yao; ZHOU, Ying; LI, Jiyun; YIN, Wenjuan; WANG, Shaolin; ZHANG, Suxia; SHEN, Jianzhong; SHEN, Zhangqi; WANG, Yang - **Emergence of a novel mobile colistin resistance gene, mcr-8, in NDM-producing Klebsiella pneumoniae.** Emerging Microbes & Infections. 7:1 (2018) 122–130.
52. YANG, Yong-Qiang; LI, Yun-Xia; LEI, Chang-Wei; ZHANG, An-Yun; WANG, Hong-Ning - **Novel plasmid-mediated colistin resistance gene mcr-7.1 in Klebsiella pneumoniae.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 73:7 (2018) 1791–1795.
53. CARATTOLI, Alessandra; VILLA, Laura; FEUDI, Claudia; CURCIO, Ludovica; ORSINI, Serenella; LUPPI, Andrea; PEZZOTTI, Giovanni; MAGISTRALI, Chiara Francesca - **Novel plasmid-mediated colistin resistance mcr-4 gene in Salmonella and Escherichia coli , Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016.** Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles. 22:31 (2017) pii=30589.
54. BOROWIAK, Maria; FISCHER, Jennie; HAMMERL, Jens A.; HENDRIKSEN, Rene S.; SZABO, Istvan; MALORNY, Burkhard - **Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, mcr-5, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting Salmonella enterica subsp. enterica serovar Paratyphi B.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 72:12 (2017) 3317–3324.
55. PARTRIDGE, Sally R.; PILATO, Vincenzo Di; DOI, Yohei; FELDGARDEN, Michael; HAFT, Daniel H.; KLIMKE, William; KUMAR-SINGH, Samir; LIU, Jian-Hua; MALHOTRA-KUMAR, Surbhi; PRASAD, Arjun; ROSSOLINI, Gian Maria; SCHWARZ, Stefan; SHEN, Jianzhong; XAVIER, Basil Britto - **Proposal for assignment of allele numbers for mobile colistin resistance (mcr) genes.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy. July (2018) 1–6.
56. ABUOUN, Manal; STUBBERFIELD, Emma J.; DUGGETT, Nick A.; KIRCHNER, Miranda;

DORMER, Luisa; NUNEZ-GARCIA, Javier; RANDALL, Luke P.; LEMMA, Fabrizio; CROOK, Derrick W.; TEALE, Christopher; SMITH, Richard P.; ANJUM, Muna F. - **mcr-1 and mcr-2 variant genes identified in Moraxella species isolated from pigs in Great Britain from 2014 to 2015**. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 72:10 (2017) 2745–2749.

57. MA, Shizhen; SUN, Chengtao; HULTH, Anette; LI, Jiyun; NILSSON, Lennart E.; ZHOU, Yuqing; BÖRJESSON, Stefan; BI, Zhenwang; BI, Zhenqiang; SUN, Qiang; WANG, Yang - **Mobile colistin resistance gene mcr-5 in porcine Aeromonas hydrophila**. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 73:7 (2018) 1777–1780.

58. CANNATELLI, Antonio; GIANI, Tommaso; D'ANDREA, Marco Maria; PILATO, Vincenzo Di; ARENA, Fabio; CONTE, Viola; TRYFINOPOULOU, Kyriaki; VATOPOULOS, Alkiviadis; ROSSOLINI, Gian Maria - **MgrB inactivation is a common mechanism of colistin resistance in KPC-producing klebsiella pneumoniae of clinical origin**. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 58:10 (2014) 5696–5703.

59. POIREL, Laurent; JAYOL, Aurélie; BONTRON, Séverine; VILLEGAS, Maria Virginia; OZDAMAR, Melda; TÜRKÖGLÜ, Salih; NORDMANN, Patrice - **The mgrB gene as a key target for acquired resistance to colistin in Klebsiella pneumoniae**. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 70:1 (2015) 75–80.

60. GIANI, Tommaso; ARENA, Fabio; VAGGELLI, Guendalina; CONTE, Viola; CHIARELLI, Adriana; ANGELIS, Lucia Henrici DE; FORNAINI, Rossella; GRAZZINI, Maddalena; NICCOLINI, Fabrizio; PECILE, Patrizia; ROSSOLINI, Gian Maria - **Large Nosocomial Outbreak of Colistin-Resistant, Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae Traced to Clonal Expansion of an mgrB Deletion Mutant**. *Journal of Clinical Microbiology*. 53:10 (2015) 3341–3344.

61. LUSA; PÚBLICO - **Vinte e seis doentes isolados devido a bactéria multirresistente**. Público. [Online] (11 aug. 2018). [Accessed at 22 aug. 2018]. Available at: <URL:https://www.publico.pt/2018/08/11/sociedade/noticia/vinte-e-seis-doentes-isolados-devido-a-bacteria-multirresistente-1840802>

62. DN; LUSA - **Oito doentes isolados no hospital devido a bactéria multirresistente**. Diário de Notícias. [Online] (13 apr. 2018). [Accessed on 22 aug. 2018]. Available at: <URL:https://www.dn.pt/portugal/interior/oito-doentes-isolados-no-hospital-de-viseu-devido-a-bacteria-multirresistente-9256220.html>

63. EXPRESSO; LUSA - **São já 35 os doentes isolados em Penafiel devido a bactéria.** Expresso. [Online] (16 aug. 2018). [Accessed on 22 aug. 2018]. Available at: <URL:https://expresso.sapo.pt/sociedade/2018-08-16-Sao-ja-35-os-doentes-isolados-em-Penafiel-devido-a-bacteria#gs.=k4hGB4>
64. FIGUEIREDO, Rui; CARD, Roderick M.; NUNEZ, Javier; POMBA, Constança; MENDONÇA, Nuno; ANJUM, Muna F.; SILVA, Gabriela Jorge DA - **Detection of an mcr-I-encoding plasmid mediating colistin resistance in Salmonella enterica from retail meat in Portugal.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 71:8 (2016) 2338–2340.
65. CAMPOS, J.; CRISTINO, L.; PEIXE, L.; ANTUNES, Patricia - **MCR-I in multidrug-resistant and copper-tolerant clinically relevant Salmonella 1,4,[5],12:i:- and S. Rissen clones in Portugal, 2011 to 2015.** Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles. 21:26 (2016) pii=30270.
66. KIEFFER, Nicolas; AIRES-DE-SOUSA, Marta; NORDMANN, Patrice; POIREL, Laurent - **High rate of MCR-I-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae among pigs, Portugal.** Emerging Infectious Diseases. 23:12 (2017) 2023–2029.
67. SCHWARZ, Stefan; JOHNSON, Alan P. - **Transferable resistance to colistin: A new but old threat.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 71:8 (2016) 2066–2070.
68. MENDES, Ana Constança; NOVAIS, Ângela; CAMPOS, Joana; RODRIGUES, Carla; SANTOS, Cláudia; ANTUNES, Patrícia; RAMOS, Helena; PEIXE, Luísa - **mcr-I in Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae in Hospitalized Patients, Portugal, 2016–2017.** Emerging Infectious Diseases. 24:4 (2018) 762–766.
69. ANTUNES, Patrícia; CAMPOS, Joana; MOURÃO, Joana; PEREIRA, Joana; NOVAIS, Carla; PEIXE, Luísa - **Inflow water is a major source of trout farming contamination with Salmonella and multidrug resistant bacteria.** Science of the Total Environment. 642 (2018) 1163–1171.
70. MERKEVICIENE, Lina; KLIMIENE, Irena; SIUGZDINIENE, Rita; VIRGAILIS, Marius; MOCKELIUNAS, Raimundas; RUZAUSKAS, Modestas - **Prevalence and molecular characteristics of multi-resistant Escherichia coli in wild birds.** Acta Veterinaria Brno. 87:1 (2018) 9–17.
71. SUN, Jian; ZENG, Ximin; LI, Xing-Ping; LIAO, Xiao-Ping; LIU, Ya-Hong; LIN, Jun - **Plasmid-mediated colistin resistance in animals: current status and future**

directions. *Animal Health Research Reviews*. 18:2 (2017) 136–152.

72. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, CDC - **Introduction to Public Health|Public Health 101 Series** [Online], upd. 2014. [Accessed on 28 jul. 2018]. Available at: <URL:<https://www.cdc.gov/publichealth101/public-health.html>>

73. REBELO, Ana Rita; BORTOLAIA, Valeria; KJELDGAARD, Jette S.; PEDERSEN, Susanne K.; LEEKITCHAROENPHON, Pimlapas; HANSEN, Inge M.; GUERRA, Beatriz; MALORNY, Burkhard; BOROWIAK, Maria; HAMMERL, Jens Andre; BATTISTI, Antonio; FRANCO, Alessia; ALBA, Patricia; HENDRIKSEN, Rene S. - **Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated colistin resistance determinants, mcr-1, mcr-2, mcr-3, mcr-4 and mcr-5 for surveillance purposes.** *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles*. 23:6 (2018) pii=17-00672.

74. HERNÁNDEZ, M.; IGLESIAS, M. R.; RODRÍGUEZ-LÁZARO, D.; GALLARDO, A.; QUIJADA, N. M.; MIGUELA-VILLOLDO, P.; CAMPOS, M. J.; PÍRIZ, S.; LÓPEZ-OROZCO, G.; FRUTOS, C. DE; SÁEZ, J. L.; UGARTE-RUIZ, María; DOMÍNGUEZ, L.; QUESADA, A. - **Co-occurrence of colistin-resistance genes mcr-1 and mcr-3 among multidrug-resistant Escherichia coli isolated from cattle, Spain, September 2015.** *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles*. 22:31 (2017) pii=30586.

75. BEAN, David C.; WAREHAM, David W. - **Pentamidine: a drug to consider repurposing in the targeted treatment of multi-drug resistant bacterial infections?.** *Journal of Laboratory and Precision Medicine*. 2:7 (2017) 49–52.

76. STOKES, Jonathan M.; MACNAIR, Craig R.; ILYAS, Bushra; FRENCH, Shawn; CÔTÉ, Jean Philippe; BOUWMAN, Catrien; FARHA, Maya A.; SIERON, Arthur O.; WHITFIELD, Chris; COOMBES, Brian K.; BROWN, Eric D. - **Pentamidine sensitizes Gram-negative pathogens to antibiotics and overcomes acquired colistin resistance.** *Nature Microbiology*. 2:17028 (2017) 1–21.

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

FARMÁCIA TOMAZ



Abreviaturas

ANF – Associação Nacional das Farmácias

GSK – GlaxoSmithKline

IMC – índice de massa corporal

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM – medicamentos sujeitos a receita médica

OTC'S – medicamentos *over the counter*

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O relatório que a seguir se apresenta espelha a minha experiência aquando do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, pelo Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

De acordo com a legislação em vigor, o farmacêutico deve ter na sua formação, de pelo menos cinco anos, a título de poder obter a sua carteira profissional, um estágio de seis meses em farmácia comunitária ou num hospital, sob orientação devida.^{1; 2; 3; 4}

Enquanto estudantes de ciências farmacêuticas, é essencial garantirmos a nossa preparação para o futuro papel que desempenharemos enquanto profissionais de saúde e, portanto, o período de estágio curricular representa um treino e uma preparação fulcral, ajudando-nos a integrar a realidade da profissão farmacêutica na atualidade. Neste sentido, realizei 3 meses de estágio em Farmácia Hospitalar, ao abrigo do Programa *Erasmus+*, em Varsóvia, na Polónia, e 4 meses de estágio em Farmácia Comunitária, na Farmácia Tomaz, em Leiria.

Este último estágio vai ser de seguida analisado através de uma Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), um processo normalmente utilizado para definir os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*) de uma organização ou processo, tal como as oportunidades (*Opportunities*) ou ameaças (*Threats*) a que está exposta. Esta análise pode ser dividida em dois níveis: interno e externo, onde no primeiro se focam as características inerentes ao projeto analisado (pontos fortes e fraquezas) e a nível externo se consideram fatores que o podem afetar e/ou ao seu desempenho (oportunidades e ameaças).^{5; 6}

Posteriormente à análise, aproveitarei para partilhar alguns casos de aconselhamento que considero interessantes e que enriqueceram o meu percurso.

2. A Farmácia Tomaz

A Farmácia Tomaz, legalmente denominada Farmatomaz Lda., localiza-se nos Pousos, uma das localidades do distrito de Leiria e tem uma equipa constituída por três farmacêuticas, uma auxiliar de farmácia e pelo Diretor Técnico, o Dr. Amado Tomaz.

O horário de funcionamento é bastante alargado – de segunda-feira a sexta-feira, das 9h às 21h, e aos fins de semana e feriados, das 9h às 19h, com intervalo para almoço das 13h às 15h. Ao longo das mais de 648h de estágio, o meu horário variou entre as 8 e as 10h por dia, permitindo-me testemunhar variações de afluência do público e ter uma convivência frequente com todos os membros da equipa.

A farmácia pertence a um grupo de 4 farmácias, do Grupo Beatriz Godinho, distribuídas por várias localidades do distrito de Leiria. Esta dinâmica organizacional possibilitou, entre outros aspetos, uma maior troca de experiências entre farmácias e pude testemunhar, por exemplo, a variedade da rotatividade de *stocks* dependendo da localização da farmácia.

A Farmácia Tomaz alterou a sua localização há 2 anos, passando do centro da localidade de Pousos para uma zona de passagem, mas que está relativamente no centro de várias aldeias circundantes e perto do centro de saúde local. Deste modo, o público da farmácia foi sempre bastante variado, assim como os casos clínicos que pude testemunhar durante o meu período de estágio.



Figura 1 - Logotipo do Grupo de Farmácias Beatriz Godinho

3. Análise SWOT

No esquema seguinte apresento os tópicos que abordarei na minha análise SWOT:



Figura 2 - Esquema de síntese da minha análise SWOT

3.1. Forças

3.1.1. Aconselhamento de produtos de uso veterinário

Ao início, deparei-me com uma barreira a nível dos aconselhamentos de produtos de uso veterinário, baseada na pouca consolidação de conhecimentos prévios nesta área, apesar de constar no currículo do MICEF uma unidade curricular focada nos produtos de uso veterinário – é impossível, apenas numa unidade curricular, abordar todas as áreas-alvo de aconselhamento, assim como todas as variantes animais.

No entanto, rapidamente adquiri facilidade no aconselhamento destes produtos e esclarecimento de dúvidas aos utentes, em parte devido a uma formação fornecida pela Bayer que retratou vários medicamentos veterinários da marca, mas também devido à elevada afluência de utentes que procuravam esclarecimentos nesta área.

Uma parte significativa do público-alvo da farmácia procura aconselhamento de produtos de uso veterinário, sendo que para além de serem as prescrições médico-veterinárias, o mesmo acontece com medicamentos de venda livre, especialmente destinados aos animais domésticos. Muito frequentemente, provavelmente influenciado pela época do ano, esclareci utentes quanto à desparasitação externa dos animais domésticos.

3.1.2. Aconselhamento de puericultura

Desde produtos de higiene e cuidados diários de bebés, a produtos de cariz alimentar a eles direcionados, mas também produtos focados no pré e pós-parto, a Farmácia Tomaz contém uma variedade de produtos de puericultura alargada.

Para além dos produtos mencionados, o aconselhamento das mães foi também frequente no campo dos medicamentos, tanto sujeitos a receita médica (MSRM), como não sujeitos a receita médica (MNSRM). Há que ter em conta que a falta de estudos e ensaios clínicos de medicamentos, nas taxas etárias da pediatria, condicionam muito o aconselhamento nesta área, pelo que foi sempre necessária redobrada atenção nestes casos e por várias vezes discuti com a equipa as alternativas existentes.

Perto do final do meu período de estágio, a farmácia renovou o acordo com a marca Nutribén[®], o que permitiu ainda mais a expansão dos meus conhecimentos sobre nutrição infantil e o contacto com variadas gamas da mesma marca.

3.1.3. Equipa da farmácia e sua orientação

A equipa da farmácia foi, sem dúvida, um fator indispensável para o sucesso do meu estágio curricular. Desde o início, todos os membros da equipa, especialmente a minha orientadora externa, a farmacêutica Ana Silva, mostraram uma grande disponibilidade em acompanhar o meu trabalho, em orientar a minha atuação e em aconselhar-me em todas as tarefas e novos desafios que fossem surgindo.

Há que ter em conta que nunca tendo eu realizado estágio prévio em farmácia comunitária, foi necessária uma apresentação de todo o universo desta área, passando pelo software farmacêutico Sifarma 2000®, às tarefas de gestão e organização farmacêutica, assim como pelo propriamente dito aconselhamento farmacêutico, entre as inúmeras outras tarefas.

