

Caracterização físico-química e microscópica de fluidos vaginais de mulheres grávidas e não grávidas.

Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação

Fátima Francisca Gonçalves de Oliveira

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

Orientador: Prof. Doutora Rita Palmeira de Oliveira
Co-orientador: Prof. Doutor José Martinez de Oliveira

Setembro de 2020

Dedicatória

“Não deixe que os teus medos ocupem o lugar dos teus sonhos”. Walt Disney

“Tudo o que um sonho precisa para ser realizado é alguém que acredite que ele possa ser realizado”. Roberto Shinyashiki

Ao meu avô Rosendo.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais, Rosa e José António, sem o incentivo deles nada disto teria sido possível. Obrigada por sempre acreditarem em mim, me ouvirem, me apoiarem, encorajarem. Obrigada por todas as palavras de afeto e carinho proferidas por ambos. Foram essas palavras de amor que me permitiram percorrer esta longa caminhada e acreditar sempre. Ao meu irmão, João, que apesar dos milhares de quilómetros que nos separam, nunca me deixou de apoiar e ouvir. Obrigada por celebrares comigo as minhas conquistas.

Ao Cláudio, agradeço do fundo do meu coração todo o companheirismo, amor incondicional, compreensão, paciência. Obrigada por todas as palavras de coragem e de motivação, por nunca me deixares cair e obrigada por seres o meu melhor ouvinte. Este percurso sem ti não teria sido tão fácil.

Ao meu avô Rosendo, pela companhia que me fez durante grande parte da escrita desta tese, mas que infelizmente partiu. Onde quer que esteja sei que está feliz e radiante por me ver a conquistar os meus sonhos. Obrigada “bô”!

Agradeço à Universidade da Beira Interior, pelo ensino de qualidade prestado. À minha orientadora Prof. Doutora Rita Palmeira de Oliveira, agradeço a sua orientação, profissionalismo, prontidão no solucionar de dúvidas, acompanhamento e apoio neste projeto. Agradeço ainda toda a sua simpatia, paciência e oportunidade de participar num projeto como este. Obrigada pela confiança que depositou em mim ao longo da elaboração deste projeto. Um obrigado também especial ao Carlos Gaspar por toda a sua ajuda nos procedimentos de microbiologia.

Quero igualmente agradecer a todos os profissionais da Farmácia Cunha, por me receberem e integrarem tão bem e me permitirem crescer tanto a nível profissional como a nível pessoal.

A todos os meus amigos desta jornada, por todos os momentos que partilhámos, desde os momentos de diversão e gargalhada e jantaras, às noites de estudo, as lágrimas, o companheirismo, apoio e dedicação. Foi a vossa amizade que tornou esta experiência inesquecível. Um obrigado especial à minha colega de casa e amiga para a vida, obrigada pelo teu companheirismo, amizade verdadeira, conselhos e explicações. Obrigada por todas as tuas doces palavras. Contigo esta caminhada, apesar de difícil tornou-se muito mais calma e fácil.

Resumo

O presente relatório faz parte da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Encontra-se dividido em dois capítulos: o primeiro capítulo é referente à componente de investigação e o segundo diz respeito à experiência de estágio em Farmácia Comunitária.

O capítulo I debruça-se sobre a componente investigação laboratorial, desenvolvida na Labfit. O presente trabalho, intitulado “Caracterização físico-química e microscópica de fluidos vaginais de mulheres grávidas e não grávidas.” teve como principal objetivo caracterizar o fluido vaginal da mulher grávida (durante o primeiro e terceiro trimestres), nomeadamente no que respeita às características organolépticas, pH, osmolalidade e observações microscópicas em comparação com mulheres saudáveis (assintomáticas) não grávidas. Com este projeto pretendeu-se recolher dados de caracterização do fluido vaginal da mulher grávida e deixar um contributo no âmbito de outro mais alargado que pretende desenvolver simulantes de fluidos vaginais de mulheres com este perfil fisiológico. Foram analisados 49 fluidos vaginais (sem qualquer diluição), tendo sido desde logo a otimização dos métodos de colheita crucial para obter o máximo de volume de amostra. Após revisão da literatura verificou-se que os métodos mais comuns de colheita eram: a utilização de tampões cortados transversalmente ao meio, zaragatoas de algodão e colheres de Volkmann. Foram testados os seguintes métodos de recolha do fluido vaginal (executado por ginecologistas): espátulas de laboratórios estéreis (de grau alimentar), espátula de vidro (especificamente desenhada para o efeito), colheres de plástico Volkmann e, por último e como opção definitiva, remoção no laboratório do material remanescente em espéculos descartáveis. As amostras foram analisadas quanto ao seu aspeto e cor, pH, osmolalidade e características microscópicas (avaliação celular e microbiológica). Observou-se, numa perspetiva comparativa que os fluidos de mulheres normais e grávidas são semelhantes relativamente à cor e ao aspeto geral. Relativamente ao pH, os valores encontram-se compreendidos entre os 3,6-4,7 e a osmolalidade apresentou valores muito superiores ao esperado (290-300 mOsm/kg), sendo grávida terceiro trimestre (G3) o grupo que apresenta osmolalidade mais alta. Contudo, no manuseamento dos fluidos de mulheres grávidas verificou-se que este é mais viscoso, espesso e elástico. Assim, apesar de a quantidade de amostra obtida ser pequena, pôde concluir-se ser importante a preparação de grupos de amostras (pools) para determinação objetiva das características reológicas dos fluidos. Após este primeiro passo, com este parâmetro bem caracterizado, o desenvolvimento de um adequado

