



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Influência dos fitoestrogénios na proliferação de
linhagens celulares de cancro da mama hormono-
dependente**
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação**

Susana Paula Cardoso Martins

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

Orientador: Prof. Doutora Luíza Augusta Tereza Gil Breitenfeld Granadeiro

Covilhã, junho 2014

Dedicatória

Dedico esta dissertação à minha madrinha, Cidália Martins, por ser um exemplo na luta contra o cancro da mama.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais por tudo o que me ensinaram, pela pessoa em que me tornei e por todo o esforço ao longo destes anos.

Agradeço às minhas irmãs por toda a força que me deram e por sempre terem acreditado em mim.

Agradeço ao meu namorado, Ricardo Silva, por todo amor e companheirismo ao longo deste percurso.

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Luíza Granadeiro, por toda a disponibilidade, ajuda e compreensão.

Agradeço a toda a equipa da Farmácia Fernandes Machado por me ensinar o verdadeiro significado de ser farmacêutico ao dispor da comunidade.

Resumo

Esta dissertação encontra-se dividida em dois capítulos: Investigação e Estágio em farmácia comunitária.

O primeiro capítulo consiste numa monografia que aborda a influência dos fitoestrogénios na proliferação de linhagens celulares de cancro da mama hormono-dependente. Os fitoestrogénios encontram-se numa grande quantidade de alimentos e têm uma estrutura química semelhante ao 17 β -estradiol dos mamíferos. Por esse motivo têm despertado grande interesse como uma provável alternativa à Terapia Hormonal de Substituição (THS) usada pelas mulheres na menopausa. Tendo em conta que vários trabalhos indicam que a THS clássica pode ter como efeito indesejado um aumento do risco de desenvolvimento de cancro da mama, os fitoestrogénios apresentam-se como um possível caminho a seguir. Este estudo tem como objetivo analisar os trabalhos publicados neste âmbito no sentido de avaliar se a proliferação celular que se verifica com a THS está também presente quando são usados os fitoestrogénios.

Concluiu-se que, dependendo das concentrações de fitoestrogénios e da presença ou ausência de recetores de estrogénio nas células utilizadas, os fitoestrogénios podem exercer um efeito de estimulação ou de inibição da proliferação celular de células de cancro da mama.

Para se tirar o máximo benefício dos fitoestrogénios têm que ser conhecidas as concentrações exatas às quais estes não provocam a estimulação da proliferação celular. Para que tal aconteça é necessário que se continue a aprofundar o estudo nesta área de forma consistente.

O segundo capítulo tem como objetivo descrever todas as atividades desenvolvidas ao longo das 800 horas de estágio na Farmácia Fernandes Machado, bem como todos os procedimentos necessários ao funcionamento da farmácia comunitária.

Palavras-chave

Fitoestrogénios, terapia hormonal de substituição, cancro da mama, proliferação celular, cultura celular, farmácia comunitária.

Abstract

This thesis is divided into two chapters: Investigation and Internship at Community Pharmacy.

The first chapter consists in a dissertation that approaches the influence of phytoestrogens in hormone-dependent breast cancer cell lineages proliferation. We can find phytoestrogens in a large variety of food and they have a similar chemistry to the mammals's 17 β -estradiol. For that reason it is of big interest as an alternative to the Hormonal replacement therapy (HRT) used in menopausal women. Having that many works say that the classic HRT may have as a side effect an increased risk in breast cancer development, the phytoestrogens appear as a viable approach.

By that, this study has as objective analyze the present works in this area to evaluate if the cell proliferation, that is seen in the HRT is also present when phytoestrogens are used.

Concludes that, depending on the concentration of phytoestrogens as well as the absence or presence of estrogen receptors in the cells, the phytoestrogens may produce a stimulation or an inhibition of breast cell's proliferation.

To extract the maximum benefit from the phytoestrogens, it's needed to be known the exact concentration at which these don't cause cell proliferation. For that to happen it's needed that the work on this field keeps increasing to improve the present knowledge.

The second chapter has as objective to describe all the activities developed during the 800 hours of the internship at Fernandes Machado's pharmacy, as well as all the proceedings needed to its proper function.

Keywords

Phytoestrogens, hormonal replacement therapy, breast cancer, cell proliferation, cell culture, community pharmacy.

Índice

Capítulo I: Influência dos Fitoestrogénios na Proliferação de Linhagens Celulares de Cancro da Mama Hormono-dependente	1
1. Cancro da Mama	1
2. Estrogénios	2
2.1. Estrogénios sintéticos - Utilização na menopausa e possível aumento do risco da cancro da mama hormono-dependente	4
3. Fitoestrogénios como alternativa à THS	5
4. Fitoestrogénios e cancro da mama	8
5. Estudos com fitoestrogénios realizados em culturas celulares humanas	10
5.1. Células MCF-7	11
5.2. Células T-47D	15
5.3. Células MDA-MB-231	17
5.4. Células BT-474	17
5.5. Células HCC-38	20
5.6. Células HBL-100	20
6. Discussão	23
7. Conclusão	24
8. Bibliografia	25
Capítulo II: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	29
1. Introdução	29
2. Organização da Farmácia	30
2.1. Localização da Farmácia	30
2.2. Horário de Atendimento	30
2.3. Espaço Físico da Farmácia	30
2.3.1. Espaço Exterior	30
2.3.2. Espaço Interior	30
2.4. Recursos Humanos	33
2.4.1. As Funções do Diretor Técnico	34
2.5. O sistema informático da Farmácia	35
3. Informação e Documentação Científica	35
4. Aprovisionamento e Armazenamento	36
4.1. Fornecedores e Critérios de Aquisição	36
4.2. Realização de Encomendas	36
4.3. Ponto de Encomenda	37
4.4. Receção e Conferência de Encomendas	37
4.5. Preços	38

4.6.Prazos de Validade	38
4.7.Devoluções	38
5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	39
6. Dispensa de Medicamentos	40
6.1.Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	40
6.1.1. Prescrição Médica	41
6.1.2. Validação e Processamento da Prescrição	42
6.1.3. Regimes de Comparticipação	43
6.1.4. Prescrição e Dispensa de Medicamentos Psicotrópicos ou Estupefacientes	43
6.2. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica - Automedicação	44
7. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde	45
7.1. Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal	45
7.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial	45
7.3. Produtos Dietéticos Infantis	46
7.4. Suplementos Alimentares	47
7.5. Fitoterapia	47
7.6. Medicamentos de Uso Veterinário	47
7.7.Dispositivos Médicos	48
7.8.Produtos de Puericultura	48
8. Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia Fernandes Machado	49
8.1.Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos	49
8.1.1. Pressão Arterial	49
8.1.2. Medição da Glicémia Capilar	50
8.1.3. Medição de Colesterol Total e Triglicéridos	51
8.2. Administração de Injetáveis	52
9. Preparação de Manipulados	52
9.1.Material e Equipamento de Laboratório	54
9.2.Regime de Preços dos Medicamentos Manipulados	55
10. Contabilidade e Gestão na Farmácia	55
10.1. Processamento de Receituário e Faturação	55
10.2. Documentos Contabilísticos	56
11. Atividades desenvolvidas durante o estágio na farmácia comunitária	56
12. Conclusão	58
13. Bibliografia	59

Lista de Figuras

Figura 1 – Estruturas químicas do 17 β -estradiol e dos fitoestrogénios genisteína, resveratrol, quercetina e daidzeína.

Lista de Tabelas

Capítulo I

Tabela 1.1 - Avaliação da proliferação celular em células MCF-7 tratadas com genisteína.

Tabela 1.2 - Avaliação da proliferação celular em células MCF-7 tratadas com daidzeína.

Tabela 1.3 - Avaliação da proliferação celular em células MCF-7 tratadas com resveratrol.

Tabela 1.4 - Avaliação da proliferação celular em células MCF-7 tratadas com quercetina.

Tabela 2 - Avaliação da proliferação celular em células T-47D tratadas com genisteína, quercetina e resveratrol.

Tabela 3. Avaliação da proliferação celular em células MDA-MB-231 tratadas com daidzeína, quercetina, genisteína e resveratrol.

Tabela 4. Avaliação da proliferação celular em células BT-474 tratadas genisteína.

Tabela 5. Avaliação da proliferação celular em células HCC-38 tratadas com quercetina e genisteína.

Tabela 6. Avaliação da proliferação celular em células HBL-100 tratadas com genisteína.

Capítulo II

Tabela 1. Classificação dos valores da pressão arterial.

Tabela 2. Valores de referência da glicemia capilar em jejum.

Tabela 3. Valores de referência da glicemia capilar pós-prandial (2 horas após refeição).

Tabela 4. Valores de referência do colesterol total e triglicéridos.

Lista de Acrónimos

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
BRAC-1	<i>Breast Cancer Susceptibility Gene 1</i>
BRAC-2	<i>Breast Cancer Susceptibility Gene 2</i>
CTT	Correios, Telégrafos e Telefones
EDSTAC	<i>Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committe</i>
ER	Recetor de Estrogénios
ER α	Recetor de Estrogénio α
ER β	Recetor de Estrogénio β
ERE	Elementos de Resposta aos Estrogénios
ER-X	Recetor de Estrogénio X
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPR30	<i>G protein-coupled receptor 30</i>
GPER	<i>G protein-coupled estrogen receptor 1</i>
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HER-2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
mER	Recetores estrogénicos membranares
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NF-kB	Fator Nuclear Kappa B
O-DMA	O-desmetilangolensina
PTK	Proteína Tirosina Cinase
PVP	Preço de Venda ao Público
THS	Terapia Hormonal de Substituição

Capítulo I: Influência dos Fitoestrogénios na Proliferação de Linhagens Celulares de Cancro da Mama Hormono-dependente

1. Cancro da Mama

O cancro da mama tornou-se um problema de saúde pública mundial uma vez que é o cancro mais comum e que mais mortes causa em mulheres de todo o mundo, tanto em países industrializados como em países em desenvolvimento (1-7).

As causas do cancro da mama são diversas e incluem causas hormonais, genéticas e ambientais, sendo que os estrogénios desempenham um papel fundamental (8). A maioria dos casos de cancro da mama ocorre em mulheres pós-menopáusicas, sendo que mais de 60% dos cancros possuem recetores de estrogénios (ER) e são dependentes de estrogénios para crescerem (9, 10).

2. Estrogénios

Os estrogénios são hormonas sexuais femininas inseridas no grupo de hormonas esteroides, derivadas do colesterol (11, 12). Tendo em conta a sua origem podem-se dividir os estrogénios em sintéticos ou naturais (11). Existem três estrogénios biologicamente ativos sendo eles, a estrona, o 17- β -estradiol e o estriol (11, 12). O estrogénio em maior quantidade e biologicamente mais ativo nas mulheres em idade fértil é o 17- β -estradiol (11).

Estas hormonas são sintetizadas nos ovários, na placenta, nos testículos e no córtex adrenal (11). Os estrogénios desempenham vários papéis e entre eles está a estimulação do desenvolvimento das características sexuais secundárias femininas, a regulação do perfil lipídico (reduzindo o LDL (*low-density lipoprotein*) e o colesterol total e aumentando o HDL (*high-density lipoprotein*)), vasodilatação por estimulação da secreção de óxido nítrico, a alteração dos níveis dos fatores de coagulação sanguínea e o aumento da atividade osteoblástica (11-13). Os estrogénios parecem também estar envolvidos na adaptação do organismo da mulher à gravidez através da supressão da resposta imune aos tecidos do feto, da adaptação do sistema circulatório e respiratório às alterações das condições hemodinâmicas e do fortalecimento da estrutura óssea para aguentar o aumento de peso (13). Segundo Prossnitz e colaboradores o estrogénio é ainda responsável por modular processos neurológicos como respostas ao stress, ciclos de sono e regulação de temperatura (12). Na opinião de alguns investigadores os estrogénios podem também ter efeitos benéficos na redução do risco de cancro da mama em algumas mulheres (11). Segundo Królik e

Milnerowicz numa mulher que tenha tido uma gravidez antes dos 20 anos, em que o processo tumoral ainda não tenha começado, a hormona tem um efeito protetor através da ativação de genes supressores tumorais como o p53, responsáveis pela reparação de ADN (11).

Contudo os estrogénios podem também estar envolvidos em processos menos benéficos para a saúde. Segundo inúmeros estudos estas hormonas podem ter um papel na etiologia do cancro da mama e foram adicionados à lista de carcinógenos humanos conhecidos (1, 3, 14-18). Prossnitz e colaboradores afirmam que os estrogénios tem um papel ativo na estimulação e na proliferação do cancro da mama em cerca de dois terços dos casos (12). Diversos estudos em humanos e animais demonstraram que um aumento, mesmo que pequeno, nos níveis de estrogénio em circulação poderá levar ao cancro da mama. Este aumento pode ser devido a uma maior produção endógena de estrogénios ou através de fontes exógenas (11). Há evidência que longos períodos de utilização de estrogénios sintéticos e parâmetros que aumentam o tempo de exposição aos estrogénios ao longo da vida como menarca precoce e curta duração da amamentação, aumentam o risco de cancro da mama significativamente (11, 14, 19). Pensa-se que estas hormonas podem estimular o crescimento celular e a sua proliferação através de processos mediados por recetores e através dos seus metabolitos genotóxicos (1, 11). Uma das influências diretas dos estrogénios nas células alvo é causada pela combinação do complexo do recetor esteroide com ADN. Desta maneira consegue-se regular a expressão genética e transformar protooncogenes em oncogenes (11). Outro dado a ter em atenção é que o estrogénio pode promover a estimulação de um tumor já existente ainda não clinicamente evidente e não propriamente a génese de um novo tumor (11, 19, 20).

Os estrogénios podem atuar pela via clássica ou por vias alternativas (13, 14, 21, 22).

Na chamada via clássica os estrogénios ligam-se a dois tipos de recetores nucleares (ER α e ER β) (11-13, 21). Estes recetores nucleares medeiam os efeitos genómicos do estrogénio (23). Na ausência de ligandos os recetores encontram-se no citoplasma, migrando para o núcleo após a ligação do estrogénio. No núcleo inicia-se assim a transcrição (11, 21, 24). A ligação do estrogénio ao ER vai levar a que ocorram alterações conformacionais no complexo recetor-estrogénio e dimerização, o que resultará na sua ativação (11, 21, 24). A partir daqui o complexo irá ligar-se a sítios específicos do ADN conhecidos como elementos de resposta a estrogénios (ERE) na região promotora dos genes alvo (11, 21, 23, 24). Através da ligação aos ERE, o complexo ativado estrogénio-recetor vai promover a síntese mRNA específico e a produção de proteínas responsáveis por alguns dos efeitos da hormona nos diferentes tipos de células (21). Os efeitos da ação do estrogénio dependentes de ER ocorrem passado horas ou dias (13).

As vias alternativas de ação dos estrogénios podem ser iniciadas na membrana celular ou no citosol resultando em efeitos locais diretos ou efeitos como a regulação da transcrição do gene secundário à ativação de cascatas de sinalização (21, 22). Uma das vias alternativas

pode ser iniciada na membrana através de recetores estrogénicos membranares (mER) que conduzem a respostas muito mais rápidas do que seria de esperar para os recetores clássicos (13, 14, 21-23). Estes recetores são responsáveis pelas ações não genómicas do estrogénio (22, 23). Até onde se sabe estes recetores são idênticos aos recetores nucleares clássicos e nada têm a ver com recetores transmembranares hepta-helicoidais (13). Em geral, os efeitos não genômicos não são suprimidos com a adição de inibidores da transcrição ou da tradução, por vezes são observados nas membranas celulares isoladas ou em células desprovidas de núcleos (eritrócitos e plaquetas) e normalmente não são inibidos por antagonistas de recetores nucleares esteroides (23, 25).