Sendo a equipa, uma equipa jovem, entusiástica, multifuncional, organizada e trabalhadora, desde cedo me motivaram e inspiraram a dar o meu melhor, naquele que foi o meu primeiro contacto com a farmácia de oficina. O espírito de equipa e integração no ambiente de trabalho ditaram-se essenciais para que melhorasse diariamente a minha prestação enquanto estagiária e enquanto futura profissional de saúde.

3.1.4. Existência de serviço de nutrição e dietética

A existência de um serviço de nutrição e dietética quinzenal, associado à presença de profissionais qualificados por acordo com um serviço privado de nutrição, permitiu-me estar em contacto com gamas de produtos para este propósito, mas também integrar a realidade das farmácias da atualidade – o objetivo é inovar e melhorar a resposta ao público, simultaneamente destacando-se a singularidade da farmácia, o que muitas vezes é conseguido por aumento do número e variedade de serviços (farmacêuticos e não só), associados à farmácia.

Existindo uma gama de produtos específica do serviço privado associado à farmácia, o aconselhamento de produtos de cariz nutricional e suplementar partiu muitas vezes da nutricionista, especialmente associado às primeiras consultas. No entanto, vários utentes procuraram aconselhamento acerca das gamas de dietética disponíveis na farmácia, fora da componente de consulta, pelo que o conhecimento das profissionais farmacêuticas nesta área se mostrou valioso. Aquando do meu estágio, a equipa teve a oportunidade de participar numa formação, no local, fornecida por uma das delegadas da empresa de acompanhamento nutricional e dietética associada à farmácia, onde foram inclusive partilhadas dicas e fluxogramas de aconselhamento.

3.1.5. Facto de ser a única estagiária

Sendo a única estagiária presente na Farmácia Tomaz, foi possível ter um maior acompanhamento por parte da equipa, dependendo da disponibilidade existente no momento. O meu ritmo de aprendizagem progrediu de forma rápida e motivada, sempre com disponibilidade por parte da equipa para o esclarecimento das minhas dúvidas e acompanhamento da minha evolução.

Ter um ritmo de trabalho calmo na farmácia, na maioria das vezes, também me permitiu acompanhar o trabalho da equipa mais de perto, nomeadamente os atendimentos ao público, pelo que desde cedo ganhei experiência nessa tarefa, em particular. Facilmente ganhei autonomia no atendimento e, apesar de ter uma média de tempo de atendimento superior às profissionais da equipa, principalmente devido à minha inexperiência, rapidamente me adaptei ao processo e à comunidade em si, em diferentes tipos de aconselhamento.

3.1.6. Horário de funcionamento da farmácia

Em conjunto com as indicações da minha orientadora, por a farmácia ter um horário de funcionamento alargado (como já foi descrito), foi possível construir o meu próprio horário de estágio, de modo a poder cumprir o número de horas estipulado pela Faculdade de Farmácia, mas, principalmente, poder presenciar as diferenças na afluência do público, em vários momentos do horário de trabalho.

A existência de “períodos de maior afluência” foi notória, correspondendo usualmente aos horários de almoço e término de trabalho dos utentes (entre as 18h e as 20h). Também se verificou uma maior afluência nos primeiros dias de cada mês, provavelmente relacionado com o receber de vencimentos por parte dos utentes.

Estando presente por longos períodos diários, senti que experienciei todos os momentos de importância no dia-a-dia de um farmacêutico, desde a abertura da farmácia e início do sistema, ao receber de encomendas, culminando na execução do fecho de caixa e da farmácia no final do dia, com assistência de uma das farmacêuticas em serviço. Isto também facilitou o testemunho dos mais variados casos clínicos, devido às diferenças do público alvo dependendo da altura do dia – por exemplo, de manhã a presença de utentes idosos foi o mais frequente, enquanto que nos períodos de final do dia se verificou maior afluência de utentes de faixas etárias mais baixas.

É de notar que em Leiria não existe, presentemente, um calendário de farmácias de serviço, uma vez que existem várias farmácias abertas 24h por dia, pelo que não testemunhei essa experiência, apesar da equipa ter partilhado comigo como se processava tal parte da atividade, em anteriores anos.

3.1.7. Inexistência de robô

A inexistência de robô numa farmácia pode ser vista como uma desvantagem, uma vez que leva a um maior dispêndio de tempo na procura e arrumação de medicamentos. Contudo, não foi essa a minha perspetiva relativamente ao tópico.

Sendo uma farmácia relativamente pequena e existindo, por vezes, tempos mortos, a variante do tempo dispensado nas tarefas anteriormente referidas não era significativa. Para além disso, a obrigatoriedade de realizar a arrumação de medicamentos manualmente permitiu-me um maior contacto com as caixas e com os medicamentos em si, facilitando a integração de conhecimentos, principalmente no que toca à associação de nomes de princípios ativos a denominações comerciais de medicamentos. Isto foi possível, também, devido à organização da farmácia, que facilita este tipo de associação: agrupa os medicamentos por ordem alfabética de princípio ativo e, para cada um deles, agrupam-se os medicamentos genéricos por ordem alfabética de laboratório farmacêutico, associando, no final, os medicamentos de marca.

Este contacto assíduo e frequente aumentou a rapidez com que consegui memorizar e associar visualmente os medicamentos aos seus princípios ativos, sendo uma tarefa que considerei de extrema vantagem, principalmente no período inicial do meu estágio curricular.

3.1.8. Localização da farmácia

Tal como já referi acima, a farmácia está situada numa localização versátil, o que leva a uma grande variedade de público-alvo.

Situando-se no centro de várias aldeias e perto do centro de saúde, a maior parte dos utentes pertencia a uma mais elevada faixa etária (idosa), tendo sido frequentes os casos de polimedicação e de necessidade de aconselhamento, que muitas vezes levaram a longos atendimentos. Isto também levou a que muitas vezes os utentes recorressem à farmácia após

consultas médicas, inclusive de cariz pediátrico, pelo que experienciei, por várias vezes, contacto com vacinas do Plano Nacional de Vacinação, aumentando significativamente o meu conhecimento na área.

Tendo em conta o facto de a farmácia estar numa zona de passagem, o parque de estacionamento adjacente constitui uma vantagem na paragem de utentes provenientes de várias zonas. O atendimento de utentes de origem estrangeira foi frequente, incluindo emigrantes e turistas, sendo que a presença destes últimos se deveu, muitas vezes, à sua deslocação até ao Santuário de Fátima, dado que a farmácia se situa no trajeto. Os conhecimentos de línguas estrangeiras mostraram-se importantes, se não, indispensáveis, de maneira a conseguir comunicar com estes utentes.

3.1.9. Medição de parâmetros bioquímicos

Devido à elevada amostra de população idosa associada à farmácia, a medição de parâmetros bioquímicos revelou-se uma tarefa diária.

No início do meu período de estágio foi-me apresentado o gabinete de prestação de serviços da farmácia, onde estão armazenados os materiais inerentes às devidas medições, e foram-me facultados os procedimentos materializados inerentes aos serviços prestados na farmácia. Estes, são⁷:

- Administração de Injetáveis;
- Administração de Vacinas;
- *Check-Up* Farmácia (conjunto económico que inclui a medição de vários parâmetros bioquímicos, nomeadamente: glicémia em jejum, colesterol total, triglicéridos, pressão arterial e índice de massa corporal [IMC]);
- Colesterol total;
- Consulta Audiologia;
- Consulta Nutrição e Dietética;
- Glicémia;
- IMC;
- Perímetro abdominal;
- Pressão arterial e Frequência cardíaca;
- Risco cardiovascular;

- Teste de gravidez;
- Triglicéridos.

Muitos destes procedimentos já me eram familiares, uma vez que anteriormente tinha participado em vários rastreios para promoção do carro de curso, no 3º ano de curso, tendo inclusive tido formação na Delegação Centro da Fundação Portuguesa de Cardiologia, no âmbito da deteção e controle dos fatores de risco das doenças cardiovasculares.

Deste modo, executei por várias vezes medições de parâmetros bioquímicos, primeiramente acompanhada e, posteriormente, de forma autónoma. Também tive a oportunidade de testemunhar, com permissão dos utentes, a administração de injetáveis.

Note-se ainda que a farmácia dispõe de uma balança e de um aparelho para medição de tensão arterial fixos e acessíveis aos utentes, pelo que nestes serviços a colaboração do farmacêutico é facultativa, baseando-se maioritariamente em esclarecimentos finais acerca dos resultados obtidos.

3.1.10. Multiplidade de tarefas

Apesar de cada membro da equipa da farmácia ser polivalente, cada membro tem atribuídas funções específicas no rol de funções de um farmacêutico de oficina.