Segundo Prossintz e colaboradores a existência de sinalização de proteína G mediada por estrogénio e o facto de haver locais de ligação a estrogénio nas membranas sugeriu a possibilidade de um membro da família de recetores transmembranares hepta-helicoidais acoplado à proteína G estar envolvido de alguma forma com a função estrogénica (12). Esse recetor acoplado a proteína G tinha inicialmente o nome de GPR30 (*G protein-coupled receptor 30*), nome esse que foi alterado para GPER (*G protein-coupled estrogen receptor 1*) (13). O GPER não está relacionado com os recetores nucleares clássicos e é necessário aprofundar ainda mais este tema (13).

Ao que parece o processo que envolve os mER e o GPER não esgotam todas as possibilidades de atuação dos estrogénios a nível da membrana, além das vias faladas anteriormente é ainda importante referir a descoberta de um novo recetor membranares no neocórtex cerebral e no útero conhecido recetor estrogénico X (ER-X) (13, 25). A estrutura deste recetor ainda não é bem conhecida (13).

A existência de vários recetores de estrogénio envolvendo diferentes mecanismos de ação de modo a que diferentes respostas sejam produzidas deixa em aberto a possibilidade de encontrar um composto capaz de induzir respostas benéficas e inibir seletivamente os efeitos indesejáveis do estrogénio, já descritos anteriormente (26).

2.1. Estrogénios sintéticos - Utilização na menopausa e possível aumento do risco de cancro da mama hormono-dependente

A menopausa resulta da diminuição da função dos ovários, o que leva a uma diminuição dramática nos níveis de estrogénio (27, 28). Clinicamente esta diminuição é vista através de várias condições físicas e mentais, incluindo sintomas vasomotores (ondas de calor e suores noturnos), alterações histológicas dos tecidos sensíveis ao estrogénio, dispareunia, atrofia vaginal, diminuição da libido, aumento do risco de desenvolver osteoporose, insónia, depressão (14, 19, 26-30). Para algumas mulheres, a gravidade dos sintomas decorrentes desta condição pode diminuir significativamente a sua qualidade de vida e interferir com as atividades quotidianas (14). A qualidade de vida pode ser recuperada através da Terapia Hormonal de Substituição (THS), em que se utiliza ésteres de 17 β -estradiol ou com estrogénios conjugados, ambos em combinação com progestinas (14, 19). A THS deve ser personalizada (11).

A THS mostrou-se efetiva no alívio dos sintomas vasomotores, contra a atrofia vaginal, contra alterações de humor e insónia (11, 19, 26-30). A prevenção da osteoporose também faz parte da lista de vantagens associadas a esta terapêutica (11, 14, 19, 26-28).

Contudo o uso da THS não é consensual devido aos possíveis efeitos negativos que esta poderá exercer na saúde das mulheres. Vários autores consideram haver uma possível associação entre este tratamento e o risco aumentado das mulheres desenvolverem cancro da mama, sendo esse risco tanto maior quanto mais prolongado for o tratamento (8, 19, 26, 28, 29). Além do cancro da mama, vários estudos referem também um risco acrescido de desenvolver cancro dos ovários ou do endométrio (11, 19, 26). O possível risco aumentado de desenvolvimento de cancro é, sem dúvida, a questão mais polémica desta terapêutica uma vez que não podem ser tiradas conclusões definitivas perante os dados obtidos na literatura que muitas vezes são contraditórios.

Outros problemas associados à THS prendem-se com o aumento de complicações tromboembólicas venosas, náuseas, aumento de peso, enxaquecas, cálculos biliares e hipertensão (11, 19).

3. Fitoestrogénios como alternativa à THS

Os fitoestrogénios são componentes biologicamente ativos, com atividade estrogénica, derivados de plantas, que se encontram numa grande quantidade de alimentos, com uma estrutura química semelhante ao 17 β -estradiol dos mamíferos (1, 14, 15, 22, 29, 31-39). Estes compostos são dotados de muitas propriedades farmacológicas e tendo em conta os potenciais benefícios o interesse nas dietas ricas em fitoestrogénios aumentou (1, 3, 28, 30).

Os fitoestrogénios são utilizados maioritariamente para alívio dos sintomas presentes na menopausa, muitas vezes como alternativa à THS convencional (3, 27, 28, 35, 40). No entanto, os fitoestrogénios podem também ser usados para diminuir os sintomas causados pelo tratamento com antagonistas dos recetores de estrogénio e inibidores da aromatase em mulheres com cancro da mama ER positivo (2). A FDA (Food and Drug Administration) em 1999 teve influência no aumento do consumo destas substâncias ao aprovar o seu uso diário para reduzir o risco de doença coronária (14, 28, 32, 41).

Atualmente já foram descobertas mais de 300 plantas com compostos com atividade estrogénica (37). A soja e o trevo vermelho encontram-se neste grupo e têm sido fortemente anunciadas por fabricantes de suplementos alimentares, o que levou a que a sua procura e consumo aumentasse (15, 19, 27, 28). É de ter em atenção o facto de os suplementos alimentares terem normalmente concentrações de fitoestrogénios mais altas que os alimentos ricos nestes compostos e muitas vezes não serem sujeitos a nenhum controlo regulamentar (14, 15, 27, 33). Outros alimentos ricos em fitoestrogénios são as leguminosas, os vegetais, a fruta, nozes e centeio (15, 19, 33, 34).

Os fitoestrogénios podem ser divididos principalmente em três classes: isoflavonas, lignanos e coumestanos (15, 22, 27, 29, 32, 33). As isoflavonas incluem a genisteína, a daidzeína, a formononetina e a biochanina A; o coumestrol pertence à classe dos coumestanos; em relação aos lignanos o mais conhecido é o secoisolaricesinol que posteriormente é metabolizado a enterodiol e a enterolactona no intestino (19, 33). Além destas classes principais podemos ainda referir o resveratrol, um polifenol, como tendo atividade estrogénica e a quercetina, um flavonoide, igualmente ativo (1, 42-46).

A daidzeína e a genisteína são os fitoestrogénios mais comuns e mais extensivamente estudados (14, 33, 34, 38). Estas isoflavonas são encontradas naturalmente nos alimentos como conjugados glicosídeos biologicamente inativos, daidzina e genistina, sendo a forma não conjugada (aglicona) a sua forma ativa, daidzeína e genisteína (14, 16, 22, 27, 28, 30, 32-34, 40, 41, 47, 48). A daidzeína e a genisteína derivam dos seus glicosídeos através das glicosidases intestinais (14, 22, 32, 33, 40, 41, 47-49). A daidzeína na presença de um micro-organismo intestinal ainda não identificado, presente em apenas 30-50% dos indivíduos, é convertida a equol que apresenta maior capacidade para se ligar aos recetores estrogénicos

do que a daidzeína, tem assim maior atividade estrogénica que esta (14, 15, 22, 27, 30, 34, 38, 40, 48).

O equol possui dois enanteómeros, R e S (40). Segundo Muthyala e colaboradores o enanteómero S é o que é produzido pela microflora e apresenta maior afinidade para os recetores β , ao contrário do enanteómero R que apresenta maior atividade para os recetores α (40). O metabolito alternativo para quem não apresenta o micro-organismo necessário à conversão da daidzeína a equol é o O-desmetilangolensina (O-DMA) (14, 22). Alguns autores acreditam que a capacidade de produzir equol por parte de quem consome daidzeína pode ser o ponto chave para obter os benefícios associados a uma dieta rica em soja (14, 40).

As semelhanças estruturais dos fitoestrogénios com o 17 β -estradiol assentam num par de grupos hidroxilos, em que as posições destes são cruciais na capacidade de ligação aos ER's e na ativação da transcrição, e um anel fenólico (1). São estas semelhanças que permitem a ligação dos fitoestrogénios aos ER α e ER β , sendo este o mecanismo melhor caracterizado (1, 14, 20, 22, 34, 38).

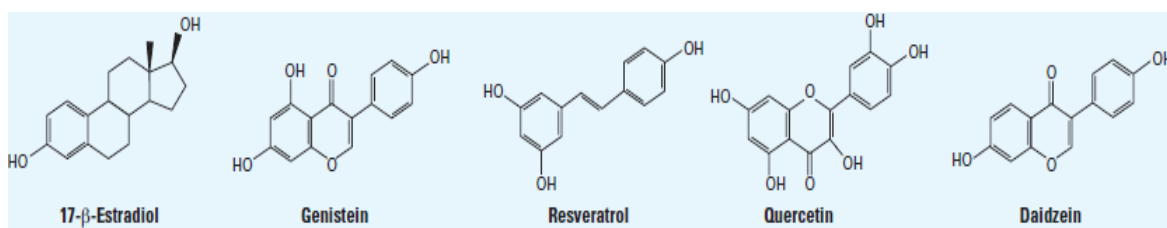


Figura 1. Estruturas químicas do 17 β -estradiol e dos fitoestrogénios genisteína, resveratrol, quercetina e daidzeína (1).

Vários autores revelam que a afinidade dos fitoestrogénios para os recetores α e β não é igual, tendo normalmente maior afinidade para os recetores β do que para os recetores α (5, 14, 22, 24, 28, 30, 32-34, 38, 41, 44, 50). Esta maior ligação aos ER β é significativa do ponto de vista funcional uma vez que os recetores α e β não estão distribuídos da mesma forma no corpo e regulam diferentes famílias de genes, sendo responsáveis por atividades biológicas diferentes (14, 24, 33). Enquanto os ER α estão presentes nas glândulas adrenais e nos rins, os ER β são encontrados nos pulmões, ossos, próstata e cérebro. Ambos os recetores estão presentes nas mamas, útero, ovários e testículos (51). A ligação aos recetores de estrogénio pode resultar quer numa atividade estrogénica, quer numa atividade antiestrogénica (17, 37, 41, 52, 53). Os riscos e benefícios dos efeitos estrogénicos ou antiestrogénicos dependem do tecido alvo bem como do “timing” e da concentração do fitoestrogénio (17, 52).

Uma das vantagens dos fitoestrogénios descrita em vários estudos prende-se com alívio de sintomas vasomotores presentes na perimenopausa, no entanto os resultados neste âmbito nem sempre são conclusivos e muitas vezes são inconsistentes (14, 27, 29, 33, 34, 36, 38).

Vários estudos têm demonstrado também que os fitoestrogénios podem ter um papel na prevenção da perda de densidade mineral óssea em mulheres na menopausa, diminuindo o risco de fratura (14, 27-30, 33, 34, 44, 50). Segundo Patisaul e Jefferson os benefícios ósseos podem estar relacionados com a capacidade de conversão da daidzeína em equol (14). Outro mecanismo que pode estar envolvido na prevenção desta condição envolve um aumento na produção de vitamina D por parte de quem consome isoflavonas (34).

Uma possível redução do risco de doenças cardiovasculares por parte de quem é consumidor de alimentos ricos em fitoestrogénios, principalmente soja, é também uma das vantagens descritas na literatura (14, 28, 32-34, 37, 50). Diversos investigadores acreditam que os níveis de LDL baixam e os níveis de HDL aumentam por parte de quem consome alimentos ricos em fitoestrogénios, dependendo dos valores iniciais destes parâmetros (29, 33). Rob Baber refere que as isoflavonas têm capacidade de estimular a óxido nítrico sintase, o que induzirá vasodilatação (34). O mesmo autor apresenta ainda a possibilidade de estes compostos terem efeitos antitrombóticos e antiaterogénicos (34). Contudo a American Heart Association em agosto de 2005 veio dizer que os efeitos favoráveis na redução do LDL e outros fatores de risco de doença cardiovascular que se verificaram em pesquisas e estudos anteriores comparando a proteína de soja com outras proteínas, não foram confirmados (14).

Os resultados positivos obtidos até então devem, portanto ser intepretados com cuidado, tendo em atenção que mais resultados são necessários para se tirarem conclusões definitivas (32).

Contudo não estão descritas apenas vantagens, o uso de fitoestrogénios apresenta também algumas desvantagens.

Segundo a EDSTAC (Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee) os fitoestrogénios são considerados desreguladores endócrinos podendo ameaçar não só a saúde de quem opta por esta terapêutica mas também a saúde dos seus descendentes (19, 22). Esta desregulação endócrina envolve interrupção do fluxo de leite materno, alterações no tempo de início da puberdade, alterações na fertilidade da descendência, alterações no comportamento, senescência reprodutiva prematura e fertilidade comprometida (14, 22, 32). Segundo Patisaul e Jefferson o coumestrol é o principal responsável por esses efeitos (14).

Em ensaios efetuados em ratos a ingestão de isoflavonas diminuiu a libido dos mesmos (14, 18).

4. Fitoestrogénios e cancro da mama

Tendo em conta as questões negativas descritas pelo o uso da THS convencional devido à possível estimulação da proliferação de tecido mamário, criou-se a necessidade de encontrar componentes com atividade moduladora seletiva do recetor de estrogénio que não estimulasse a proliferação celular (9, 19, 26, 29, 33, 38). Vários investigadores acreditam que o caminho a seguir prende-se com a utilização dos fitoestrogénios (9, 28, 29, 37, 38, 40, 50).

É importante referir que, nas células do cancro da mama, o conjunto de genes regulado por ativação do ER β suprimem a proliferação celular enquanto a ativação de ER α tem a maioria das vezes ação oposto (14, 41). Uma vez que, como foi dito anteriormente, os fitoestrogénios têm maior afinidade para os ER β pode estar aqui uma possível explicação para os estudos que defendem o uso destes compostos como sendo benéficos no cancro da mama. Sendo ainda relevante referir que segundo uma experiência realizada por Muthyala e colaboradores, o estradiol, ao contrário dos fitoestrogénios, tem maior afinidade para os ER α do que para os ER β (40).

Como exemplos para inibir o desenvolvimento do cancro da mama foram sugeridos os extratos de soja e de trevo vermelho, isoflavonas isoladas (genisteína e a daidzeína), lignanos e resveratrol (15, 19, 20, 54).

A sustentar a ideia de que os fitoestrogénios apresentam benefícios na prevenção cancro da mama tem-se observado que indivíduos com uma alimentação rica em soja, como é o caso das mulheres asiáticas, consumidoras assíduas destes compostos através da soja, têm menor incidência de cancro da mama que mulheres ocidentais (1-3, 5, 7, 14, 15, 26, 28-30, 33, 34, 36, 38, 39, 41, 54, 55). Para este efeito, várias preparações de extratos de plantas foram registados como fármacos ou nutracêuticos recomendados para a prevenção do cancro da mama em mulheres (26). Contudo, a segurança e a efetividade destes produtos deve ser avaliada individualmente (33). Um mecanismo possível para explicar o papel dos fitoestrogénios na prevenção do cancro da mama pode dever-se à inibição da atividade da proteína tirosina cinase (PKT) e topoisomerase II em células do cancro da mama pela genisteína (5, 7, 10, 14, 16, 22, 28, 32-34, 36, 47, 49, 53, 56, 57). A PTK catalisa a fosforilação dos seus próprios resíduos de tirosina e de outras proteínas (fatores de crescimento, por exemplo) envolvidos na proliferação das células tumorais (14, 16). A genistéina ao inibir a PKT leva a considerar a possibilidade de uma diminuição do efeito proliferativo provocada por esta (14, 33). Segundo vários autores, a genisteína inibe ainda a angiogénese e a formação de metástases bem como se acredita que possa inibir a enzima CYP1A1 do citocromo P450 o que pode levar à redução da formação de metabolitos carcinogénicos (10, 16, 28, 47, 54, 57). Mai e colaboradores sugerem ainda que a genisteína é capaz de suprimir a expressão do gene HER-2 (*human epidermal growth factor receptor 2*), o

que por si só já seria benéfico, e com isso permitir uma maior atividade do Tamoxifeno (antagonista dos recetores de estrogénio) podendo obter-se assim uma ação sinérgica no combate ao cancro da mama (10). O HER-2 é um proto-oncogene que tem a sua expressão aumentada em 20 a 30% dos cancros da mama (5). Outra hipótese para explicar o efeito anticarcinogénico da genisteína prende-se, segundo Fan e colaboradores, com a capacidade desta isoflavona induzir a expressão dos supressores tumorais BRAC-1 (*Breast Cancer susceptibility gene 1*) e BRAC-2 (*Breast Cancer susceptibility gene 2*) (57). Também Li e colaboradores avançam com uma possível teoria para o efeito benéfico da genisteína nas células tumorais. Estes investigadores acreditam que a genisteína tem capacidade de inibir o Fator Nuclear kappa B (NF-κB) (58). Sendo que o NF-κB inibe a apoptose e promove o crescimento celular, a inibição deste nas células tumorais revela-se benéfica (58).

No entanto, quando há emigração de mulheres asiáticas para países ocidentais o risco de desenvolver cancro da mama iguala-se ao das mulheres dos países hospedeiros em duas a três gerações (1, 3, 5, 16, 29, 38, 47). A verdade é que em estudos efetuados com roedores a hipótese de uma alimentação rica em soja causar inibição do desenvolvimento do cancro da mama apenas se verifica quando esse regime alimentar é aplicado desde o início da vida (18, 19, 28). Esta pode ser a razão pela qual mulheres japonesas que usam como fonte de proteína a soja desde o começo da vida têm menor risco de desenvolver cancro da mama, contudo se mais tarde optarem por uma dieta ocidental esta vantagem perde-se (19, 34). Estes dados sugerem que, o que está por trás de menor risco de cancro da mama por parte das mulheres asiáticas está mais relacionado com o estilo de vida e não com fatores genéticos (1, 3, 16, 29, 38).

Em mulheres que sempre tiveram uma dieta ocidental a introdução de tratamento com isoflavonas, segundo alguma literatura, poderá aumentar a densidade mamária e a produção de fluído da glândula mamária bem como se dará um aumento na taxa de proliferação epitelial numa mama histologicamente normal em mulheres na pré-menopausa (19, 20). Existem estudos que contradizem os efeitos antiproliferativos da genisteína, quando esta é dada em doses baixas ($< 1\mu\text{M}$), tendo nesse caso um efeito proliferativo nas células e aumentando os efeitos causados pelo cancro da mama (14, 17, 18, 20). Perante isto, suspeita-se que a introdução de isoflavonas no dia a dia de uma mulher já na idade adulta pode aumentar o risco de cancro da mama, bem como de outros problemas, em vez de diminuir (19, 20, 40).

Patisaul e Jefferson por outro lado contradizem a informação que uma dieta rica em fitoestrogénios desde início da vida pode ser benéfica ao porem a hipótese de um maior impacto no risco de vida quando a exposição ocorre antes da puberdade e, possivelmente, antes do nascimento (14).

Segundo Murata e colaboradores a genistéina, a daidzeína e seus metabolitos podem ter um papel na iniciação do tumor causando danos no ADN e proliferação celular (20).

Segundo Mense e colaboradores os possíveis efeitos dos fitoestrogénios no crescimento e na proliferação celular podem ser explicados pela sua capacidade de alterar a expressão de algumas proteínas que controlam o ciclo celular (1).

Os efeitos no crescimento e proliferação celular que vários estudos demonstram para os fitoestrogénios não são uma grande surpresa se pensarmos que estas substâncias conseguem ativar os ERs e mimetizar os estrogénios endógenos e sintéticos, podendo promover, como estes, a carcinogénese ou a expansão de tumores pré-existentes (1, 14, 20, 28, 43).

Muitos dos estudos a decorrer sobre este tema estão a ser efetuados em culturas celulares humanas para uma mais fácil extrapolação dos resultados.

5. Estudos com fitoestrogénios realizados em culturas celulares humanas

Os estudos com fitoestrogénios realizados em culturas celulares humanas englobam tanto células ER positivas como ER negativas. O estudo dos dois tipos de células parece-me pertinente na medida em que ao fazer-se à análise dos resultados é possível compreender-se melhor quais os efeitos que podem ser atribuídos a ações exercidas sobre os recetores.

Segundo Freshney, cultura celular refere-se a uma cultura derivada de células dispersas obtidas a partir de tecido original, a partir de uma cultura primária, ou a partir de uma linha celular ou estirpe celular por desagregação enzimática, mecânica ou química (59).

O desenvolvimento da cultura celular e a possibilidade de estudar células humanas *in vitro* revolucionou toda a investigação científica, sendo que o seu uso em laboratório é cada vez maior (60). O fator crucial para mudar a pesquisa médica e a compreensão da doença a nível celular e molecular foi o estabelecimento de crescimento contínuo da primeira linhagem de células humanas, as células HeLa em 1952 (59-63). Nome que tem a sua origem em Henrietta Lacks, a senhora que teve um carcinoma cervical de onde a linha celular deriva (62).

As técnicas modernas permitem a manipulação de células permitindo uma melhor compreensão dos princípios fundamentais da biologia molecular e celular e do sistema biológico como um todo (60). As linhas celulares servem como modelo para estudo de doenças específicas e mostram-se muito úteis na compreensão de como o início da doença altera a célula, sendo um ponto de partida para novos tratamentos e estratégias terapêuticas (60, 64, 65).

A pesquisa na área do cancro é um exemplo concreto da utilização das linhas celulares como modelos *in vitro* (4, 63). No caso das células do cancro, que são instáveis, existem diferenças entre a mesma linha celular cultivada em diferentes laboratórios e em diferentes ambientes, mesmo que as condições de crescimento sejam as mesmas, sendo essa uma preocupação para os investigadores (60, 63). Além disso, é necessário ter em atenção que a maioria das linhas celulares de cancro da mama utilizadas não são derivadas de tumores primários da mama, mas a partir de metástases de tumores, especialmente aspirados ou derrames pleurais (4, 63, 65).

Segundo Keen as linhas celulares refletem os processos que ocorrem nos tecidos primários (60). Contudo, estudos efetuados em linhagens celulares nem sempre conseguem prever o resultado em seres humanos uma vez que as células em cultura ao serem cultivadas e testadas isoladamente não sofrem qualquer influência de células vizinhas ou órgãos e, portanto, o uso destes modelos não substitui o uso de organismos inteiros (59, 60, 62). Ainda assim a existência de tais diferenças pode ser contornada desde que os limites do modelo sejam avaliados (59).

5.1. Células MCF-7

As linhas celulares MCF-7 são as mais usadas no mundo científico no estudo do cancro da mama (4, 60, 62, 63, 65). As células MCF-7 foram isoladas do derrame pleural de uma mulher de 69 anos com cancro da mama metastático em 1973 pela Michigan Cancer Foundation da qual deriva o seu nome (4, 60, 62-64).

A popularidade das células MCF-7 é em grande parte devido à sua sensibilidade hormonal uma vez que expressa recetores de estrógeno, tornando-se um modelo ideal para estudar a resposta hormonal (62). Já em 1975 investigadores consideravam estas células um excelente modelo *in vitro* para estudar o mecanismo de resposta do tumor à terapia endócrina (64).

Nas tabelas 1.1, 1.2, 1.3 e 1.4 estão resumidos estudos de proliferação celular realizados em células MCF-7 com diferentes fitoestrogénios.

Tabela 1.1. Avaliação da proliferação celular em células MCF-7 tratadas com genisteína.

GENÍSTEINA					
	Meio	Nº de células	Concentração de Fitoestrogénio	Tempo de incubação	Resultados
Murata et al. (2004) (20)	DMEM	3x10 ⁴ células por well (12 wells)	1x10 ⁻⁴ a 1x10 ¹ µM	6 dias	Atividade proliferativa máxima a 1 µM.
Woude et al. (2005) (43)	DMEM	1x10 ² µL/well (96 wells)	0 a 1x10 ² µM	24 horas	Estimulação da proliferação celular em baixas concentrações (< 1x10 ¹ µM).
Wang et al. (1996) (56)	RPMI 1640	1x10 ⁴ células por well (24 wells)	1x10 ⁻³ a 1x10 ² µM		De 1x10 ⁻² a 1x10 ¹ µM: estimulação da proliferação celular; A partir de 1x10 ¹ µM: inibição da proliferação celular.
Maggiolini et al. (2001) (36)	DMEM	1x10 ⁴ células por well (24 wells)	< 1 µM a > 1x10 ¹ µM	6 dias	Até 1 µM há estimulação da proliferação celular; A partir de 1x10 ¹ µM ou mais efeito inibitório (morte celular massiva).
Fioravanti et al. (1998) (49)	DMEM /F12	2x10 ⁴ a 6x10 ⁴ células por well (24 wells)	1x10 ⁻¹ a 1,5x10 ¹ µM	7 dias	Até 5 µM: estimulação do crescimento celular.
Hsieh et al. (1998) (18)	IMEM	1,5x10 ⁴ células por well (24 wells)	1x10 ⁻² a 1x10 ² µM	96 horas	Estimulação máxima da proliferação celular de 1 µM até 1x10 ¹ µM ; De 2,5x10 ¹ a 1x10 ² µM decréscimo do crescimento celular de uma maneira dose-dependente.
Mai et al. (2007) (3)	DMEM	1x10 ⁶ células por flask (frascos de 25cm ²)	0 a 5x10 ¹ µM	3 dias	Inibição do crescimento celular dose-dependente (> dose > inibição); A 50 µM a inibição é de 86%.

Tabela 1.2. Avaliação da proliferação celular em células MCF-7 tratadas com daidzeína.

DAÍDZEÍNA					
	Meio	Nº de células	Concentração de Fitoestrogénio	Tempo de incubação	Resultados
Murata et al. (2004) (20)	DMEM	3x10 ⁴ células por well (12 wells)	1x10 ⁻⁴ a 1x10 ¹ µM	6 dias	Atividade proliferativa máxima a 1x10 ¹ µM.
Gaete et al. (2012) (26)	DMEM	3x10 ³ células por well (96 wells)	5x10 ⁻¹ µM	72 horas	Aumento dramático da proliferação celular.
Jin et al. (2009)(39)	RPMI-1640	6x10 ³ células por well (96 wells)	2,5x10 ¹ a 1 a x10 ² µM	72 horas	Inibição da proliferação celular em todas as concentrações de forma dose-dependente (> concentração > inibição).

Tabela 1.3. Avaliação da proliferação celular em células MCF-7 tratadas com resveratrol.

RESVERATROL					
	Meio	Nº de células	Concentração de Fitoestrogénio	Tempo de incubação	Resultados
Lu et Serrero (1999) (42)	DME-F12	1x10 ⁵ células por well (6 wells)	1 µM a 1x10 ² µM	6 dias	A 1 µM 10% de inibição; A 1x10 ¹ µM 82% de inibição no crescimento celular.
Schmitt et al. (2002) (46)	RPMI-1640	8x10 ⁵ a 1x10 ⁵ células/ml (frascos de 25 ml)	1x10 ⁻² µM a 6x10 ¹ µM	144 horas	Indução da proliferação celular de 1x10 ⁻² µM a 1x10 ¹ µM de forma crescente; A concentrações maiores inibe a proliferação celular.

Tabela 1.4. Avaliação da proliferação celular em células MCF-7 tratadas com quercetina.

QUERCETINA					
	Meio	Nº de células	Concentração de Fitoestrogénio	Tempo de incubação	Resultados
Woude et al. (2005) (43)	DMEM	1x10 ² µL/well (96 wells)	0 a 1x10 ² µM	24 horas	Estimulação da proliferação celular a baixas concentrações; Em concentrações > 5,5x10 ¹ µM há inibição da proliferação celular.
Maggiolini et al. (2001) (36)	DMEM	1x10 ⁴ células por well (24 wells)	< 1 µM a > 1x10 ¹ µM	6 dias	Até 1 µM há estimulação da proliferação celular; A 1x10 ¹ µM ou mais efeito inibitório (morte celular massiva).

Em relação à ação da genisteína nas células MCF-7 pode verificar-se que na maioria dos estudos se dá a estimulação da proliferação celular em concentrações de genisteína até $1 \times 10^1 \mu\text{M}$. A partir desta concentração regista-se a inibição da proliferação celular de forma dose-dependente. Contudo, na investigação realizada por Mai e colaboradores os resultados não indicam qualquer aumento na proliferação celular, mas sim uma diminuição desta em todas as concentrações testadas.

Nos trabalhos efetuados com a daidzeína os resultados apresentam-se, à primeira vista, contraditórios. Enquanto em dois dos estudos realizados a daidzeína provoca um aumento na proliferação celular, no outro verifica-se uma inibição da proliferação celular em todas as concentrações testadas. Uma das possíveis explicações para estes resultados prende-se com o facto de as concentrações usadas serem muito diferentes. No estudo em que se dá inibição da proliferação celular as concentrações de daidzeína utilizadas são muito superiores. Mais uma vez verifica-se que em concentrações mais elevadas os fitoestrogénios tendem a inibir a proliferação celular. Vários investigadores revelaram ainda que a estimulação da proliferação de células MCF-7 observada com a daidzeína é bloqueada pelo antiestrogénio puro ICI 182780, o que é indicativo que o efeito proliferativo que a daidzeína apresenta é mediado por ERs (1, 39).

Quanto ao resveratrol, enquanto num dos estudos a inibição da proliferação celular se verifica a partir de $1 \mu\text{M}$, no outro essa inibição só acontece a partir de $1 \times 10^1 \mu\text{M}$.

Nos estudos realizados com quercetina verifica-se, mais uma vez, que em baixas concentrações se dá a estimulação da proliferação celular ao passo que em concentrações mais elevadas se dá a inibição dessa proliferação. Contudo, num dos estudos a inibição da proliferação celular acontece a partir dos $5,5 \times 10^1 \mu\text{M}$, enquanto no outro a partir de $1 \times 10^1 \mu\text{M}$ a inibição já é registada.

5.2. Células T-47D

A linhagem celular T-47D foi estabelecida a partir do derrame pleural de um doente com cancro da mama em 1979 (60, 63, 66). Estas células exibem morfologia epitelial e o seu citosol contém recetores específicos de alta afinidade para o estradiol (66).

Estudos com fitoestrogénios têm sido realizados nestas células de modo a avaliar a influência destes na proliferação celular e os resultados apresentam-se na tabela 2. Através dos estudos apresentados com as células T-47D utilizando fitoestrogénios consegue-se constatar novamente que em concentrações inferiores ou iguais a $1 \times 10^1 \mu\text{M}$ estes provocam a estimulação da proliferação celular.

Tabela 2. Avaliação da proliferação celular em células T-47D tratadas com genisteína, quercetina e resveratrol.

Células T-47D					
	Meio	Nº de Células	Concentração de Fitoestrogénio	Tempo de incubação	Resultado
GENISTEÍNA					
Woude et al. (2005)(43)	RPMI-1640	1x10 ² µL/well (96 wells)	0 a 1x10 ⁻² µM	24 horas	Estimulação da proliferação celular em baixas concentrações (< 1x10 ¹ µM).
QUERCETINA					
Woude et al. (2005)(43)	RPMI-1640	1x10 ² µL/well (96 wells)	0 a 1x10 ⁻² µM	24 horas	Estimulação da proliferação celular a baixas concentrações; Em concentrações > 4,5x10 ¹ µM há inibição da proliferação celular.
RESVERATROL					
Gehm et al. (1997)(45)	RPMI 1640	5x10 ³ células por well (96 wells)	1x10 ¹ µM	8 dias	Estimulação da proliferação celular

5.3. Células MDA-MB-231

A linhagem celular MDA-MB-231 foi estabelecida a partir de um derrame pleural em 1973 (60). É considerada uma linhagem celular ER negativa sendo por isso uma boa forma de avaliar se os efeitos dos fitoestrogénios na proliferação celular se devem a mecanismos relacionados com os recetores de estrogénio ou não (26, 43, 46, 49). Esta questão faz sentido na medida em que vários investigadores sugerem que o efeito inibitório não é ER-dependente, estando provavelmente relacionado com a inibição da atividade da proteína tirosina cinase, já referida anteriormente (38).

Resultados de vários estudos com fitoestrogénios realizados nestas células encontram-se documentados na tabela 3.