Ao longo do meu período de estágio, cada membro da equipa me inteirou das suas funções, algo que considero como uma das maiores valências da minha experiência de estágio. Tendo consciência de que não estarei encarregue da totalidade destas tarefas num futuro local de emprego em farmácia comunitária, considero de extrema utilidade ter sido orientada em todas elas, pois sentir-me-ei mais à vontade aquando da sua futura realização, podendo já afirmar que contribuíram para a melhoria da minha versatilidade.

Percorri um leque muito variado de tarefas, na sua maioria de *back office*, que incluiu: receção e gestão de encomendas, gestão de devoluções, verificação de registos de medicamentos manipulados e matérias primas, verificação e regularização de *stocks*, verificação e regularização de validades, faturação e registo dos dados mensais respetivos em CD, registo de temperaturas e conferência do receituário. Previamente à realização destas tarefas consultei os procedimentos normalizados existentes na farmácia e recebi orientação de um dos membros da equipa; ao longo do estágio criei o meu próprio dossier de procedimentos,

com algumas observações úteis, ao qual pude recorrer para me guiar até à memorização dos procedimentos.

3.2. Fraquezas

3.2.1. Aconselhamento de dermofarmácia e cosmética

O aconselhamento em dermofarmácia e cosmética é algo de extrema complexidade, principalmente devido ao elevado número de marcas e gamas existentes em farmácias. Para além disso, o público-alvo destes aconselhamentos é, por norma, muito exigente e conhecedor de mercado, pelo que se torna indispensável o farmacêutico manter-se atualizado quanto às ofertas atuais.

O facto de não existirem muitas marcas e gama de produtos de dermofarmácia e cosmética na Farmácia Tomaz, e de não ter tido muita prática neste âmbito, poderá representar uma barreira no meu desempenho numa futura farmácia mais enriquecida em termos de marcas e gamas de cosmética.

Ainda assim, não considero que não tenha tido, totalmente, contacto com este tipo de vertente farmacêutica, uma vez que tive a oportunidade de frequentar duas formações nesta área, dos laboratórios Pierre-Fabre® e Isdin®, que melhoraram a minha prestação neste campo, durante o meu período de estágio. Para além disso, a farmácia possui recursos materiais de apoio que pude consultar e que contribuíram, uma vez mais, para a enriquecer os meus conhecimentos.

3.2.2. Existência de tempos mortos

Apesar da localização e do horário alargado da Farmácia Tomaz constituírem vantagens, como já foi referido nos pontos fortes respetivos, a existência de tempos mortos revelou-se uma constante, constituindo uma fraqueza da minha experiência.

Diversas causas terão estado na origem destes tempos mortos: uma delas poderá ser a adversidade climática - tanto as chuvas fortes, como as ondas de calor que todo o país experienciou, limitaram o acesso do público à farmácia, tendo em conta que a maioria dos utentes eram de idade mais avançada e se dirigiam à farmácia a pé; outra poderá ser a época

do ano, sendo que, apesar de o número de turistas aumentar, também aumenta o número de utentes locais de férias, pelo que a afluência diminui naturalmente.

A própria localização poderá estar, também, relacionada, pois sendo uma zona de passagem, uma parte dos atendimentos revela-se esporádica e nem sempre existe a mesma densidade diária de utentes. Para além disto, sendo uma farmácia relativamente pequena, o número de tarefas diárias de *back office* é facilmente distribuído por um curto período de tempo.

No entanto, graças à equipa dinâmica da farmácia, foi possível tirar o máximo partido dos tempos com menos afluência e menos tarefas, aproveitando para explorar marcas de produtos, procedimentos diversos e consultar informação científica acerca de medicamentos, diminuindo, assim, lacunas de conhecimento existentes e ganhando experiência no contexto do estágio curricular. Os períodos de menos movimento também facilitaram o contacto com os medicamentos locais, aproveitando para melhorar e conhecer a organização de lineares, armazém e outros locais de exposição e arrumação de medicamentos.

3.2.3. Facto de ser o meu primeiro estágio em Farmácia de Oficina

Tendo esta sido a minha primeira experiência na área de farmácia comunitária, foram visíveis alguns traços da minha inexperiência, principalmente no início do meu período de estágio e maioritariamente em alguns campos específicos, nomeadamente no aconselhamento de MNSRM ou medicamentos *over the counter* (OTC'S).⁸

Isto levou a que primeiramente me dedicasse mais a tarefas de *back office* tais como as que referi anteriormente, mas sem nunca descurar a parte que sempre achei mais apelativa: a interação com o utente e aconselhamento farmacêutico. Felizmente, desde cedo que a minha orientadora me incentivou a acompanhá-la nos atendimentos, de modo a conseguir integrar-me no ambiente da farmácia, a expandir os meus conhecimentos e a ganhar confiança no meu desempenho e relacionamento com o público.

Ainda que no início tenha tido maiores tempos de atendimento e algumas dificuldades de adaptação (tais como demorar algum tempo a encontrar um medicamento e ter dificuldade em lembrar os locais das várias gamas), rapidamente consegui gerir estas questões e aprendi a aplicar os meus novos conhecimentos na minha rotina diária.

3.2.4. Rara preparação de medicamentos manipulados

A preparação de medicamentos manipulados constitui, desde os primórdios da profissão farmacêutica, uma das funções mais características do farmacêutico de oficina. No entanto, cada vez mais é rara a produção de medicamentos manipulados na rotina de farmácia de oficina, sobretudo devido à versatilidade de produção da indústria farmacêutica (que já dá resposta à maioria das necessidades), mas também devido às recentes mudanças na legislação que diz respeito a esta classe de medicamentos.

Alguns dos documentos mais relevantes no campo dos manipulados são: o Decreto-Lei n.º 90/2004, de 20 de abril, que regula o regime de comparticipação dos medicamentos manipulados; a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, que estipula o regime jurídico a que devem obedecer a preparação e dispensa de medicamentos manipulados; e a circular da Associação Nacional das Farmácias (ANF) atualizada e enviada anualmente às farmácias, que define o fator F, segundo o qual se regulam os honorários a ter em conta no cálculo do preço do medicamento manipulado.⁹ Regulado por esta legislação, o preço dos medicamentos manipulados aumentou significativamente nos últimos anos, pelo que cada vez é menos frequente existir prescrição e dispensa deste tipo de medicamentos.

Ainda assim, tive a oportunidade de preparar e participar na preparação de medicamentos manipulados, no laboratório devidamente equipado da Farmácia Tomaz. A reconstituição de antibióticos na forma de suspensões orais era uma prática recorrente, mas para além dessas formulações, tive a oportunidade de preparar vaselina salicilada a 3% e a 10%, podendo a ficha de preparação desta última ser consultada no Anexo I.

É sempre importante salientar que para além da parte prática da preparação deste tipo de formulações, o preenchimento dos formulários associados, inclusive os de dispensa de matérias primas (internos à própria farmácia) e a ficha de preparação de medicamento manipulado (onde se incluem os cálculos do preço do medicamento), consiste numa tarefa igualmente importante, tal como a preparação do rótulo a anexar à preparação.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Facto de pertencer a um grupo de farmácias

A Farmácia Tomaz pertence a um grupo de quatro farmácias na zona de Leiria, tal como já foi referido. Esta situação levou a comunicações constantes com membros de outras farmácias, tanto por *e-mail*, como por linha telefónica, promovendo o contacto e a partilha entre profissionais de saúde e a proximidade entre as equipas.

Muitas vezes foram também discutidas questões relativas à gestão de encomendas, uma vez que, frequentemente, as encomendas a laboratórios eram orientadas pela gestora das farmácias e feitas como um todo, distribuindo produtos de acordo com a sua média de entradas e saídas por farmácia. Foi interessante poder estudar parte destes procedimentos, comparar gestões de *stock* entre farmácias dependentes da sazonalidade e localização, assim como estudar um pouco a sua dinâmica de grupo e funcionamento.

Estes tópicos levaram também à oportunidade de debater com a minha orientadora, aspetos éticos e profissionais da profissão farmacêutica, um equilíbrio necessariamente bem estudado e trabalhado, essencial para o sucesso de uma farmácia.

3.3.2. Formações

Na sequência do que já referi acima, em vários tópicos, tive a oportunidade de frequentar várias formações enquanto estagiária da Farmácia Tomaz, que podem ser divididas em dois tipos – externas e “no local”.

No que toca a formações externas, desloquei-me a diferentes locais de formação em Leiria, sempre acompanhada por um ou mais membros da equipa, e assisti a exposições dos laboratórios Pierre-Fabre (das marcas Avène® e Ducray®) e Isdin® na área da dermofarmácia e cosmética e proteção solar e, apresentada pelo laboratório GlaxoSmithKline (GSK), a uma formação sobre saúde oral, focando a marca Corega®.

As formações “no local” foram mais variadas, tanto em tema, como em abordagem, sendo que algumas consistiam em breves exposições que focavam produtos ou gamas específicos, dadas pelos delegados de laboratórios ou marcas aquando da sua passagem pela

farmácia, enquanto que outras visavam oradores disponibilizados para o propósito de realizarem uma formação de maior duração, na farmácia. Como exemplos das do primeiro tipo temos as formações dos produtos Guronsan[®], Gaviscon[®] e Lactacyd[®] Precious Oil; retratando as do último tipo, nomeiam-se a formação facultada pela veterinária que colaborou com a Bayer, na exposição de Produtos de Uso Veterinário, focando produtos com vista à desparasitação animal e a formação dada por parte de uma das profissionais da empresa de acompanhamento nutricional e dietética associada à farmácia, visando vários produtos da linha BECOME[®] e da marca Depuralina[®].

3.3.3. Marketing e dinamização da farmácia

Embora no grupo de farmácias exista uma farmacêutica encarregue pelo *marketing* do grupo de farmácias (como uma das suas funções individuais atribuídas), por várias vezes tive a oportunidade de trabalhar no *marketing* e dinamização da Farmácia Tomaz.

Desde materiais promocionais para exposições sazonais ou particulares, a *posts* nas redes sociais, foram várias as tarefas que realizei neste propósito. Alguns exemplos são o Cartaz do Concurso de Desenho do Dia da Criança, o Cartaz Promocional da Linha Primalba (da marca A-Derma Avoine Rhealba[®]) e vários *posts* ilustrando campanhas sazonais, como o linear da Proteção Solar e o linear do Dia da Mãe. Alguns dos materiais podem ser consultados nos anexos.

Colaborei, igualmente, com a equipa, na organização física de lineares e zonas de exposição promocionais, em épocas ou eventos específicos. Algo único que pude testemunhar foi o 2º aniversário de abertura da farmácia, naquela localização, dia em que a farmácia teve uma interação especial com os utentes.

3.3.4. Organização e instalações físicas da farmácia

Possuindo a Farmácia Tomaz instalações de tamanho relativamente pequeno, é de esperar que possua uma organização fácil e constante. No entanto, gostaria de salientar que esta se deve a um trabalho meticoloso e estudado por parte da equipa de trabalho.

As recentes instalações da farmácia permitem que a mesma disponha de acabamentos e aparência modernos, assim como de luminosidade apelativa e lineares e gôndolas situados

em locais estratégicos. Ainda assim, a organização da parte acessível ao público era estudada diariamente, trabalhando as zonas quentes e frias da farmácia, assim como os produtos-alvo do mês (dependiam de uma temática mensal estabelecida em todas as farmácias do grupo, que focava produtos sazonais). Ainda nesta área, havia sempre que ter em conta a exposição das promoções incitadas pelo Cartão das Farmácias Portuguesas, criação da ANF, que todos os meses promovia produtos-alvo diferentes.

Segundo informação da minha orientadora, a ANF também terá colaborado na própria organização física da farmácia referida, tendo esta participado num programa de melhoria contínua orientado por essa associação. Neste programa ter-se-ão trabalhado vários aspetos, incluindo a disposição física da farmácia e aspetos de gestão farmacêutica que melhorariam a eficácia e o desempenho da equipa de trabalho. Eu já não testemunhei esta dinâmica, uma vez que a farmácia já não fazia parte desse mesmo programa aquando do meu período de estágio.

Referindo agora a zona do *back office* e armazém, esta também tinha uma disposição cuidada, que fui estudando, muitas vezes aproveitando os tempos mortos para conseguir melhorar a sua organização e arrumação em conjunto com os membros da equipa, aproveitando para contactar com os produtos em *stock*. Já tendo mencionado o quanto a organização dos medicamentos me ajudou na tarefa de associar os princípios ativos e embalagens, aos medicamentos, existiam outros critérios a ter em conta na arrumação, como, por exemplo, o princípio *first-in, first-out*, que visava conseguir-se uma gestão mais efetiva das datas de validade dos produtos e em que os medicamentos de menor validade (usualmente os primeiros a terem sido recebidos do armazenista ou laboratório fornecedor) eram arrumados à frente ou em cima, de modo a saírem primeiro, e vice-versa.

3.4. Ameaças

3.4.1. Atualização de preços

Por norma, os preços dos medicamentos genéricos e as comparticipações dos medicamentos de marca são revistos trimestralmente, pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS), o que frequentemente resulta em alterações de preço, mais ou menos acentuadas. A título de exemplo, sempre que é lançado o primeiro genérico de um medicamento original, é notada uma diminuição da comparticipação do medicamento original.

Estas oscilações no preço dos medicamentos afetam a confiança do utente, principalmente os de mais elevada taxa etária que efetuam regimes crónicos de medicação. Por várias vezes assisti a atendimentos onde o utente duvidava da profissional de saúde, apesar de esta lhe ceder o medicamento usual/do laboratório usual (por consulta do histórico ou a pedido do próprio doente), por não ter o preço igual ao da compra anterior.

Outro caso frequente era a dúvida que era originada por indicação da receita eletrónica, onde se encontra um preço teórico do medicamento, (calculado com base no Guia dos medicamentos genéricos e dos preços de referência, na data da prescrição médica)¹⁰ – o que acontece é que podendo estas receitas apresentar linhas de prescrição com mais de 3 meses de validade, por vezes acontece que o preço do medicamento mais barato na data da dispensa já não corresponde ao que é apresentado na receita. Assim, testemunhei casos de utentes que questionavam o preço do medicamento cedido, por não ser igual ao apresentado na receita, resultando deste mesmo processo.

3.4.2. Falta de educação para a saúde por parte dos utentes (culminando na automedicação)

O utente da atualidade é um utente informado, interessado na sua própria saúde e que tem acesso a uma enorme variedade de recursos científicos que, muitas vezes, levam à sua automedicação. Esta ação pode também ser induzida, por exemplo, pelas sugestões ou conselhos de familiares ou amigos.

A falta de educação para a saúde do utente da atualidade constitui uma ameaça, uma vez que leva à criação de atrito na relação do mesmo, com o farmacêutico. Este último, devendo informar e educar o doente, depara-se com uma tarefa que nem sempre é fácil, dado o muito díspare nível de literacia e educação da sociedade atual, que depende de diversos fatores.

Encontrei muitos casos de automedicação do utente, onde na maioria das vezes o pedido não correspondia à indicação; variados pedidos de MSRMs sem a respetiva prescrição, muitas vezes por recomendação de conhecidos, mas sem indicação médica e, em mais raras ocasiões, pedidos de antibiótico sem receita médica, justificando-se o utente com “já ter tomado antes” ou “ser habitual”. Coube muitas vezes aos membros da equipa, e a mim, o diálogo com o utente, na tentativa de esclarecer a visão do utente e redirecioná-lo para a escolha certa de medicação e, em casos de extrema necessidade, encaminhá-lo para o médico.

Há que salientar, contudo, que nem sempre os utentes de mostraram abertos ao diálogo, acabando por inviabilizar a explicação do profissional de saúde e levar, muitas vezes, ao abandono do utente, com vista a procurar “outra farmácia que vendesse” o medicamento por nós não cedido. Considero que, mais que uma ameaça incluída na minha análise SWOT, este tipo de situações, cada vez mais recorrentes nos nossos dias, põe em causa o profissional de saúde, representando uma ameaça à saúde pública.

3.4.3. Locais de venda de MNSRM

A existência de locais de venda de MNSRM e OTC'S, como as parafarmácias, veio revolucionar a realidade da atividade profissional relacionada com o medicamento. Muitas vezes as farmácias não conseguem competir com estes referidos locais, ou pelos preços consecutivamente mais baixos, ou pela maior facilidade com que os utentes conseguem obter medicamentos nestes locais, ainda que não seja pelas razões ou indicações mais corretas (referência à ameaça anterior).

Desta maneira, muitos utentes dirigem-se a esses locais, provocando quedas abruptas no consumo de certos produtos, uma vez que preferem a aquisição mais barata do produto, ainda que possa estar associado a um menor aconselhamento (o que poderá agravar a problemática da automedicação do utente, na atualidade). Como exemplo, durante o meu trabalho, fui várias vezes confrontada com comparações de preços, durante o atendimento, em que o utente escolhia não levar o produto após saber o preço, afirmando que existia mais barato noutros locais (chegando a referir os hipermercados e cadeias de parafarmácias).