Nestas células não se regista estimulação da proliferação celular em nenhuma concentração. Este facto permite concluir que o efeito de estimulação deverá ser ER-dependente.

Contudo em alguns dos estudos realizados nas células MDA-MB-231 verifica-se o efeito inibitório da proliferação celular. Assim, conclui-se que a inibição da proliferação celular por parte dos fitoestrogénios deverá ser independente dos recetores de estrogénio.

5.4. Células BT-474

Esta linhagem celular de cancro da mama, tal como as anteriores deriva de um derrame pleural (60). Alguns autores descrevem esta linhagem celular como sendo ER α positiva, no entanto outros encontraram fraca expressão ER α e há ainda quem considere a linhagem BT-474 como sendo ER-negativa (5, 10).

A influência dos fitoestrogénios na proliferação destas células tem sido estudada por vários investigadores e os resultados são apresentados na tabela 4.

Apesar de alguns autores considerarem estas células ER negativas os resultados registados na tabela 4 permitem que se tire uma conclusão diferente. Uma vez que se pensa que o efeito na estimulação da proliferação celular está relacionado com os recetores de estrogénio e tendo em conta que num dos estudos a genisteína estimula a proliferação celular em concentrações menores $1 \times 10^1 \mu\text{M}$, então estas células serão ER positivas.

Tabela 3. Avaliação da proliferação celular em células MDA-MB-231 tratadas com daidzeína, quercetina, genisteína e resveratrol.

Células MDA-MB-231					
	Meio	Nº de Células	Concentração de Fitoestrogênio	Tempo de incubação	Resultados
DAIZNEÍNA					
Gaete et al. (2012) (26)	DMEM	3x10 ³ células por well (96 wells)	5x10 ⁻¹ µM	72 horas	Não houve alteração no crescimento celular
QUERCETINA					
Woude et al. (2005) (43)	DMEM	100 µL/well (96 wells)	0 a 1x10 ² µM	24horas	Inibição da proliferação celular em todas as concentrações
GENISTEÍNA					
Woude et al. (2005) (43)	DMEM	100 µL/well (96 wells)	0 a 1x10 ² µM	24horas	Não se verifica nenhum efeito na proliferação celular
Fioravanti et al. (1998) (49)	DMEM/F 12	2x10 ⁴ a 6x10 ⁴ células por well (24 wells)	1x10 ⁻¹ a 1,5x10 ¹ µM	7dias	Na concentração 5 µM inibe 20% do crescimento celular
RESVERATROL					
Schmitt et al. (2002)(46)	RPMI-1640	8x10 ⁴ a 1x10 ⁴ células por ml (frascos de 25 ml)	1x10 ⁻² µM a 4x10 ¹ µM	120 horas	Inibição da proliferação celular em todas as concetração testadas

Tabela 4. Avaliação da proliferação celular em células BT-474 tratadas genisteína.

Células BT-474					
	Meio	Nº de Células	Concentração de Fitoestrogénio	Tempo de incubação	Resultados
GENISTEÍNA					
Mai et al. (2007)(10)	DMEM	1x10 ⁶ células/flask	3,125; 6,25; 12,5 e 25 µM	3 dias	À medida que a concentração de genisteína aumenta a taxa de proliferação celular diminui.
Sakla et al. (2007) (5)	DMEM	1x10 ⁴ células/ml	1x10 ⁻¹ a 1x10 ² µM	5 dias	Estimulação da proliferação celular a baixas concentrações (< 1x10 ¹ µM) acima das quais há inibição da proliferação celular.

5.5. Células HCC-38

Esta linhagem celular é originária de tecido primário de um tumor da mama de uma mulher de 50 anos de idade e foi estabelecida em 1992 (60, 65). Apresenta-se como ER α negativa (43, 60, 65).

O facto de esta linhagem celular derivar de tecido primário poderá constituir uma vantagem. Estudos com finalidade de avaliar a influência dos fitoestrogénios na proliferação destas células apresentam-se na tabela 5.

Enquanto que no estudo realizado com quercetina se dá a inibição da proliferação celular em todas as concentrações testadas, no estudo realizado com genisteína não se verifica nenhum efeito na proliferação celular. Uma vez que se trata de uma linhagem ER negativa não se verifica aumento da proliferação celular em nenhum dos estudos, tal como seria espectável.

5.6. Células HBL-100

Esta linhagem celular epitelial da mama não é tumorigénico e foi estabelecido a partir do leite de uma mulher aparentemente saudável sem nenhum indício de lesão na mama (49, 67, 68). Apesar de ser uma linhagem celular não tumorigénica, como já foi referido, apresenta características de transformação desde o início e evolui durante a manutenção *in vitro*, até se tornar tumorigénico (67, 68).

Esta linhagem celular representa um modelo útil para estudar a progressão de células epiteliais humanas para a malignidade (67).

Estudos com finalidade de avaliar a influência dos fitoestrogénios na proliferação destas células apresentam-se na tabela 6.

Como se pode constatar pela tabela apenas foi registada inibição da proliferação celular nas células HBL-100 quando tratadas com genisteína.

Tabela 5. Avaliação da proliferação celular em células HCC-38 tratadas com quercetina e genisteína

Células HCC-38					
	Meio	Nº de Células	Concentração de Fitoestrogénio	Tempo de incubação	Resultados
QUERCETINA					
Woude et al. (2005) (43)	RPMI-1640	1x10 ² µL/well (96 wells)	0 a 1x10 ² µM	24 horas	Inibição da proliferação celular em todas as concentrações.
GENISTEÍNA					
Woude et al. (2005) (43)	DMEM	1x10 ² µL/well (96 wells)	0 a 1x10 ² µM	24horas	Não se verifica nenhum efeito na proliferação celular.

Tabela 6. Avaliação da proliferação celular em células HBL-100 tratadas com genisteína.

Células HBL-100					
	Meio	Nº de Células	Concentração de Fitoestrogénio	Tempo de incubação	Resultados
GENISTEÍNA					
Fioravanti et al. (1998)(49)	DMEM/F12	2x10 ⁴ a 6x10 ⁴ células por well (24 wells)	1x10 ⁻¹ a 1,5x10 ¹ µM	7dias	Inibe a proliferação celular em concentrações de 5 µM ou superiores.
Dampier et al. (2001)(7)	DMEM	1x10 ⁴ per well (24 wells)	1 µM e 1x10 ¹ µM	96h	Na concentração 1x10 ¹ µM há inibição da proliferação celular.

6. Discussão

Esta revisão permite verificar que os fitoestrogénios podem tanto estimular a proliferação celular como inibi-la. A estimulação da proliferação celular apenas se dá em células ER positivas (MCF-7, T-47D e BT-474) enquanto a inibição da proliferação celular se dá tanto em células ER positivas como nas células ER negativas (MDA-MB-231, HCC-38, HBL 100), dependendo das concentrações de fitoestrogénio utilizadas. Tal facto permite concluir que o efeito estimulatório da proliferação celular poderá estar relacionado com os recetores presentes nas células ER positivas. O efeito inibitório como se observa em todas as células, sejam elas ER positivas ou ER negativas, estará possivelmente relacionado com outro mecanismo que não o que envolve os recetores, sendo a hipótese mais estudada a inibição da PTK.

A estimulação da proliferação celular em células ER positivas verifica-se em concentrações mais baixas, normalmente menores que $1 \times 10^1 \mu\text{M}$, acima das quais se dá a inibição da proliferação celular nestas mesmas células de forma dose-dependente.

Quando se trata de células ER negativas normalmente verifica-se a inibição da proliferação celular em todas as concentrações utilizadas. A inibição é tanto maior quanto maior a concentração de fitoestrogénio.

Após a análise dos vários trabalhos realizados com fitoestrogénios em culturas celulares humanas, constata-se que são muitas as variáveis que podem ter influencia no resultado. Para que os resultados obtidos sejam consistentes e para que haja uma maior eficiência na investigação científica nesta área, interessa proceder à normalização de alguns parâmetros.

A normalização do número de células utilizadas seria importante, uma vez que, como se pode verificar pelas tabelas anteriores são poucos os estudos em que este parâmetro coincide.

Tendo em conta que as concentrações dos fitoestrogénios utilizadas variam de estudo para estudo a normalização destas concentrações, bem como dos meios de cultura utilizados, seria também um passo importante na obtenção de resultados mais conclusivos.

O tempo de incubação seria outro dos parâmetros a normalizar uma vez que vários autores indicam que pode ter bastante influência no resultado.

Outro dos aspetos que deve ser mencionado está associado ao facto de se poder considerar quer a estimulação, quer a inibição da proliferação celular como um reflexo de citotoxicidade. Enquanto a estimulação pode significar um efeito pró-carcinogéneo, a inibição pode significar necrose.

7. Conclusão

Apesar de já muitos estudos terem sido feitos para que se consiga um melhor entendimento dos fitoestrogénios ainda são muitas as dúvidas que a sua utilização levanta. Como foi possível constatar, os mecanismos pelos quais os fitoestrogénios atuam continuam a ser motivo de investigação, uma vez que ainda não são bem compreendidos. As concentrações às quais estes são benéficos ainda não são consensuais, sendo da maior importância que também este parâmetro seja esclarecido. O conhecimento destas concentrações seria uma mais valia, por exemplo, na produção de suplementos alimentares.

Tendo em conta o crescente interesse da população na fitoterapia e os possíveis benefícios que se podem alcançar através desta é fundamental que a investigação nesta área seja feita de forma consistente e padronizada.

Por outro lado será necessário determinar os mecanismo subjacentes quer à estimulação quer à inibição da proliferação celular.

8. Bibliografia

1. Mense SM, Hei TK, Ganju RK, Bhat HK. Phytoestrogens and breast cancer prevention: possible mechanisms of action. *Environmental health perspectives*. 2008;116(4):426-33.
2. van Duursen MB, Smeets EE, Rijk JC, Nijmeijer SM, van den Berg M. Phytoestrogens in menopausal supplements induce ER-dependent cell proliferation and overcome breast cancer treatment in an in vitro breast cancer model. *Toxicology and applied pharmacology*. 2013;269(2):132-40.
3. Mai Z, Blackburn GL, Zhou JR. Soy phytochemicals synergistically enhance the preventive effect of tamoxifen on the growth of estrogen-dependent human breast carcinoma in mice. *Carcinogenesis*. 2007;28(6):1217-23.
4. Shen C, Gu M, Liang D, Miao L, Hu L, Zheng C, et al. Establishment and characterization of three new human breast cancer cell lines derived from Chinese breast cancer tissues. *Cancer cell international*. 2009;9:2.
5. Sakla MS, Shenouda NS, Ansell PJ, Macdonald RS, Lubahn DB. Genistein affects HER2 protein concentration, activation, and promoter regulation in BT-474 human breast cancer cells. *Endocrine*. 2007;32(1):69-78.
6. Bodicoat D, Schoemaker M, Jones M, McFadden E, Griffin J, Ashworth A, et al. Timing of pubertal stages and breast cancer risk: the Breakthrough Generations Study. *Breast Cancer Research*. 2014;16(1):R18.
7. Dampier KH, E A; Howells, L M; Manson, M M; Walker, R A; Gescher, A. Differences between human breast cell lines in susceptibility towards growth inhibition by genistein. *British journal of cancer*. 2001;85(4):618-24.
8. Santen RJ. Menopausal hormone therapy and breast cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;142(0):52-61.
9. Ju YH, Doerge DR, Woodling KA, Hartman JA, Kwak J, Helferich WG. Dietary genistein negates the inhibitory effect of letrozole on the growth of aromatase-expressing estrogen-dependent human breast cancer cells (MCF-7Ca) in vivo. *Carcinogenesis*. 2008;29(11):2162-8.
10. Mai Z, Blackburn GL, Zhou JR. Genistein sensitizes inhibitory effect of tamoxifen on the growth of estrogen receptor-positive and HER2-overexpressing human breast cancer cells. *Molecular carcinogenesis*. 2007;46(7):534-42.
11. Krolik M, Milnerowicz H. The effect of using estrogens in the light of scientific research. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2012;21(4):535-43.
12. Prossnitz ER, Oprea TI, Sklar LA, Arterburn JB. The ins and outs of GPR30: a transmembrane estrogen receptor. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2008;109(3-5):350-3.
13. Soltysik K, Czekał P. Membrane estrogen receptors - is it an alternative way of estrogen action? *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2013;64(2):129-42.
14. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2010;31(4):400-19.
15. Velentzis LS, Woodside JV, Cantwell MM, Leathem AJ, Keshtgar MR. Do phytoestrogens reduce the risk of breast cancer and breast cancer recurrence? What clinicians need to know. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2008;44(13):1799-806.
16. Bouker KB, Hilakivi-Clarke L. Genistein: does it prevent or promote breast cancer? *Environmental health perspectives*. 2000;108(8):701-8.
17. Schwartz JA, Liu G, Brooks SC. Genistein-mediated attenuation of tamoxifen-induced antagonism from estrogen receptor-regulated genes. *Biochemical and biophysical research communications*. 1998;253(1):38-43.
18. Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer research*. 1998;58(17):3833-8.
19. Wuttke W, Jarry H, Becker T, Schultens A, Christoffel V, Gorkow C, et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:S9-20.

20. Murata M, Midorikawa K, Koh M, Umezawa K, Kawanishi S. Genistein and daidzein induce cell proliferation and their metabolites cause oxidative DNA damage in relation to isoflavone-induced cancer of estrogen-sensitive organs. *Biochemistry*. 2004;43(9):2569-77.
21. Nadal A, Diaz M, Valverde MA. The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects. *News in physiological sciences : an international journal of physiology produced jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society*. 2001;16:251-5.
22. Cederroth CR, Zimmermann C, Nef S. Soy, phytoestrogens and their impact on reproductive health. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012;355(2):192-200.
23. Solar P, Velasquez L. Consequences of nongenomic actions of estradiol on pathogenic genital tract response. *Journal of molecular signaling*. 2013;8(1):1.
24. Taylor CK, Levy RM, Elliott JC, Burnett BP. The effect of genistein aglycone on cancer and cancer risk: a review of in vitro, preclinical, and clinical studies. *Nutrition reviews*. 2009;67(7):398-415.
25. Toran-Allerand CD, Guan X, MacLusky NJ, Horvath TL, Diano S, Singh M, et al. ER-X: a novel, plasma membrane-associated, putative estrogen receptor that is regulated during development and after ischemic brain injury. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(19):8391-401.
26. Gaete L, Tchernitchin AN, Bustamante R, Villena J, Lemus I, Gidekel M, et al. Daidzein-estrogen interaction in the rat uterus and its effect on human breast cancer cell growth. *Journal of medicinal food*. 2012;15(12):1081-90.
27. Bedell S, Nachtigall M, Naftolin F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. (0).
28. Helferich WG, Andrade JE, Hoagland MS. Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. *Inflammopharmacology*. 2008;16(5):219-26.
29. This P, de Cremoux P, Leclercq G, Jacquot Y. A critical view of the effects of phytoestrogens on hot flashes and breast cancer risk. *Maturitas*. 2011;70(3):222-6.
30. Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. (0).
31. Liu ZH, Kanjo Y, Mizutani S. A review of phytoestrogens: their occurrence and fate in the environment. *Water research*. 2010;44(2):567-77.
32. Cederroth CR, Nef S. Soy, phytoestrogens and metabolism: A review. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009;304(1-2):30-42.
33. Albertazzi P, Purdie DW. Reprint of The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas*. 2008;61(1):214-26.
34. Baber R. Phytoestrogens and post reproductive health. *Maturitas*. 2010;66(4):344-9.
35. Limer JL, Parkes AT, Speirs V. Differential response to phytoestrogens in endocrine sensitive and resistant breast cancer cells in vitro. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006;119(3):515-21.
36. Maggiolini M, Bonfiglio D, Marsico S, Panno ML, Cenni B, Picard D, et al. Estrogen receptor alpha mediates the proliferative but not the cytotoxic dose-dependent effects of two major phytoestrogens on human breast cancer cells. *Molecular pharmacology*. 2001;60(3):595-602.
37. Saeed IA, Ali L, Jabeen A, Khasawneh M, Rizvi TA, Ashraf SS. Estrogenic activities of ten medicinal herbs from the Middle East. *Journal of chromatographic science*. 2013;51(1):33-9.
38. This P, De La Rochefordiere A, Clough K, Fourquet A, Magdelenat H. Phytoestrogens after breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2001;8(2):129-34.
39. Jin S, Zhang QY, Kang XM, Wang JX, Zhao WH. Daidzein induces MCF-7 breast cancer cell apoptosis via the mitochondrial pathway. *Annals of Oncology*. 2010;21(2):263-8.
40. Muthyala RS, Ju YH, Sheng S, Williams LD, Doerge DR, Katzenellenbogen BS, et al. Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R- and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2004;12(6):1559-67.
41. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutrition and cancer*. 2006;55(1):1-12.
42. Lu R, Serrero G. Resveratrol, a natural product derived from grape, exhibits antiestrogenic activity and inhibits the growth of human breast cancer cells. *Journal of cellular physiology*. 1999;179(3):297-304.