Há que salientar, todavia, que começa a ser comum a presença de farmacêuticos em parafarmácias, pelo que felizmente, nem sempre se verifica a discrepância no aconselhamento anteriormente referido. Isto representa uma nova realidade da profissão farmacêutica, que exigirá uma adaptação cuidada, de modo a preservar a ética e profissionalismo farmacêuticos.

3.4.4. Medicamentos esgotados

Tal como no caso da atualização dos preços dos medicamentos, a existência de medicamentos esgotados leva a uma diminuição da confiança do utente no profissional de saúde (e na própria farmácia). Estes medicamentos podem estar efetivamente esgotados,

existindo rutura de *stocks* nos armazenistas e laboratórios produtores, mas podem também encontrar-se rateados – possuídos pelos armazenistas, mas disponíveis em quantidade limitada para fornecimento às farmácias nacionais – o que muitas vezes provoca a rutura de *stocks* nas farmácias.

Ao longo do meu período de estágio presenciei várias alturas problemáticas devido ao elevado número de medicamentos esgotados, em que estas faltas dificultavam não só o atendimento e a relação com os utentes, mas também as próprias questões de gestão de *stocks* da farmácia. Ainda assim, era o primeiro fator o de maior relevância no meu dia a dia na farmácia: por inúmeras vezes, o profissional de saúde foi obrigado a (tentar) explicar ao utente que o medicamento não estava disponível, por estar esgotado a nível nacional, sendo que muitas vezes o utente se mostrava irredutível, por ser um medicamento de toma crónica e não querer mudar de laboratório ou marca de medicamento, por exemplo, e não aceitava a explicação do farmacêutico.

Nalguns casos, existindo a associação às outras farmácias do grupo, era possível adquirir o medicamento específico requerido pelos utentes; contudo, nem sempre era possível, pelo que nalguns casos a fidelização do utente à farmácia saía prejudicada. Em casos extremos, o utente chegou a desconfiar do facto de eu ser estagiária, pelo que tive de recorrer à presença de uma das farmacêuticas da equipa, de modo a explicar a veracidade e a realidade da situação ao utente. Outra alternativa a que recorri aquando do estágio foi redirecionar o utente para o médico, de modo a que este prescrevesse uma alternativa terapêutica adequada e disponível.

3.4.5. Receitas manuais

A prescrição manual difere da eletrónica em muitos fatores, sendo que exige uma maior capacidade de compreensão por parte do farmacêutico. Apesar de ser uma realidade já não tão frequente, durante o meu período de estágio deparei-me muitas vezes com receitas deste tipo, onde me vi obrigada a saber reconhecer os critérios de aceitação obrigatórios e, muitas vezes, a interpretar o que tinha sido prescrito pelo médico.

Ao receber-se uma receita manual deve verificar-se a presença de vários critérios de validação, sendo eles: identificação, número de beneficiário e regime de participação do utente; sinalização da justificação de prescrição manual; assinatura e vinheta do prescriptor;

data válida de dispensa (trinta dias após prescrição); ausência de rasura ou, no caso de existir, assinatura próxima que a justifique e número permitido de unidades prescritas. A análise de todos estes critérios torna-se morosa para quem é inexperiente na avaliação deste tipo de receitas, mas outros fatores tornam a dispensa destas receitas ainda mais difícil, a meu ver, tais como a introdução no sistema (há que ter muita atenção ao medicamento introduzido e ao regime de comparticipação) e a interpretação da prescrição propriamente dita, que nem em todas as vezes é facilmente legível. A acrescentar ao já referido, existe o facto de que é requerida a impressão no verso da receita, sujeita a assinatura por parte do utente, processos igualmente sujeitos a dificuldades técnicas (tomemos o exemplo de utentes que já não possuam a capacidade de assinar).

Dado todos estes fatores, o receituário manual é, por norma, analisado múltiplas vezes pela equipa da farmácia, de modo a que não ocorram erros de verificação que prejudiquem o processo de faturação, no final do mês (o envio da receita com erros para a autoridade responsável pela comparticipação implica a não comparticipação da receita e conseqüente prejuízo da farmácia). Isto representava um risco significativo para a Farmácia Tomaz, onde a receção de receitas manuais fazia praticamente parte da rotina diária, podendo levar a prejuízos caso não houvesse uma correta e atenta verificação do receituário.

Tendo a oportunidade de participar neste processo, concluo ainda que este tipo de prescrições se torna cada vez mais obsoleto, do ponto de vista de utilidade e segurança para o utente (e para o profissional de saúde), podendo chegar a representar uma ameaça à segurança do próprio utente, por estar sujeita a um maior número de erros por parte dos profissionais de saúde, tanto na prescrição, como na dispensa.

3.4.6. Situação económica dos utentes

Na atual situação económica da sociedade, cada vez mais os utentes apresentam menor poder de compra, realidade com a qual me deparei no atendimento de utentes de diferentes faixas etárias. Ainda assim, acredito que a situação mais difícil seja a dos utentes idosos, polimedicados – recebendo muitas vezes um vencimento inferior àquele que seria necessário para obter uma boa qualidade de vida (e qualidade de saúde). Testemunhei vários casos em que o utente abdicava de levar um dos medicamentos, em determinado mês, pois não tinha possibilidades económicas de o adquirir.

Este tipo de situações sensibilizou-me bastante, enquanto futura farmacêutica, principalmente em casos de medicação crónica imperativamente tomada diariamente, em que cabe ao farmacêutico educar o doente e ser sincero, mas também se torna essencial que o profissional demonstre compaixão e compreensão com o utente. Estando consciente da existência de programas destinados a prevenir este tipo de situações, ou pelo menos ajudar nalguns dos casos, tal como o “Programa abem: Rede Solidária do Medicamento”, resta-me esperar que situações deste género, futuramente, se deixem de enquadrar nas ameaças ao desempenho da função farmacêutica.

4. Casos Clínicos

Ao longo do período de estágio, tomei nota de casos clínicos que considerei interessantes e relevantes para o meu desenvolvimento e enriquecimento enquanto profissional de saúde. Seguem-se alguns exemplos, no âmbito de aconselhamentos que realizei.

1) Homem de aproximadamente 40 anos dirigiu-se à farmácia e pediu algo para bochechar, pois achava que poderia estar com uma infeção na gengiva.

- Questionei o senhor, de modo a tentar obter mais detalhes sobre a situação e tentar perceber se seria realmente infeção, ou se seria apenas uma inflamação. Ele responde-me dizendo que acredita que se trata de uma infeção pois já testemunhou efeitos semelhantes numa ocasião anterior, que se revelou ser uma gengivite devida à sua prótese dentária. Deste modo, perguntei se já tinha consultado o dentista, ao que me respondeu que ainda não, pois esperava que a situação se resolvesse por utilização do colutório. Aviso-o de que pode, então, prosseguir com essa ideia, mas que se não notasse resultados em alguns dias, deveria consultar o seu médico dentista.
- Perguntei então se tinha preferência entre Tantum Verde[®] ou Hextril[®], ao que o utente optou por levar o último.
- Aproveitei e indaguei ainda se o utente fazia higiene diária da prótese dentária; o utente disse-me que lavava com pasta de dentes, como nos dentes normais. Informei-o, então, que devia fazer a referida higiene com produtos específicos, uma vez que a pasta dentífrica não era adequada ao material da prótese e aumentaria o ritmo da sua degradação. Mostrei ao doente a espuma e pastilhas de lavagem da marca Corega[®], ao que o doente preferiu as pastilhas. De modo a poder aconselhar o melhor modelo, questionei se a prótese possuía parte metálica, ao que o doente respondeu afirmativamente. Neste sentido, recomendei as pastilhas de limpeza de “ação total”.

2) Senhor com idade aproximada dos 50 anos entra na farmácia com ar incomodado e, mostrando-me parte da embalagem, pede-me Faktu[®], ou algo melhor para o efeito.

- Após confirmar com a Farmacêutica Marta, mostrei ao utente Faktu[®], Neo-Fitoroid[®] e Daflon[®], explicando, em primeiro lugar, que o Neo-Fitoroid[®] era uma alternativa

terapêutica ao Faktu[®], baseada em produtos de origem natural, e que o mesmo poderia optar por escolher um dos dois. Acrescentei, de seguida, por ver o ar incomodado do senhor, que caso se tratasse de uma crise hemorroidária, podia experimentar concomitantemente o Daflon[®].