43. van der Woude H, Ter Veld MG, Jacobs N, van der Saag PT, Murk AJ, Rietjens IM. The stimulation of cell proliferation by quercetin is mediated by the estrogen receptor. *Molecular nutrition & food research*. 2005;49(8):763-71.
44. Bowers JL, Tyulmenkov VV, Jernigan SC, Klinge CM. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 2000;141(10):3657-67.
45. Gehm BD, McAndrews JM, Chien PY, Jameson JL. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(25):14138-43.
46. Schmitt E, Lehmann L, Metzler M, Stopper H. Hormonal and genotoxic activity of resveratrol. *Toxicology letters*. 2002;136(2):133-42.
47. Hormann V, Kumi-Diaka J, Durity M, Rathinavelu A. Anticancer activities of genistein-topotecan combination in prostate cancer cells. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2012;16(11):2631-6.
48. CAVALLINI DCU, ROSSI EA. Equol: efeitos biológicos e importância clínica de um metabólito das isoflavonas Equol: biological activities and clinical importance of a isoflavone metabolite2010.
49. Fioravanti L, Cappelletti V, Miodini P, Ronchi E, Brivio M, Di Fronzo G. Genistein in the control of breast cancer cell growth: insights into the mechanism of action in vitro. *Cancer letters*. 1998;130(1-2):143-52.
50. Kostelac D, Rechkemmer G, Briviba K. Phytoestrogens modulate binding response of estrogen receptors alpha and beta to the estrogen response element. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2003;51(26):7632-5.
51. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 1997;138(3):863-70.
52. Mueller SO, Simon S, Chae K, Metzler M, Korach KS. Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor alpha (ERalpha) and ERbeta in human cells. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2004;80(1):14-25.
53. Rucinska A, Roszczyk M, Gabryelak T. Cytotoxicity of the isoflavone genistein in NIH 3T3 cells. *Cell biology international*. 2008;32(8):1019-23.
54. Farina HG, Pomies M, Alonso DF, Gomez DE. Antitumor and antiangiogenic activity of soy isoflavone genistein in mouse models of melanoma and breast cancer. *Oncology reports*. 2006;16(4):885-91.
55. van Duursen MB, Nijmeijer SM, de Morree ES, de Jong PC, van den Berg M. Genistein induces breast cancer-associated aromatase and stimulates estrogen-dependent tumor cell growth in in vitro breast cancer model. *Toxicology*. 2011;289(2-3):67-73.
56. Wang TT, Sathyamoorthy N, Phang JM. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis*. 1996;17(2):271-5.
57. Fan S, Meng Q, Auburn K, Carter T, Rosen EM. BRCA1 and BRCA2 as molecular targets for phytochemicals indole-3-carbinol and genistein in breast and prostate cancer cells. *British journal of cancer*. 2006;94(3):407-26.
58. Li Y, Ahmed F, Ali S, Philip PA, Kucuk O, Sarkar FH. Inactivation of nuclear factor kappaB by soy isoflavone genistein contributes to increased apoptosis induced by chemotherapeutic agents in human cancer cells. *Cancer research*. 2005;65(15):6934-42.
59. Freshney RI. *Culture of animal cells : a manual of basic technique and specialized applications*. Sixth Edition ed2010.
60. Keen JC. Breast Cancer Cell Line Development and Authentication. In: Gunduz PM, editor. *Breast Cancer - Focusing Tumor Microenvironment, Stem cells and Metastasis*2011.
61. Lucey BP, Nelson-Rees WA, Hutchins GM. Henrietta Lacks, HeLa cells, and cell culture contamination. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(9):1463-7.
62. Holliday DL, Speirs V. Choosing the right cell line for breast cancer research. *Breast cancer research : BCR*. 2011;13(4):215.
63. Burdall SE, Hanby AM, Lansdown MR, Speirs V. Breast cancer cell lines: friend or foe? *Breast cancer research : BCR*. 2003;5(2):89-95.
64. Levenson AS, Jordan VC. MCF-7: the first hormone-responsive breast cancer cell line. *Cancer research*. 1997;57(15):3071-8.
65. Gazdar AF, Kurvari V, Virmani A, Gollahon L, Sakaguchi M, Westerfield M, et al. Characterization of paired tumor and non-tumor cell lines established from patients with

- breast cancer. International journal of cancer Journal international du cancer. 1998;78(6):766-74.
66. Keydar I, Chen L, Karby S, Weiss FR, Delarea J, Radu M, et al. Establishment and characterization of a cell line of human breast carcinoma origin. European Journal of Cancer (1965). 1979;15(5):659-70.
67. Caron de Fromentel C, Nardeux PC, Soussi T, Lavialle C, Estrade S, Carloni G, et al. Epithelial HBL-100 cell line derived from milk of an apparently healthy woman harbours SV40 genetic information. Experimental cell research. 1985;160(1):83-94.
68. Gaffney EV. A cell line (HBL-100) established from human breast milk. Cell and tissue research. 1982;227(3):563-8.

Capítulo II: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

“A adequada distribuição em Portugal da rede de farmácias permite uma distribuição de farmacêuticos por todo o território nacional permitindo deste modo que as farmácias comunitárias funcionem como postos avançados de saúde”. (1)

O farmacêutico comunitário é, muitas vezes, o profissional de saúde mais acessível aos utentes. Por essa razão estes profissionais de saúde têm uma responsabilidade acrescida na promoção dos bons hábitos de saúde e no aconselhamento farmacoterapêutico. O farmacêutico tem também o dever de fazer com que a farmácia comunitária se distinga de um mero espaço comercial ao disponibilizar um atendimento diferenciador e especializado a quem procura os seus serviços. Segundo o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária o doente deve ser colocado como o centro da atividade do farmacêutico (1). Para que tal seja possível a farmácia deverá dispor das instalações adequadas bem como de uma equipa empenhada e focada neste objetivo.

O estágio curricular em Farmácia Comunitária como parte integrante do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior permitiu-me pôr em prática o conhecimento adquirido ao longo do meu percurso académico.

O meu estágio foi realizado entre 3 de fevereiro e 20 de junho de 2014 completando um total de 800 horas, na Farmácia Fernandes Machado em Santo Tirso. Esta jornada é sem dúvida essencial uma vez que permite o primeiro contacto com a vida profissional e nos dá a possibilidade de adquirir competências práticas relacionadas com a atividade farmacêutica. Numa primeira parte do relatório irei abordar questões mais gerais e burocráticas do funcionamento da farmácia, enquanto na segunda parte irei expor a minha experiência como estagiária ao vivenciar o dia a dia na farmácia.

2. Organização da Farmácia

2.1. Localização da Farmácia

A Farmácia Fernandes Machado localiza-se no centro da cidade de Santo Tirso a uma curta distância a pé de serviços como CTT-Correios de Portugal, bombeiros, tribunal e hospital. Torna-se por isso uma farmácia acessível para os muitos frequentadores desta zona da cidade. O seu aspeto moderno, amplo e luminoso é uma mais valia para todos os que procuram um espaço de saúde agradável e confortável.

2.2. Horário de Atendimento

A Farmácia Fernandes Machado encontra-se aberta ao público de segunda a sexta das 8.30h às 20h sem interrupção para almoço, e aos sábados das 9h às 13h e das 14h às 18h. Na cidade de Santo Tirso existem cinco farmácias sendo que os dias de serviço são rotativos, ou seja, a cada 5 dias a farmácia está aberta ao público durante 24 horas.

2.3. Espaço Físico da Farmácia

2.3.1. Espaço Exterior

A Farmácia Fernandes Machado está identificada exteriormente com uma placa com o nome da farmácia, com duas cruzes verdes, que se encontram iluminadas durante todo o período de funcionamento da farmácia e uma placa onde consta o nome da Direção Técnica.

A sua fachada é envidraçada, contendo quatro montras, que vão sendo atualizadas periodicamente e dão a conhecer produtos e ações desenvolvidas na Farmácia.

Encontra-se ainda afixado o horário de funcionamento da farmácia e a informação das farmácias de serviço do município, com respetivos contatos e localização.

Como se pode constatar pelo descrito em cima a farmácia está em conformidade com o que é defendido no Manual de Boas Práticas da Farmácia Comunitária que preza por um aspeto exterior da farmácia característico e profissional, facilmente visível e identificável (1).

2.3.2. Espaço Interior

O espaço interior da Farmácia Fernandes Machado encontra-se dividido de modo a que todas as tarefas inerentes ao funcionamento desta sejam realizadas da melhor maneira.

Toda a farmácia apresenta um controlo constante das variáveis temperatura e humidade.

A farmácia encontra-se organizada da seguinte forma:

- Área de atendimento ao público:

É um local amplo, de acesso fácil para pessoas com mobilidade reduzida, com bastante iluminação, bem ventilado e equipado com cinco postos de trabalho cada um deles com um computador com acesso à internet e ao software Sifarma2000®. Nesta área encontram-se expostos artigos não sujeitos a receita médica, devidamente sinalizados para que o utente rapidamente consiga localizar os produtos que procura, como por exemplo: dermocosmética, puericultura, ortopedia, espaço animal. O acesso facilitado dos utentes a estes produtos permite, por um lado que o profissional de saúde dedique mais tempo ao atendimento e informação propriamente dita uma vez que não tem de se deslocar e, por outro lado, possibilita ao utente uma observação mais fácil daquilo que tem disponível para satisfazer as suas necessidades.

O contentor da VALORMED® encontra-se igualmente nesta zona sendo que, o utente pode entregar na farmácia as embalagens de medicamentos vazios, fora do prazo de validade ou que já não vai utilizar. Quando o contentor se encontra cheio é retirado, selado e pesado, sendo posteriormente recolhido para que se dê a reciclagem e o correto tratamento das substâncias.

Nesta zona encontra-se ainda um dispositivo de medição da tensão arterial, uma balança e um postigo de atendimento ao público, que é utilizado, nas noites de serviço.

Tendo em conta que esta é a área onde o utente vai estabelecer o primeiro contacto com o profissional de saúde esta deve ser organizada, calma, agradável e limpa. É importante não esquecer que este é o local onde a relação de confiança entre o profissional de saúde e o utente se começa a construir sendo da máxima importância que o espaço seja propício a que isso aconteça.

O pessoal que desempenha funções de atendimento ao público na Farmácia Fernandes Machado encontra-se devidamente identificado, mediante o uso de um cartão, contendo o nome e o título profissional (2).

- Dois gabinetes de atendimento personalizado:

O primeiro gabinete é destinado à determinação de parâmetros bioquímicos como colesterol, triglicéridos e glucose. Este gabinete é um espaço fisicamente separado da sala de atendimento e permite uma relação privada e confidencial com o doente sendo por isso o local ideal para tirar dúvidas e se fazer o acompanhamento dos utentes de forma mais particular.

O segundo gabinete é destinado à administração de injetáveis.

- Área de armazenamento:

Esta área pode ser dividida em duas partes: o armazém primário e o secundário.

A zona de armazenamento primário é onde se encontra o stock ativo da farmácia, ou seja, os produtos que se destinam ao consumo corrente dos utentes.

Os medicamentos genéricos encontram-se armazenados em gavetas deslizantes ordenados alfabeticamente por princípio ativo, dosagem e número de unidades por embalagem.

Os medicamentos de marca também são armazenados em gavetas deslizantes, organizados por ordem alfabética do nome de marca, por dosagem e número de unidades por embalagem.

As ampolas, os xaropes e soluções orais, os medicamentos de uso externo, os colutórios, os aerossóis/inaladores, os colírios e pomadas oftálmicas, as pomadas/cremes de uso terapêutico, os injetáveis e os psicotrópicos estão também organizados em gavetas deslizantes devidamente identificadas, com os medicamentos organizados também por ordem alfabética.

Existe ainda um armário contendo o material englobado no protocolo da diabetes dispensado na farmácia.

A farmácia dispõe também de um frigorífico, onde se armazenam os produtos do frio.

Várias prateleiras estão presentes na zona de armazenamento primário para que os excedentes das gavetas deslizantes possam ser colocados.

A zona de armazenamento secundária é utilizada para guardar os excedentes dos produtos que foram adquiridos em grandes quantidades ou os produtos de uso sazonal que não se adequam à época em questão.

- Laboratório:

Espaço destinado à realização de medicamentos manipulados. O medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado pelo diretor técnico ou sob a sua supervisão e controlo (3).

A área de trabalho é constituída por uma bancada lisa e polida, lavatório e exaustor, bem como por todo o equipamento exigido pela Deliberação nº 1500/2004, de 7 de dezembro (4). O laboratório dispõe também de armários onde estão guardadas algumas matérias-primas necessárias à preparação de manipulados, material de embalagem e material de rotulagem.

No laboratório pode-se ainda ter acesso a uma pequena biblioteca composta pelo Simposium Terapêutico, Prontuário Terapêutico, Formulário Galénico Português e as Farmacopeias bem como às fichas de registo de manipulados e às respetivas fichas de preparação.

- Local da receção de encomendas:

Local onde se rececionam as encomendas, sendo de grande importância manter a concentração durante a realização desta tarefa de modo a evitar erros.

O computador utilizado para receção de encomendas está equipado com leitor ótico de código de barras e impressora de código de barras. Todo este equipamento está estrategicamente colocado próximo das áreas de armazenamento de forma a permitir uma maior eficácia na entrada dos produtos na farmácia.

- Gabinete da Direção Técnica:

Neste local é onde se confere o receituário e onde se encontra algum material de apoio, nomeadamente o prontuário terapêutico, literatura e catálogos sobre os produtos dermocosméticos, ortopedia e bucodentários.

- Escritório:

Neste gabinete é onde se procede à atividade de gestão técnica e financeira por parte da direção técnica.

- Sala de repouso

- Instalações sanitárias

2.4. Recursos Humanos

A Farmácia Fernandes Machado é constituída por uma equipa de qualidade, extremamente profissional, empenhada e organizada. É devido a estas características que está assegurada a máxima qualidade dos serviços prestados pela farmácia. É também importante referir o interesse constante por parte destes profissionais em aumentar o conhecimento de modo a reforçar as suas competências. Tal como bem descrito no Manual de Boas Práticas de Farmácia Comunitária o farmacêutico deve manter-se informado a nível científico, ético e legal e assumir um nível de competência adequado à prestação de uma prática eficiente (1).

A equipa da Farmácia Fernandes Machado é constituída por seis farmacêuticos e um ajudante técnico:

- Dr. Carlos Ribeiro - Diretor Técnico e proprietário;
- Dra. Carla Ferreira - Farmacêutica Adjunta;
- Dra. Ana Luísa Azevedo - Farmacêutica;
- Dra. Ana Isabel Araújo - Farmacêutica;
- Dr. Diogo Neto - Farmacêutico;
- Dr. Bruno Monteiro - Farmacêutico;
- Sérgio Sousa - Ajudante Técnico.

É de realçar que esta farmácia está concordante com o Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto, uma vez que os farmacêuticos constituem a maioria dos trabalhadores da farmácia (2).

2.4.1. As Funções de Diretor Técnico

O Diretor Técnico da farmácia assume além das funções gerais dos farmacêuticos, funções mais específicas associadas ao seu cargo definidas no Decreto-lei nº 307/2007, de 31 de agosto e que são:

- “a) Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;*
- b) Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;*
- c) Promover o uso racional do medicamento;*
- d) Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;*
- e) Manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação;*
- f) Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;*
- g) Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;*
- h) Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;*

i) Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;

j) Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica” (2)

2.5. O sistema informático da Farmácia

A farmácia utiliza o sistema informático Sifarma2000®. Este programa informático é uma ferramenta essencial no auxílio ao quotidiano da farmácia trazendo inúmeras vantagens quer nos atendimentos quer na gestão de stocks.

Esta ferramenta é uma grande ajuda para o farmacêutico a nível científico, fornecendo informações sobre grupos terapêuticos, grupos homogêneos, efeitos secundários, contraindicações, reações adversas, posologia, indicações terapêuticas, interações medicamentosas entre muitas outras.

O Sifarma2000® possibilita também o controlo da existência de medicamentos e outros produtos na farmácia, pois permite a rápida atualização dos stocks aquando da entrada e da saída dos produtos.

É ainda possível fazer a análise da rotatividade dos produtos, a gestão de compras e vendas, controlo de documentos de faturação entre outros.

Todas estas vantagens permitem que cada vez os erros na atividade farmacêutica sejam menores e que a eficiência seja cada vez maior.

O software é periodicamente e automaticamente atualizado, sendo esta atualização importante uma vez que permite ao profissional de saúde estar sempre um passo à frente.

3. Informação e Documentação Científica

A informação e documentação científica existente na farmácia comunitária deve ser de acesso fácil, estar atualizada e organizada.

No Decreto-lei nº 307/2007 de 31 de agosto, estão definidos como documentos obrigatórios a ter numa farmácia comunitária a Farmacopeia Portuguesa em edição de papel e em formato eletrónico ou *online*, bem como outros documentos indicados pelo INFARMED (2). No momento da cedência de medicamentos os profissionais devem ter ainda acesso a outros manuais obrigatórios como o *Prontuário Terapêutico* e o *Resumo das Características do Medicamento* (1).

A Farmácia Fernandes Machado além da biblioteca obrigatória tem ainda à disposição dos seus trabalhadores o Índice Nacional Terapêutico, o Manual Merck de Veterinária, o *Simposium* Terapêutico, bem como todas as circulares informativas da Ordem dos Farmacêuticos, da Associação Nacional de Farmácias (ANF) e do INFARMED, entre outros.

Esta informação constante ao serviço dos profissionais permite uma atualização permanente e necessária uma vez que a área da saúde se encontra em evolução constante. É também uma mais valia no atendimento ao público, pois permite esclarecer dúvidas e fundamentar decisões sobre bases sólidas.

4. Aprovisionamento e Armazenamento

4.1. Fornecedores e Critérios de Aquisição

As farmácias podem trabalhar com vários fornecedores, sendo que estes podem ser grossistas ou os próprios fabricantes dos produtos.

A Farmácia Fernandes Machado trabalha diariamente com dois grossistas: a Alliance Healthcare e Cooprofar, tendo a *Alliance Healthcare* como principal fornecedora.

A seleção do fornecedor cabe ao diretor técnico após a avaliação de inúmeros fatores como relação qualidade/preço, horários de entrega, número de entregas diárias, condições dos produtos na entrega da encomenda, satisfação dos pedidos, descontos promocionais, bonificação dos produtos e facilidade de devolução.

As encomendas diárias são, na sua maioria, efetuadas a grossistas.

As encomendas diretas ao fabricante são realizadas para produtos ou medicamentos com maior rotatividade cujas condições do fabricante assim o justifiquem.

4.2. Realização de Encomendas

Na Farmácia Fernandes Machado são realizados 3 tipos de encomenda: transmitidas via modem, por telefone e encomendas diretas ao representante comercial da indústria.

- Encomendas via modem - efetuadas após a aprovação informática da encomenda ou quando se gera uma encomenda instantânea durante os atendimentos como forma de responder às necessidades dos utentes em caso de falta de algum produto. É o processo mais usado para a aquisição dos produtos da farmácia.

- Encomendas por telefone - quando se tem urgência em obter um produto específico no caso dos distribuidores grossistas.

- Encomendas diretas ao representante comercial da indústria - efetuadas em caso de grandes quantidades ou produtos novos, tendo em conta as necessidades da farmácia e as condições comerciais apresentadas. Neste tipo de encomendas é fornecida mais informação relativamente aos produtos, sendo disponibilizados folhetos e dossiers informativos para o profissional de saúde poder prestar um melhor aconselhamento ao utente. É preparada uma nota de encomenda em modelo próprio do fornecedor, ficando uma cópia na farmácia.

4.3. Ponto de Encomenda

O Ponto de Encomenda é definido na ficha do produto no sistema operativo Sifarma2000®.

No momento em que um produto na farmácia atinge um valor inferior ao *stock* mínimo (ponto de encomenda) previamente definido, é gerada uma proposta de encomenda para o fornecedor habitual desse mesmo produto, sendo a quantidade encomendada a necessária para se atingir o *stock* máximo.

A diferença entre o *stock* mínimo e o *stock* máximo não deve ser muito grande para que, caso se verifique uma quebra de vendas, não haja rutura de *stock*.

O Ponto de Encomenda é definido por cada farmácia após análise da realidade em que está inserida e em função das necessidades dos seus utentes.

4.4. Receção e Conferência de Encomendas

Na Farmácia Fernandes Machado são rececionadas, em média, 5 encomendas diariamente. A receção de encomendas tem uma dinâmica muito própria. As encomendas chegam à farmácia acondicionadas em banheiras de transporte, com um código de barras identificativo e o nome da farmácia, ou em caixas de cartão.

Caso a encomenda tenha sido efetuada diretamente ao laboratório, por visita do delegado comercial à Farmácia, é necessário comparar a fatura com a nota de encomenda para verificar se o que foi pedido corresponde ao que foi enviado. Após este primeiro passo o processo iguala-se para qualquer dos tipos de encomenda. Primeiro retiram-se e organizam-se as embalagens de modo a tornar o processo de leitura ótica mais eficiente. Seguidamente, dá-se entrada informática dos produtos através da já referida leitura ótica dos mesmos. Caso tal não seja possível pode inserir-se manualmente o código. Quando é a primeira vez que se receciona o produto, tem de ser criada a ficha do mesmo. É importante que ao longo deste processo se verifique se é necessário modificar o prazo de validade dos produtos. A alteração do prazo de validade deve acontecer sempre que o produto a rececionar tenha prazo de validade mais curto do que os existentes em *stock* ou que o *stock* da farmácia se encontre a zero e o prazo de validade registado para esse produto seja diferente do prazo do produto a rececionar.

Depois de todo este procedimento, compara-se a fatura com a lista de entrega dos produtos para verificar se estão em conformidade em relação à quantidade pedida, à quantidade entregue e ao preço.

Para terminar procede-se à confirmação informática da encomenda. Este passo vai fazer com que o sistema informático atualize todos os stocks dos produtos rececionados e os produtos esgotados podem então ser transferidos para outro fornecedor.

4.5. Preços

Uma das variáveis a ter em conta no processo de entrada dos produtos na farmácia é a marcação de preços e a sua atualização.

O Decreto-Lei n.º 19/2014 de 5 de fevereiro, regulamenta o regime de preços dos medicamentos de uso humano sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados (5)

A margem de lucro dos chamados de “produtos ou medicamentos de venda livre” é determinada por cada farmácia tendo em conta a taxa de IVA (imposto sobre o valor acrescentado) aplicável ao produto ou medicamento em causa. Não existe limite percentual legalmente definido para a margem de lucro da farmácia. . O valor então definido será impresso de forma perceptível e visível para o utente numa etiqueta que contém também o nome e código nacional do produto, o seu código de barras para leitura ótica e a taxa de IVA aplicada.

4.6 Prazos de validade

Tal como já referi anteriormente o prazo de validade começa a ser motivo de atenção aquando da receção das encomendas, sendo que o prazo de validade que é colocado no sistema informático é o mais próximo de expirar. Além disso, o armazenamento na Farmácia Fernandes Machado é feito seguindo a regra *First Expire First Out*.

Como cuidado adicional no início de cada mês é impressa uma listagem de todos os medicamentos ou produtos com o prazo de validade a expirar nos meses seguintes. Cada produto da lista é identificado no *stock*. As embalagens cujo prazo realmente corresponda a das listagens, são colocadas de parte de modo a que posteriormente se possa proceder à sua devolução. Caso as embalagens apresentem um prazo superior ao indicado pelo *software* este é atualizado no mesmo introduzindo o prazo de validade mais curto presente nas embalagens.

4.7. Devoluções

A devolução é realizada ao respetivo armazenista ou ao próprio laboratório, dependendo de quem faturou o produto.

Os principais motivos para devolução são: prazos de validade expirados ou a expirar, embalagens danificadas, medicamentos ou produtos não pedidos ou enviados em quantidades

diferentes às pedidas e medicamentos retirados do mercado pelo INFARMED ou pelo titular da autorização de introdução no mercado (AIM). Apresentar o motivo de devolução é sempre obrigatório.

A farmácia deve então emitir uma nota de devolução que é impressa em triplicado. O original e o duplicado da nota de devolução são enviadas junto com o produto enquanto que o triplicado fica arquivado na farmácia.

A devolução pode ou não ser aceite. No caso de a devolução ser aceite ou é emitida uma nota de crédito, sendo então, regularizada a nota de devolução, ou é enviado produto para substituir o devolvido. Caso a devolução não seja aceite, dá-se quebra do produto na farmácia emitindo uma nota de quebra que serve de comprovativo contabilístico da eliminação do produto.

5. Interação Farmacêutico - Utente - Medicamento

Como já referido anteriormente o farmacêutico é muitas vezes o profissional de saúde mais acessível à população e, como tal, deve estar preparado para responder às necessidades de quem o procura. Ao longo do meu estágio aprendi que a forma como a interação com o utente é gerida por parte do farmacêutico é fundamental.

O farmacêutico deve ser capaz de ganhar a confiança do seu utente de modo a que este se sinta confortável para partilhar as suas necessidades. Como ponto chave desta interação é fundamental que o farmacêutico, tal como defende o código deontológico da profissão, tenha como objetivo essencial a pessoa do doente (6). Para que assim seja o farmacêutico tem de ser capaz de se moldar à imagem de quem está do outro lado do balcão sem nunca esquecer de promover a utilização eficaz, segura e racional dos medicamentos. Ao comunicar com o utente, o farmacêutico deve manter uma postura confiante, aberta e segura mostrando-se disponível para responder a todas as questões.

É igualmente importante que o farmacêutico questione o utente de forma a obter informação necessária, para assim conseguir interpretar o quadro clínico e saber a razão da seleção do tratamento prescrito ou a poder fazer o melhor aconselhamento possível.

O nível sociocultural do utente deve ser tido em conta na linguagem adotada de modo a facilitar a comunicação. É importante também complementar a informação falada com a escrita garantindo que o utente vai para casa com a informação bem consolidada.

Com o profissionalismo dos funcionários da Farmácia Fernandes Machado consegui ver que esta postura de respeito perante quem os procura reflete-se num leque bem alargado de utentes habituais que sentem total confiança no trabalho da equipa. Com esta relação

vincada torna-se ainda possível fazer o acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes sendo esta uma mais valia deveras importante.

6. Dispensa de medicamentos

O farmacêutico é o responsável pela dispensa dos medicamentos, sendo este um ato de extrema responsabilidade.

Na dispensa do medicamento o utente deve ser informado de forma clara e simples à cerca do modo e da frequência de administração, da quantidade a tomar, da duração do tratamento, de eventuais condições de conservação e cuidados a ter durante a terapêutica. É ainda fundamental que o farmacêutico seja capaz de detetar possíveis interações medicamentosas bem como casos de duplicação de medicação. Esta tarefa encontra-se facilitada caso o utente seja cliente habitual da farmácia.

É importante que o utente saia da farmácia completamente esclarecido e ciente da utilidade dos medicamentos de modo a aumentar a adesão à terapêutica.

Segundo o estatuto do medicamento (7), os medicamentos quanto à dispensa ao público são classificados em:

- Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM);
- Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).

6.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

O Estatuto do Medicamento (7) define que estão sujeitos a receita médica os medicamentos que cumpram uma das seguintes condições:

- “a) Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;*
- b) Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;*
- c) Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;*
- d) Destinem-se a ser administrados por via parentérica” (7).*

6.1.1. Prescrição Médica

A Portaria n.º 137-A/2012 (8) que contém a legislação que suporta a prescrição de medicamentos promove a prescrição por DCI (Denominação Comum Internacional). A prescrição pode incluir a denominação comercial em casos em que seja prescrito um medicamento com substância ativa para a qual não exista medicamento genérico participado ou para a qual só exista original de marca e licenças, ou em casos em que exista justificação técnica do prescriptor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito. As justificações técnicas admissíveis são as seguintes (8):

- a) Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED;
- b) Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;
- c) Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias.

Estas exceções são assinaladas em local próprio da receita pelo prescriptor e devem ser respeitadas pelo farmacêutico. No caso das exceções a) e b), o utente não pode optar por outro medicamento, enquanto na exceção c) pode exercer esse direito no entanto ele está limitado a medicamentos com preço inferior ao do medicamento prescrito.

A prescrição é efetuada por via eletrónica, exceto nos casos de (8):

- a) Falência do sistema informático;
- b) Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela Ordem dos Médicos ou pela Ordem dos Médicos Dentistas;
- c) Prescrição ao domicílio;
- d) Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.

Enquanto que na prescrição por via eletrónica a receita pode ser renovável, contendo até três vias com o prazo de validade de seis meses, na prescrição manual não é permitida mais que uma via da receita com validade de 30 dias (8).

Podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos na mesma receita, sendo o limite máximo de quatro embalagens e não mais que duas do mesmo medicamento (com a exceção para as formas unitárias) (8).

6.1.2. Validação e Processamento da Prescrição

Segundo a Portaria n.º 137-A/2012 são vários os critérios para que a prescrição seja válida.

Pontos comuns necessários à validação da prescrição quer eletrónica quer manual são (8):

- a) Nome e número de utente ou beneficiário de subsistema;
- b) Entidade financeira responsável;
- c) Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação;
- d) DCI da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;
- e) Se aplicável, designação comercial do medicamento;
- f) Se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação;
- g) Data de prescrição e assinatura do prescriptor.

Na validação da prescrição eletrónica é ainda exigido o número da receita, o local de prescrição e a identificação do médico prescriptor (8).

A validação da prescrição manual implica que as receitas contenham sempre vinhetas identificativas do prescriptor bem como vinhetas do local de prescrição caso a prescrição seja feita no âmbito das instituições do Serviço Nacional de Saúde e instituições com acordos, convenções ou protocolos celebrados com as administrações regionais de saúde. O prescriptor deve assinalar em local próprio da receita médica o motivo pelo qual recorreu à prescrição manual (8).

Após a verificação de todos os aspetos falados anteriores relativamente às receitas médicas o farmacêutico procede à recolha dos medicamentos ou produtos de saúde prescritos do local onde estão armazenados, sem nunca se esquecer de dar todas as indicações descritas no ponto 5 ao utente. Depois de todos os medicamentos estarem no balcão é processada a receita. Esta etapa inicia-se com a leitura ótica dos respetivos códigos de barras dos medicamentos, seguindo-se a atribuição do organismo responsável pela comparticipação e, se aplicável, da portaria. O *Sifarma2000*® atribui a cada organismo um código facilitando o processo. Aquando da digitação desse código o sistema informático calcula automaticamente a percentagem de comparticipação. De seguida é impresso o verso da receita com algumas informações, sendo as mais relevantes a identificação do organismo responsável pela comparticipação, lote da receita e respetivo número da recita no lote, os respetivos códigos identificadores das embalagens dispensadas, preço total de cada medicamento e valor total da receita, encargo para o utente em valor por medicamento e respetivo total, comparticipação em valor por medicamento e respetivo total e data da dispensa. O utente

assina este verso de receita concordando com as declarações descritas quanto à dispensa de medicamentos.