- O utente mostrou-se interessado na combinação, mas questionou, por já ter ouvido falar no produto, o uso do Daflon[®] neste tipo de situação. Expliquei que o produto não se destinava somente a melhorar a circulação venosa nos membros inferiores (como é popularmente conhecido), mas também a restante circulação venosa, incluindo a da zona em questão. Acrescentei ainda que existia uma posologia específica para as alturas de crise, que seria diferente da toma regular/diária.
- O utente decidiu levar o Neo-Fitoroid[®] e o Daflon[®], admitindo que sentia muito desconforto, pelo que aproveitei também para aconselhar o utente quanto a medidas não farmacológicas, tal como evitar alimentos muito condimentados e/ou salgados, exemplificando alguns, de modo a não exacerbar ainda mais aquela crise.

3) Senhora com idade aproximada de 50 anos dirigiu-se à farmácia, muito aflita, dizendo que precisava de ajuda e aconselhamento, pois sentia dor ao aplicar o creme que lhe foi recomendado pela dermatologista e o Biafine[®].

- Em primeiro lugar, verifiquei que o creme que a senhora trazia era da linha vermelha da Bioderma (Sensibio[®]), para peles sensíveis, intolerantes ou com vermelhidão. Assim, perguntei-lhe se sentia dor ao aplicar aquele creme em específico ou se o mesmo acontecia ao aplicar Biafine[®], ao que ela me respondeu que sentia dor ao aplicar os dois cremes individualmente.
- Questionei-a, então, quanto à recente exposição solar mais intensa ou utilização de algum medicamento fora da rotina normal (podia ser fotossensibilizante), ao que a utente me respondeu que tinha regressado naquele momento de uma semana de férias, no Algarve. Acrescentou ainda que iria ter consulta na dermatologista no dia seguinte, para expor a situação, mas que procurava algo que pudesse colocar para aliviar o desconforto, naquele momento.
- Tentei explicar à senhora que, pela análise da situação, não se trataria de um erro da dermatologista, uma vez que ela tinha recomendado um creme que se destinava a peles sensíveis e reativas; o problema teria provavelmente sido a forte exposição solar, que teria

sensibilizado ainda mais a pele (que por norma já era sensível), fazendo com que reagisse a cremes a que outrora não reagiria.

- Parecendo a utente mais esclarecida, reforcei a ideia de que devia, na mesma, expor a situação à dermatologista, porque ela iria aconselhá-la especificamente para esta situação, analisando o problema mais detalhadamente.
- A utente voltou a perguntar-me se não havia outro creme que lhe pudesse recomendar, uma vez que não queria aplicar o mesmo, ou se deveria esperar pela consulta. Aconselhei-a a suspender a aplicação de qualquer creme até à consulta, mas partilhei a possibilidade de aplicar uma água termal, que iria acalmar a dor, prurido e vermelhidão. A utente levou o tamanho médio de água termal da Avène®.

4) Rapaz com idade aproximada de 25 anos dirigiu-se à farmácia acompanhado pelo pai e pediu-me uma pomada para colocar no olho, que tinha inchado durante a noite.

- Comecei por reparar no olho do utente que, à primeira vista, me pareceu normal, apenas exibindo um ligeiro papo (“olheira”). Tentei clarificar que pomada pretendia, ao que me respondeu que no ano anterior se tinha deparado com um episódio parecido, em que sentia comichão e lhe tinham dado uma pomada que tinha resolvido a situação.
- Expliquei que não se podia generalizar aquele tipo de situações, pois podiam ter causas diferentes, mas acrescentei que ia averiguar os produtos que poderiam ser indicados. Após ter confirmado com a Farmacêutica Joana se devia encaminhar a situação para o médico (uma vez que a pomada requerida seria provavelmente um antibiótico), a mesma aconselhou-me a questionar mais proeminentemente o utente, de modo a confirmara existência de infeção.
- Voltando ao balcão, questionei o rapaz quanto à existência de prurido, vermelhidão e ramelas, principalmente ao acordar (sintomas de infeção), ao que ele afirmou que não tinha verificado os sintomas descritos, mas que preferia levar a pomada, pois provavelmente viria acontecer algo. Perante a insistência do utente, tentei clarificar que nem todas as situações requerem as mesmas medidas farmacológicas, e que naquele caso, não seria recomendada a aplicação de antibiótico. Perguntei-lhe ainda se a comichão e inchaço que sentia eram mais frequentes na época de calor, ao que ele me respondeu afirmativamente.
- Aconselhei-o, então, a aplicar um colírio Optrex® que se destinaria a aliviar crises de foro alérgico (mais apropriado à situação descrita) e que o utente decidiu então levar.

5) Senhora com idade aproximada de 30 anos dirigiu-se à farmácia para levantar uma receita de Mercilon[®] e levar um frasco de soro fisiológico. Após ter cedido ambos os produtos, a senhora questionou-me sobre uma situação que a incomodava presentemente: o filho “coça frequentemente o rabo” e a educadora de infância tinha-a alertado para a hipótese de ser um parasita interno, pelo que a senhora me perguntou se isso era possível.

- Questionei a senhora quanto ao contacto do filho com animais domésticos, ao que ela confirmou que o filho contactava com animais quando visitava a avó. Informei a utente que a parasitação interna não era uma situação de carácter invulgar, daí se recomendar a desparasitação anual. Acrescentei ainda que a comichão era um sintoma normal de parasitismo, pelo que poderia ser uma explicação plausível para os sintomas indicados.
- Mostrei-lhe então Pantelmin[®], MNSRM, desparasitante, em xarope (para o filho) e em comprimidos, (para o restante agregado familiar), explicando também que toda a família deveria fazer a desparasitação, pois a inter-transmissão era comum. Clarifiquei também a posologia dos medicamentos e expliquei à senhora que não devia ficar admirada caso viesse a encontrar algum parasita nas dejeções do filho.
- A utente levou, então, Pantelmin[®] para toda a família, para além dos produtos que inicialmente vinha adquirir.

6) Senhora com idade aproximada dos 40 anos dirigiu-se à farmácia com os seus dois filhos, que aparentavam ter entre 5 e 10 anos de idade. A utente queixou-se que o filho mais novo estava com diarreia e dor de barriga, perguntando o que podia fazer para resolver a situação.

- Questionei a senhora, de modo a perceber se existiam outros sintomas para além da diarreia, tais como vómitos ou febre, ao que a senhora me respondeu que não. Acrescentou que já tinha cedido Imodium[®] ao filho. Alertei que Imodium[®] só devia ser administrado a partir dos 5 anos, ao que a senhora me disse que estava consciente daquela informação e que daí tinha tomado a decisão de ceder o medicamento, visto o filho ter 8 anos de idade.
- Pedi ao rapaz que indicasse onde sentia dor, ao que ele apontou para a região intestinal e, interpretando a situação, informei a senhora que provavelmente se trataria de uma virose, estando a dor de barriga associada aos referidos sintomas. Acrescentei que a virose teria uma resolução autónoma em pouco tempo, aconselhei a utente a tomar algumas

precauções no que diz respeito à dieta a realizar, tais como evitar laticínios, optar por comidas não muito condimentadas, manter a hidratação do filho, principalmente com bebidas mais açucaradas, uma vez que toda atuação conjunta ajudaria na reposição energética.

- Para além disso, informei-a que podia optar por levar um suplemento ou medicamento pré e/ou probiótico, de modo a acelerar a recuperação do filho e lhe garantir uma melhor sensação de bem-estar. Apresentei-lhe UL-250[®], Atyflor[®] e diferentes sabores de Bi-Oralsuero[®], tendo a utente optado por levar o último, com sabor a morango.

5. Conclusão

Terminada a análise e partindo agora para a reflexão, cumpre-me concluir que, em geral, o estágio curricular em farmácia comunitária desempenhou um papel fulcral na minha educação e preparação enquanto futura profissional de saúde.

Ao longo do MICF, foi sublinhada a importância da consolidação de conhecimentos, assim como a necessidade de investimento pessoal e académico, no contexto do estágio, para promover a integração na realidade de trabalho. Todavia, após esta experiência, concluo que a profissão farmacêutica não se resume à aplicação de conhecimentos socio-científicos adquiridos ao longo dos cinco anos do curso e à dispensa de medicamentos.

Um farmacêutico da atualidade é um profissional que veste a bata branca inerente ao aconselhamento, mas também é capaz de fazer parte da comunidade; é alguém que tem de estar disposto a mostrar a face mais educada, mesmo quando isso se torna difícil devido às circunstâncias do atendimento; é um profissional de gestão económica, publicitária e criativa e, muitas vezes, um técnico de artes plásticas e da arte do diálogo; e é, acima de tudo, um profissional da educação para a saúde, que promove a correta educação da sociedade e que tem por objetivo colaborar com outros profissionais de saúde, na missão que é cuidar da saúde pública.

Acabo o estágio curricular com uma visão diferente do que é ser farmacêutico, tendo cada vez mais a perceção de que este desempenha um papel essencial na atual sociedade, representando um elo especial de ligação entre o SNS e o utente.

Todas as tarefas e desafios que completei ao longo destes quatro meses contribuíram para a minha evolução, enquanto futura farmacêutica e enquanto pessoa, ensinando-me que o melhor a fazer é ser fiel aos meus princípios e nunca desistir dos meus objetivos.

“*Meraki* (verbo, do grego) – realizar algo com paixão, entusiasmo ou devoção; incorporar parte de si mesmo, no seu trabalho.”

Espero conseguir fazer da profissão farmacêutica, o meu *meraki*.

Referências Bibliográficas

1. UC, Universidade De Coimbra - **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas** [Em linha] [Consult. 18 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<http://www.uc.pt/ffuc/Ensino/micf>>
2. *Directiva 2005/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 7 de Setembro de 2005 relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais (Texto relevante para efeitos do EEE)*. [Em linha] [Consult. 5 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0036&from=PT>>
3. *Consolidação Decreto-Lei n.º 74/2006 - Diário da República n.º 60/2006, Série I-A de 2006-03-24*. [Em linha] [Consult. 5 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada/-lc/75316582/201705101508/exportPdf/normal/1/cacheLevelPage?_LegislacaoConsolidada_WAR_drefrontofficeportlet_rp=indice>
4. *Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro de 2013*. [Em linha] [Consult. 20 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=PT>>
5. PORTAL ADMINISTRAÇÃO - **Análise SWOT (Matriz): Conceito e aplicação | Portal Administração** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 25 jul. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<http://www.portal-administracao.com/2014/01/analise-swot-conceito-e-aplicacao.html>>
6. ECONOMIAS; 7GRAUS LDA - **Análise SWOT: o que é e para que serve? - Economias** [Em linha] [Consult. 10 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://www.economias.pt/analise-swot-o-que-e-e-para-que-serve/>>
7. FARMINVESTE - INVESTIMENTOS PARTICIPAÇÕES E GESTÃO S.A - **Farmácia Tomaz | Ficha da Farmácia** [Em linha] [Consult. 15 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/ficha-farmacia?code=19658>>
8. APIFARMA - ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA - **Os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica** [Em linha] [Consult. 2 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:<https://www.apifarma.pt/apifarma/areas/automedicacao/Paginas/mnsrm.aspx>>

9. INFARMED - **Medicamentos Manipulados** [Em linha]. nsolutions ed. Lisboa : Tipografia Peres, 2005 Disponível na Internet: <URL:<http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manipulados.pdf/e97d7cfe-6ff5-4cba-929a-64c95364a7e1>>. ISBN 972-8425-66-X.

10. *Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde*. 2018 [Em linha][Consult. 20 ago. 2018]. Disponível na Internet: <URL:http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispena/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790>

Anexos

Anexo I – Ficha de preparação de manipulados

Farmácia Tomaz
 Propriedade e Direção Técnica
 Dr. Amado Elias Tomaz
 Contribuinte n.º 124 893 970
 Edif. N.º 112 | Loteamento Baladoiro, Lote 22, Armazém F | Charneca do Baladoiro
 Pousos | 2410-408 Leiria | Tel./ Fax 244 051 332
 (Carimbo da Farmácia)

Ficha de Preparação

Medicamento: Vaselina salicilada a 10%.

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém 10 g (ml) de ácido salicílico

Forma farmacêutica: Pomada

Data de preparação: 08/08/2018

Número do lote: 03/2018

Quantidade a preparar: 110 g

Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou mL ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
vaselina sólida	12-024 018	LABHEM	FPX	91 g	91 g	100,0 g	<i>[Signature]</i> 08-08-2018	<i>[Signature]</i> 08/08/18
ácido salicílico	RAS 1604 600	LABHEM	FPX	9 g	9 g	10,0 g	<i>[Signature]</i> 08-08-2018	<i>[Signature]</i> 08/08/18

Preparação

Preparação	Rubrica do operador
1. Pesar 100 g de vaselina sólida.	<i>[Signature]</i>
2. Pesar 10 g de ácido salicílico.	<i>[Signature]</i>
3. Incorporar de forma gradual o ácido salicílico na vaselina sólida, por espátulagem.	<i>[Signature]</i>
4. acondicionar em bacia de plástico e rotular.	<i>[Signature]</i>
5.	
6.	

Rubrica do Director Técnico: _____
 Data: 08/08/2018

7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		

Aparelhagem usada:

Pedra de mármore, espátulas, balança, vidro de relógio, cadinho

Embalagem

Tipo de embalagem Boião de plástico opaco com tampa de rosca

Capacidade do recipiente 100 g

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
Boião de plástico com tampa de rosca	—	Plural

Operador: [Assinatura]

Rubrica do Director Técnico

Data

08/03/2018

Prazo de utilização e condições de conservação

Condições de conservação:
*Conservar ao abrigo da luz, em local seco e com a embalagem bem fechada.
 Manter a uma temperatura inferior a 25°C.* Operador: *[assinatura]*

Prazo de utilização: *6 meses*
 Operador: *[assinatura]*

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo


Identificação da Farmácia Identificação do Director-Técnico Endereço e telefonê da Farmácia	Identificação do Médico prescriptor Identificação do Doente
DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO	
Teor em substância(s) activa(s) Quantidade dispensada Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento Via de administração Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)	Data da preparação Prazo de utilização Condições de conservação Nº do lote Manter fora do alcance das crianças Advertências (precauções de manuseamento, etc.)

Operador: *[assinatura]*

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
<i>Características organolépticas (cor, cheiro, aspeto)</i>	<i>Pomada de cor branca, inodora e de aspeto homogêneo</i>	<i>Aprovado</i>	<i>[assinatura]</i>

Rubrica do Director Técnico	Data <i>03/03/2018</i>
-----------------------------	---------------------------

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Quantidade / Massa	110 g \pm 5%	Aprovado	

Aprovado

Rejeitado

Supervisor



08/08/2018

Nome e morada do doente

[Redacted area]

Nome do prescritor

[Redacted area]

Anotações

[Redacted area]

Rubrica do Director Técnico

Data

08/08/18

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas:	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	preço da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Vaselina sólida	900 g	4,09	1 g	0,0045	x 100 g	x 1,6	= 0,72
ácido salicílico	100 g	1,34	1 g	0,0134	x 10 g	x 1,9	= 0,2546
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
subtotal A							0,9746

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

forma farmacêutica preparada	quantidade	valor
Pomada	110 g	4,98 x 3 (4,98 x 10 x 0,3)
subtotal B		15,438

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
Boião de plástico	0,39	1	0,39
subtotal C			0,39

rótulo	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
Papel	—	1	0
subtotal D			—

dispositivos auxiliares de administração	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
—	—	—	—
subtotal E			—

subtotal F (C + D + E) 0,39

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO: (A + B + F)	16,8026
+ IVA	6%
TOTAL	17,81

Operador AS Supervisor Amal

Rubrica do Director Técnico Data
08/03/2018

Anexo II – Rótulo de um Medicamento Manipulado

FARMACIA TOMAZ Estrada Nacional 113 Loteamento do Bailadouro, Lote n.º 22, Armazém F Charneca do Bailadouro, Pousos 2410-408 Leiria Telef.: 244 801332 Dir. Téc. Amado Elias Tomaz	
Vaselina salicilada a 10%	110g
Data de Preparação: 08/08/2018 Prazo validade: 6 meses Manter fora do alcance das crianças	
Médico:	[REDACTED]
Doente:	[REDACTED]

Anexo III – Cartaz do Concurso de Desenho do Dia da Criança e Cartão de Agradecimento



Anexo IV – Cartaz Promocional da Linha Primalba



A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

PROMOÇÃO

-30%

**EM TODOS OS
PRODUTOS DA
LINHA PRIMALBA***



*LIMITADO AO STOCK
EXISTENTE EM FARMÁCIA