Para finalizar o atendimento é emitida uma fatura/recibo ou comprovante de crédito, conforme o utente pague ou não os medicamentos, que depois de carimbada e assinada pelo farmacêutico é entregue ao doente.

Quando termina o atendimento a receita é mais uma vez revista pelo operador, assinada e carimbada, sendo posteriormente conferida pelo farmacêutico responsável. Deve confirmar-se a conformidade entre o que foi prescrito e o que foi cedido, o organismo de participação, a assinatura do utente, a assinatura do operador, a data e o carimbo da farmácia. A conferência das receitas atempadamente é extremamente importante uma vez que permite detetar e corrigir erros de aviamento, assegurando o reembolso à farmácia das participações e a dispensa do medicamento correto ao utente o mais rápido possível.

6.1.3. Regimes de Participação

Segundo o Decreto-Lei nº 48-A/2010 de 13 de maio (9) a participação de medicamentos segundo regimes predefinidos tem como principal objetivo melhorar o acesso ao medicamento a quem dele precisa, em especial às mais carenciadas.

Existem vários organismos responsáveis pela participação.

A participação pode ser suportada pelo Serviço Nacional de Saúde quer em regime geral quer em regime especial. Esta participação por parte do Estado pode acontecer de forma isolada ou em regime de complementaridade com outras entidades como é o caso dos CTT e Sindicatos Bancários, entre outros.

Para determinadas patologias existem medicamentos que são abrangidos por Despachos ou Portarias que quando indicados nas receitas aumentam o valor da participação (9,10).

A participação de produtos destinados ao autocontrolo da diabetes *mellitus* como é o caso das tiras-teste e lancetas são sujeitas a um organismo de participação específico.

Interessa ainda referir que os manipulados que usufruem de participação definidos no Despacho n.º 18694/2010 de 18 de novembro são participados em 30% do seu preço (9,10).

6.1.4. Prescrição e Dispensa de Medicamentos Psicotrópicos ou Estupefacientes

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes apresentam propriedades farmacológicas particulares e por isso exigem um controlo bastante rigoroso por parte dos profissionais de saúde. São medicamentos com funções narcóticas e sedativas, suscetíveis de causar dependência, estando sujeitos a legislação especial.

A prescrição e dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes apresenta algumas diferenças em relação à grande maioria dos MSRM.

A prescrição de medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica (compreendidas nas tabelas I a II anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, ou qualquer das substâncias referidas no n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro) não pode constar de receita onde sejam prescritos outros medicamentos (8,10).

Estes medicamentos têm que ser prescritos nas receitas eletrónicas identificadas com RE (receita especial) (10). Aquando da dispensa o sistema informático não avança enquanto não forem preenchidos os dados pessoais do utente a quem se destina o psicotrópico ou estupefaciente e os dados pessoais do adquirente do medicamento, no caso de não ser a mesma pessoa. É também pedido o nome do médico prescritor (10).

A receita é copiada e enquanto o original é enviado ao organismo que comparticipa o medicamento, a cópia é arquivada na farmácia durante um prazo mínimo de três anos, por ordem de dispensa (10). A cópia da receita é sempre anexada a um talão, emitido automaticamente pelo sistema informático, relativo à venda de psicotrópicos.

O INFARMED controla as entradas e saídas dos psicotrópicos e estupefacientes, estando as farmácias obrigadas a enviar o registo de entradas e saídas destes medicamentos trimestralmente, até 15 dias após o termo de cada trimestre (11).

6.2. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica - Automedicação

O Estatuto do Medicamento (/) define que os medicamentos que não preencham nenhuma das condições previstas nos tópicos que definem os medicamentos sujeitos a receita médica, não estão sujeitos a receita médica.

Os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) podem ser adquiridos por indicação farmacêutica ou então quando o utente pede especificamente um medicamento. A utilização de MNSR em qualquer uma das situações é considerada automedicação que deve ser utilizada de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade (12). As situações passíveis de automedicação estão descritas no Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho (12).

Com o decorrer do estágio tive perceção de quanto o papel do farmacêutico é essencial na prática da automedicação, devendo este ter a capacidade de avaliar a situação de modo dar o melhor aconselhamento possível. É importante que o utente seja questionado à cerca dos

seus sintomas (quais são e a duração dos mesmos), de patologias concomitantes e medicação habitual. Esta recolha de informações é crucial para que se consiga prevenir interações ou outros problemas relacionados com os medicamentos. Após a decisão ponderada de qual a melhor terapêutica o farmacêutico deve dar ao utente toda a informação necessária para uma utilização correta da mesma, mostrando-se sempre disponível para esclarecer qualquer dúvida.

Durante o meu estágio foram muitos os utentes que recorreram à farmácia com situações passíveis de automedicação. As situações mais comuns prendiam-se com sintomas alérgicos, sintomas gripais e problemas gastrointestinais.

7. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde

Além de medicamentos a farmácia comunitária dispõe de outros produtos também necessários para a saúde dos utentes. Tendo em conta que a Organização Mundial de Saúde (OMS) vê a saúde como um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não somente ausência de doenças (13) faz todo o sentido que estes produtos estejam disponíveis na farmácia.

7.1. Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal

O Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de setembro define produto cosmético e de higiene corporal qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto e ou proteger ou os manter em bom estado e ou de corrigir os odores corporais (14).

Na Farmácia Fernandes Machado estão disponíveis várias gamas de produtos cosméticos e de higiene corporal de modo a responder às necessidades dos seus utentes. Nesta área é importante avaliar os diferentes tipos de pele, bem como os problemas associados. Por esta razão a equipa da Farmácia Fernandes Machado faz questão de estar presente nas diversas formações dos vários laboratórios existentes de modo a conseguir prestar um melhor aconselhamento, estando assim mais preparada para responder às necessidades dos utentes.

Durante o meu estágio pude constatar que os produtos mais procurados são para o envelhecimento cutâneo, acne, pele seca e pele atópica.

7.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial

Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho define géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial como sendo aqueles que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos géneros alimentícios de

consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades especiais de determinadas categorias de pessoas (15).

Estes produtos são utilizados em situações específicas, sendo muitas vezes procurados após aconselhamento médico ou do nutricionista.

Na Farmácia Fernandes Machado estão disponíveis produtos hipercalóricos e hiperproteicos com apresentações semissólidas, líquidas e modulares, para quem necessita deste tipo de alimentação. Existem ainda os espessantes que são muito usados quando há dificuldade de deglutição. Os maiores consumidores destes produtos são idosos debilitados, sem possibilidade de ter uma alimentação normal e com necessidades nutricionais acrescidas devido a patologias concomitantes.

7.3. Produtos Dietéticos Infantis

A OMS recomenda que se informem as grávidas e mães de recém-nascidos dos benefícios do leite materno e defende o aleitamento materno em exclusivo durante os primeiros 6 meses de idade (16). No entanto, quando este não é possível ou é insuficiente a farmácia apresenta diversas alternativas ajustadas às necessidades dos bebés (16):

- Leite para latentes: proporcionam uma nutrição completa para o bebé, a partir do nascimento.
- Leite de transição: complemento lácteo da alimentação diversificada do bebé, a partir dos 6 meses.
- Fórmulas especiais para tratamento dietético: estas fórmulas têm características particulares para dar resposta a diferentes necessidades específicas, como prematuridade, intolerâncias alimentares e alergias. Por serem leites destinados a tratamento, a sua utilização deverá ser feita sob supervisão de um profissional de saúde.

Os leites podem apresentar-se em fórmulas hipoalergénicas, antiobstipantes, antiregurgitantes e antidiarreicas.

Na farmácia estão ainda disponíveis farinhas lácteas (preparadas com água) e não lácteas (preparadas com leite) e boiões. Estes produtos são aconselhados como alimentação complementar a partir dos 4 meses, devendo ter como objetivo proporcionar um equilíbrio nutricional adequada ao desenvolvimento da criança.

7.4. Suplementos Alimentares

Numa situação ideal, um regime alimentar adequado fornece ao ser humano todos os nutrientes necessários nas quantidades recomendadas. No entanto, devido ao estilo de vida adotado e ao caráter intensivo da produção de alimentos, nem sempre é possível que tal aconteça sendo que o recurso aos suplementos alimentares pode muitas vezes compensar a baixa quantidade ingerida de alguns nutrientes (1/). Estes suplementos são comercializados em forma doseada, tais como cápsulas, comprimido, saquetas de pó, ampolas e frascos com conta-gotas (17).

O aumento na publicidade deste tipo de produtos aparece como um forte contributo à procura dos mesmos.

Durante o estágio constatei que os suplementos alimentares mais solicitados por parte dos utentes tinham como finalidade o aumento da concentração e energia, o emagrecimento e suplementos adjuvantes no tratamento da dor articular.

Aquando da dispensa destes produtos são sempre dadas todas as informações inerentes à utilização dos mesmos.

7.5. Fitoterapia

A Fitoterapia consiste no tratamento de uma doença, situação ou distúrbio fisiológico através do uso de plantas.

Na Farmácia Fernandes Machado os produtos fitoterapêuticos mais solicitados são medicamentos à base de plantas, suplementos e infusões. É importante ter em atenção que muitos utentes ao verem estes produtos como sendo naturais acreditam que estes não têm malefícios nem causam interações. Por essa razão o farmacêutico deve questionar o doente sobre doenças concomitantes e medicação habitual de modo a evitar que a fitoterapia se torne prejudicial.

7.6. Medicamentos de Uso Veterinário

Os medicamentos de uso veterinário destinam-se, como o próprio nome indica, ao uso em animais.

Como a Farmácia Fernandes Machado se encontra no centro da cidade estes produtos são mais dispensados para tratamento ou prevenção de doenças em animais domésticos. Os desparasitantes externos e internos para cães e gatos são sem dúvida os mais solicitados pelos utentes. Além dos desparasitantes também os antibióticos e as pílulas anticoncepcionais têm bastante procura.

7.7. Dispositivos Médicos

Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho define dispositivo médico como *“qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:*

- i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;*
- ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;*
- iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;*
- iv) Controlo da concepção” (18).*

Os dispositivos são integrados nas classes I, IIa, IIb e III, tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da concepção técnica e do fabrico (18, 19):

- Dispositivos médicos de classe I - baixo risco (fraldas e pensos para incontinência; meias de compressão; pulsos, meias e joelheiras elásticas; cadeiras de rodas, canadianas; ligaduras; entre outros).
- Dispositivos médicos de classe IIa - baixo médio risco (compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas; pensos de gaze não impregnados com medicamentos; agulhas das seringas; lancetas; luvas cirúrgicas; entre outros)
- Dispositivos médicos classe IIb - alto médio risco (canetas de insulina; preservativos masculinos; soluções de conforto para portadores de lentes de contacto; entre outros)
- Dispositivos médicos classe III - alto risco (pensos com medicamentos; testes de gravidez; entre outros).

Na Farmácia Fernandes Machado estão disponíveis dispositivos médicos de todas as classes sendo mais uma vez o aconselhamento farmacêutico crucial para a correta utilização dos mesmos por parte dos utentes.

7.8. Produtos de Puericultura

São produtos destinados aos cuidados dos bebés e das crianças. Entre os produtos de puericultura encontram-se os produtos de higiene pediátrica, chupetas, biberões, tetinas, fraldas e brinquedos.

Podem também ser incluídos nesta área da saúde os produtos destinados às grávidas e às mães após o parto, como cremes antiestrias, cintas pré-parto e pós-parto.

Ao longo do estágio pude perceber o quanto significa para as futuras e recém mães o conselho especializado do farmacêutico. De modo a corresponder às expectativas o farmacêutico deve procurar manter-se sempre informado sobre as novidades da puericultura.

8. Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia Fernandes Machado

8.1. Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos

Na Farmácia Fernandes Machado podem ser determinados vários parâmetros bioquímicos e fisiológicos como pressão arterial, peso, colesterol total, triglicéridos e glicémia. Através deste tipo de atividade consegue-se promover a saúde pública, otimizando a qualidade de vida do utente. O papel ativo do farmacêutico torna-se, mais uma vez, evidente na gestão da saúde.

Ao efetuar-se a determinação destes parâmetros é importante informar o utente que uma medição isolada não é suficiente para uma correta avaliação, devendo repetir-se as medições pelo menos mais duas vezes em ocasiões diferentes. Interessa ainda relembrar que estas medições têm um valor de rastreio e não de diagnóstico.

Se os valores se desviarem dos considerados normais após as repetidas medições o utente deverá ser encaminhado para o médico de família. É ainda importante conversar com o utente, caso ele tenha algum dos parâmetros alterados, de modo a que haja uma consciencialização para possíveis alterações no estilo de vida como modificação de hábitos alimentares, diminuição no consumo de café e álcool e prática de exercício físico. Se os valores estiverem dentro do considerado normal é fundamental incentivar os utentes para a continuação da prática de dos bons hábitos de saúde bem como para que continuem com a medicação, se for o caso.

8.1.1. Pressão Arterial

A determinação da pressão arterial é uma das determinações mais frequentes na Farmácia Fernandes Machado. Os utentes recorrem a este serviço por diversas razões: para obter um controlo regular da pressão arterial, por aconselhamento médico, devido ao aparecimento de tonturas, cefaleias ou palpitações.

Antes de se efetuar a medição deve-se questionar o utente acerca da sua atividade física, hábitos tabágicos e ingestão de bebidas ou alimentos que possam alterar os resultados. Além disso, o farmacêutico deve estar a par da medicação que o utente está a tomar e dos resultados obtidos em medições anteriores. Muitas vezes é aconselhado que o o utente

descanse cerca de 5 minutos em ambiente calmo e confortável para que a medição seja mais exata.

Na tabela que se segue encontram-se os valores de referência da pressão arterial.

Tabela 1. Classificação dos valores da pressão arterial (20):

Categoria	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)		Pressão Arterial Diastólica (mmHg)
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal Elevada	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão Grau 1	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão Grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão Grau 3	≥ 180	e/ou	≥ 110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥ 140	e	<90

8.1.2. Medição da Glicémia Capilar

Diabetes Mellitus é uma doença metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por uma hiperglicemia crónica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na secreção ou ação da insulina, ou de ambas (21).

A medição da glicémia capilar é importante nos doentes com diabetes mellitus como método de controlar a sua doença. No entanto, a população que não possui a doença pode beneficiar deste método de rastreio uma vez que este permite detetar alterações nos valores de glicémia capilar precocemente, prevenindo situações graves.

Antes da determinação da glicémia capilar o farmacêutico deve perguntar ao utente se está em jejum ou se a sua última refeição foi há mais de duas horas, uma vez que, o teste só deve ser realizado quando se verifica uma destas condições.

Para realização do teste o farmacêutico começa por exercer uma ligeira pressão no dedo que vai ser picado de modo a estimular a circulação, seguindo-se a desinfeção da área. Depois do

dedo devidamente desinfetado faz-se a punção capilar de modo a obter a amostra que é recolhida na tira-teste já introduzida no glucómetro. Após alguns segundos o aparelho emite o resultado, sendo este registado no cartão de registo e entregue ao utente.

Os valores de referência da glicémia capilar encontram-se descritos nas seguintes tabelas:

Tabela 2. Valores de referência da glicémia capilar em jejum (21,22):

	Valor de referência (mg/dl)
Normoglicemia	<110
Anomalia da regulação da glicose	>110 e <126
Diabetes	>126

Tabela 3. Valores de referência da glicémia capilar pós-prandial (2 horas após refeição) (22):

	Valor de referência (mg/dl)
Normoglicemia	<140
Anomalia da regulação da glicose	140> e <200
Diabetes	>200

8.1.3. Medição do Colesterol Total e Triglicéridos

As doenças cardiovasculares continuam a ser a principal causa de morte a nível mundial, contribuindo com cerca de 30% do total de óbitos (23). Contudo, a maior parte dos seus determinantes são conhecidos e modificáveis sendo que a dislipidemia é um dos fatores de risco modificáveis mais importantes (23).

A medição de colesterol total e triglicéridos deve ser feita após 12 horas de jejum (24). O procedimento técnico para medição de colesterol total e triglicéridos é equivalente ao realizado para a medição da glicémia capilar. Aquando da medição destes parâmetros o

farmacêutico deve focar-se na promoção de medidas para a modificação dos estilos de vida. Deve incentivar a prática de uma dieta adequada e exercício físico regular, o controlo do peso, a restrição do consumo excessivo de álcool, redução do consumo de sal, e cessação tabágica.

Tabela 4. Valores de referência do colesterol total e triglicéridos (24):

Parâmetros	Valor de Referência (mg/dL)
Colesterol Total	<190
Triglicéridos	<150

8.2. Administração de Injetáveis

Na Farmácia Fernandes Machado outro serviço disponível é a administração de injetáveis. Esta função é exclusiva dos farmacêuticos devidamente habilitados para tal, sendo que estes conhecem todos os procedimentos de administração de injetáveis e da resolução de possíveis problemas relacionados com estes medicamentos.

9. Preparação de Manipulados

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de observar e auxiliar na preparação de manipulados, atividade que irei aprofundar quando abordar o dia a dia na Farmácia.

A preparação de manipulados é um ato de exceção e só pode ser realizada se não existir no mercado especialidade farmacêutica com igual dosagem ou apresentada sob a forma farmacêutica pretendida e apenas nos seguintes casos (25):

- Medicamentos manipulados destinados a aplicação cutânea;
- Medicamentos manipulados preparados com vista à adequação de uma dose destinada a uso pediátrico;
- Medicamentos manipulados destinados a grupos de doentes em que as condições de administração ou de farmacocinética se encontrem alteradas.

Antes de iniciar a preparação do medicamento manipulado, o farmacêutico deverá assegurar-se (3):

- Da segurança do medicamento no que respeita às dosagens das substâncias ativas e à inexistência de incompatibilidades e interações que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente;
- Que a área de trabalho se encontra limpa e não existem outros produtos ou documentos não relacionados com o medicamento a preparar;
- Que são respeitadas as condições ambientais exigidas pela natureza do medicamento a preparar;
- Que estão disponíveis todas as matérias-primas, corretamente rotuladas e com prazos de validade em vigor, bem como os equipamentos necessários à preparação, os quais devem apresentar-se em bom estado de funcionamento e de limpeza;
- Que estão disponíveis os documentos necessários para a preparação do medicamento;
- Que estão disponíveis os materiais de embalagem destinados ao acondicionamento do medicamento preparado;
- Que a incorporação de matérias-primas e de materiais de embalagem nos medicamentos manipulados seja realizada de modo a cumprir a regra de que se utilizam primeiro aqueles cuja validade caduca primeiro.

Durante a preparação do manipulado é preenchida uma ficha de preparação onde devem constar as seguintes informações (3):

- Denominação do medicamento manipulado;
- Nome e morada do doente, no caso de se tratar de uma fórmula magistral ou de uma preparação efetuada e dispensada por iniciativa do farmacêutico para um doente determinado;
- Nome do prescriptor (caso exista);
- Número de lote atribuído ao medicamento preparado;
- Composição do medicamento, indicando as matérias-primas e as respetivas quantidades usadas, bem como os números de lote;
- Descrição do modo de preparação;
- Registo dos resultados dos controlos efetuados;
- Descrição do acondicionamento;
- Rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado para dispensa ao doente;

Depois de preparado e devidamente acondicionado o medicamento manipulado é rotulado. O rótulo deve fornecer toda a informação necessária ao doente e deve indicar explicitamente (3):

- Nome do doente (caso se trate de uma fórmula magistral);
- Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- Número do lote atribuído ao medicamento preparado;

- Prazo de utilização do medicamento preparado;
- Condições de conservação do medicamento preparado;
- Instruções especiais para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), etc.;
- Via de administração;
- Posologia;
- Identificação da farmácia;
- Identificação do farmacêutico diretor técnico.

Para terminar é feito o registo da quantidade e quais as matérias-primas utilizadas, na ficha de matérias-primas.

9.1. Material e Equipamento de Laboratório

Tal como referido anteriormente, a Farmácia Fernandes Machado tem disponível todo o equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados aprovado pela Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro (4):

- Alcoómetro;
- Almofarizes de vidro e de porcelana;
- Balança de precisão sensível ao miligrama;
- Banho de água termostaticado;
- Cápsulas de porcelana;
- Copos de várias capacidades;
- Espátulas metálicas e não metálicas;
- Funis de vidro;
- Matrises de várias capacidades;
- Papel de filtro;
- Papel indicador pH universal;
- Pedra para preparação de pomadas;
- Pipetas graduadas de várias capacidades;
- Provetas graduadas de várias capacidades;
- Tamises FP VII, com abertura de malha 180 µm e 355 µm (com fundo e tampa);
- Termómetro (escala mínima até 100°C);
- Vidros de relógio.

9.2. Regime de preços dos Medicamentos Manipulados

O cálculo de preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos manipulados por parte das farmácias comunitárias obedece à Portaria nº 769/2004, de 1 de julho, através da aplicação da fórmula: (Valor dos honorários + Valor das matérias-primas + Valor dos materiais de embalagem) x 1,3, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor (26).

10. Contabilidade e Gestão na Farmácia

10.1. Processamento do receituário e faturação

Como já descrito anteriormente as receitas são verificadas duas vezes por pessoas diferentes.

Após esta verificação as receitas são organizadas em lotes por organismo constituídos por 30 receitas, os lotes são identificados através de verbetes de identificação de lote gerados automaticamente em sistema informático (27). No verbete encontram-se as seguintes informações (27):

- Nome da farmácia;
- Código da farmácia (atribuído pelo INFARMED);
- Mês e ano da respetiva faturação;
- Código e nome do organismo que comparticipa;
- Tipo e número sequencial de lote;
- Quantidade de receitas e etiquetas;
- Importância total do lote correspondente ao PVP;
- Importância total do lote paga pelos utentes;
- Importância total do lote a pagar pela entidade de comparticipação.

Deve ainda constar no verbete identificativo a discriminação da informação por receita, como número sequencial da receita no lote, a importância total de cada receita, e importância total da receita paga por cada utente e a importância total de cada receita a ser paga pelas entidades (27).

Depois de reunidos todos os lotes de cada organismo e emitidos os respetivos verbetes são emitidos mais dois documentos: relação-resumo dos lotes e a fatura mensal (27).

Todos estes documentos são enviados para o Centro de Conferências de Faturas ou para a Associação Nacional de Farmácias caso o responsável pela comparticipação seja o Sistema Nacional de Saúde ou outra entidade, respetivamente.

Cada receita é então analisada e pode ser aceite ou não. As receitas que não forem aceites são devolvidas à farmácia com a devida justificação. A farmácia pode reclamar a devolução das receitas ou assumir a desconformidade.

10.2 Documentos Contabilísticos

Ao longo do estágio tive oportunidade de contactar com alguns documentos contabilísticos, entre os quais interessa destacar a fatura, fatura simplificada, nota de crédito e nota de devolução uma vez que foram os que mais frequentemente fizeram parte do estágio.

11. Atividades desenvolvidas durante o estágio na farmácia comunitária

Como estagiária, todas as atividades que realizei foram supervisionadas e sempre me foi prestado todo o apoio necessário por parte da equipa Farmácia Fernandes Machado.

O meu estágio começou com o armazenamento dos medicamentos e produtos dando-me a noção da enorme oferta que a farmácia tem disponível. Precisamente devido à enorme diversidade de classes terapêuticas senti necessidade de relembrar alguns conceitos. Para tal dediquei algum do meu tempo a abrir as embalagens de medicamentos para ler os folhetos informativos e a procurar informação na bibliografia existente. Além de todos os recursos disponíveis na farmácia foi-me dada a possibilidade de ir a inúmeras formações de modo a poder aprofundar o meu conhecimento não só no que se refere a medicamentos mas também relativamente a cosméticos, géneros alimentícios para alimentação especial, dispositivos médicos, entre outros que irei especificar mais à frente.

Depois do armazenamento comecei a rececionar as encomendas, processo essencial para o bom funcionamento de uma farmácia.

Posteriormente, fiz o controlo e verificação dos prazos de validade.

Simultaneamente fui observando todo o processo necessário para se efetuar as encomendas para os vários fornecedores bem como a realização de devoluções quando tal se justificava.

Numa fase seguinte, comecei a assistir aos atendimentos de forma a perceber todo o mecanismo de dispensa de medicamentos bem como de outros produtos existentes na farmácia. Desta forma fui ouvindo os aconselhamentos de acordo com as necessidades de cada utente sendo que após o atendimento o farmacêutico que eu estava a acompanhar me explicava o porquê daquele aconselhamento e me esclarecia qualquer dúvida que me surgisse. Esta etapa foi fulcral para que a importância da interação farmacêutico-utente-medicamento já abordada no ponto 5 ganhasse sentido prático.

Na última etapa do meu estágio chegou a altura de fazer os atendimentos. No início senti alguma dificuldade em interpretar a prescrição médica, uma vez que tinha que relacionar vários conhecimentos adquiridos ao longo dos anos de curso, no entanto com o tempo e com a frequência de algumas prescrições fui cimentando os objetivos dessas terapêuticas. Nesta

etapa pode realizar também a medição da tensão arterial bem como de parâmetros bioquímicos como medição de glicémia capilar e colesterol total.

Tive também a oportunidade de acompanhar o seguimento que se dá às receitas. Este processo, como já referi anteriormente, envolve a correção de receitas, a separação por organismos e lotes e a emissão dos documentos de faturação.

Durante o estágio pude também observar e auxiliar na preparação de manipulados. Os manipulados que fizeram parte do meu estágio foram: solução de ácido bórico à saturação, solução aquosa de ácido acético medicinal a 5% e solução aquosa de ácido acético medicinal a 10%.

A solução de ácido bórico é usada no tratamento tópico de otites externas, podendo também usar-se, em certos casos, nas otites médias crónicas e no ouvido já operado. Esta preparação tem um prazo de utilização de 2 meses após a preparação.

A solução aquosa de ácido acético medicinal a 5% está indicada para o tratamento tópico de otites externas e para prevenção da otite média do nadador. Esta preparação tem um prazo de utilização de 2 meses após a preparação.

A solução aquosa de ácido acético medicinal a 10% é utilizada na desinfecção de material hospitalar. Esta preparação tem um prazo de utilização de 2 meses após a preparação.

Como referi anteriormente tive oportunidade de participar em diversas formações que passo a enumerar:

- “Farmácia e o Aconselhamento à Mulher em Anticoncetivos” da Gedeon Richter;
- Curso Geral BIODERMA, da Bioderma Laboratoire Dermatologique;
- Formação “Galénic”, da Pierre Fabre;
- Curso de Formação do Método de Cuidados Capilares RENÉ FURTERER, da Pierre Fabre;
- Formação “Suplementos Bioativo”, da PharmaNord;
- Curso de Formação “Avène-Solares” da Pierre Fabre;
- Formação “Bexident” da ISDIN;
- Formação “Fotoproteção” da ISDIN;
- Formação “Velastisa” da ISDIN;
- Formação “Novo Método de Aconselhamento VICHY” da Vichy Laboratories;
- Formação “Novo Voltaren Plast” da Novartis;
- “O papel da Categoria de Alimentação Infantil no negócio da Farmácia” iniciativa Milupa;
- Formação “Cuidar da Nutrição é a nossa tradição” da Labesfal Genéricos.

O fato de o meu estágio ter sido realizado em Santo Tirso foi muito relevante para que pudesse assistir a tantas formações uma vez que a maioria se realizou na cidade do Porto que é relativamente perto. A formação contínua é uma necessidade da profissão farmacêutica, sendo da maior utilidade todas as oportunidades que me foram dadas para aumentar o meu conhecimento.

Outra experiência enriquecedora que pude vivenciar prendeu-se com a realização de uma campanha por parte da Farmácia Fernandes Machado no dia 8 de junho de 2014 no Parque da Cidade de Santo Tirso com o lema “Diga Não ao Escaldão”. Durante este dia foram promovidos os cuidados a ter com o sol junto da população. Foi uma experiência bastante positiva, pois permitiu um contato mais próximo com o utente, sem nunca descurar a principal missão do farmacêutico, promover a saúde pública.

12. Conclusão

O estágio curricular em Farmácia Comunitária foi uma experiência bastante enriquecedora na medida em que me permitiu o primeiro contato com a profissão.

Com o estágio pude recordar conceitos aprendidos ao longo do curso bem como obter novos conhecimentos aplicados ao dia a dia da farmácia. Ao longo destes meses na Farmácia Fernandes Machado ficou bem claro que todas as atividades realizadas exigem a maior concentração possível devido à enorme responsabilidade inerente à profissão. Fiquei também consciente da confiança que o utente deposita no farmacêutico e como é essencial todo o empenho para que este esteja à altura dos desafios que vão surgindo.

Com a equipa de excelência da Farmácia Fernandes Machado tive a percepção do que realmente significa ser farmacêutico numa comunidade que sabe reconhecer o nosso trabalho e nos acarinha. Devo a toda a equipa a força e vontade que incutiram em mim para fazer mais e melhor na defesa de uma profissão que tudo faz para melhorar os cuidados de saúde.

13. Bibliografia

1. Conselho Nacional da Qualidade. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3a ed. 2009.
2. Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto.
3. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho - Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar
4. Deliberação no 1500/2004, de 7 de dezembro - Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante.
5. Decreto-Lei n.º 19/2014, de 5 de fevereiro.
6. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
7. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto - Estatuto do Medicamento.
8. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio.
9. Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio.
10. Infarmed. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Disponível em:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRES-CRICA0_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_dispensa.pdf (acedido a: 26/05/2014)
11. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro - Regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.
12. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho - Revoga o anexo ao despacho n.º 2245/2003, de 16 de janeiro - lista das situações de automedicação.
13. World Health Organization. WHO definition of Health. Disponível em:
<http://www.who.int/about/definition/en/print.html> (acedido a: 30/05/2014)
14. Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de setembro.
15. Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho.

16. Néstle. Guia simples sobre a introdução de leites infantis. Disponível em: <http://saboreiaavida.nestle.pt/Upload/Files/Documents/INTRODUCING1.pdf> (acedido a: 30/05/2014)
17. Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho.
18. Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho.
19. Infarmed. Dispositivos medicos na farmácia. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/AQUISICAO_E_UTILIZACAO/DISPOSITIVOS_MEDICOS_FARMACIA (acedido a: 01/06/2014)
20. European Society of Hypertension. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Disponível em: <http://www.eshonline.org/Guidelines/ArterialHypertension.aspx> (acedido a: 04/06/2014)
21. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Disponível em: <http://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/classificacao-da-diabetes-mellitus-mainmenu-175> (acedido a: 05/06/2014)
22. Direção Geral de Saúde. Norma nº 002/2011 de 14/01/2011. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus.
23. Direção Geral de Saúde. Norma nº 066/2011 de 30/12/2011 atualizada a 30/05/2013. Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação de Dislipidemias.
24. Direção Geral de Saúde. Norma nº 019/2011 de 28/09/2011 atualizada a 11/07/2013. Abordagem terapêutica das dislipidemias.
25. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril.
26. Portaria nº 769/2004, de 1 de julho - Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem
27. Portaria n.º 193/2011 de 13 de maio.