simulante do fluido das grávidas será fundamental para estudos de interação fluido-fármaco.

O capítulo II ilustra a minha atividade no âmbito do estágio curricular em Farmácia Comunitária, realizado de 3 de fevereiro até 12 de junho de 2020, na Farmácia Cunha, em Barcelos, sob orientação da Dr.^a Elsa Cunha e da restante equipa da farmácia. Este estágio permitiu-me familiarizar com a dinâmica de uma Farmácia Comunitária e possibilitou-me adquirir competências para executar as mais diversas funções de forma autónoma, como por exemplo a receção e o armazenamento de encomendas, a dispensa de medicamentos e a interação com o utente, a medição de parâmetros bioquímicos, entre outras. Todas estas funções permitiram-me adquirir mais conhecimento, mais responsabilidade e melhorar a minha confiança. Este período foi extremamente importante para aplicar todos os conhecimentos adquiridos ao longo do curso e permitiu comprovar que o farmacêutico para além de ser um profissional próximo dos cidadãos, contribui para a saúde e bem-estar da comunidade.

Palavras-chave

pH vaginal;osmolalidade;microbiota;libertação de fármacos;simulante fluido vaginal;modificações fisiológicas do ambiente vaginal;mulheres grávidas;farmacêutico;farmácia comunitária.

Abstract

The present dissertation, is part of the curricular unit “Internship” of the Integrated Master’s Degree in Pharmaceutical Sciences. It is divided into two chapters: the first chapter refers to a laboratorial research component and the second concerns the community pharmacy internship experience.

The first chapter refers to the laboratory research component, which has been developed at Labfit. The present work, entitled "Physico-chemical characterization of vaginal fluids of pregnant and non-pregnant women" had as main objective to characterize the vaginal fluid of pregnant women (during the first and third trimesters), namely with regard to organoleptic characteristics, pH, osmolality and microscopic observations in comparison to those of healthy non-pregnant women. This project aims to contribute to the knowledge of vaginal fluids to allow for the future development of vaginal fluid simulants of pregnant women for therapeutic studies and other situations. In the project 49 vaginal fluids were analyzed directly, and at this point the optimization of the collection methods was crucial to obtain the maximum sample volume. After reviewing the literature, it was found that the most common collecting methods were: vaginal tampons cut transversely in halves, cotton swabs and Volkmann spoons. In practice, the collection of the fluid began with spatulas from sterile laboratories, then with a glass spatula, then with Volkmann plastic spoons and finally directly from disposable specula. The samples were analyzed for appearance and color, pH, osmolality and microscopy. After comparing the groups, it was concluded that the fluids of normal and pregnant women are similar, in color and general appearance. Regarding the pH, the values considered to be between 3.6-4.7 and the osmolality values much higher than the expected (290-300 mOsm / kg) and G3 being the group with the highest osmolality, but fluids of pregnant women are more viscous, thicker and more elastic. After this well-characterized parameter has been defined, the development of an appropriate simulant of pregnant womens vaginal fluid women will be essential for studies of fluid-drug interaction.

The second chapter illustrates my activity in the context of the curricular internship in Community Pharmacy, carried out from February 3 to June 12, 2020, at Farmácia Cunha, in Barcelos, under the guidance of Dr. Elsa Cunha and the rest of the pharmacy team. This internship allowed me to become familiar with the dynamics of a Community Pharmacy and enabled me to acquire skills to perform the most diverse

functions autonomously, such as receiving and storing orders, dispensing medicines and interacting with the user , the measurement of biochemical parameters, among others. All of these functions allowed me to acquire more knowledge, more responsibility and to improve my confidence. This period was extremely important to apply all the knowledge acquired throughout the course and allowed to prove that the pharmacist, besides being a professional close to the citizens, contributes to the health and well-being of the community.

Keywords

vaginal pH; osmolality; microbiota; drug release; simulating vaginal fluid; physiological changes in the vaginal environment; pregnant women; pharmacist; community pharmacy.

Índice

Capítulo 1: Investigação - Caracterização físico-química e microscópica de fluidos vaginais de mulheres grávidas e não grávidas.	1
1.1. Introdução.....	1
1.2. Revisão da Literatura.....	2
1.2.1. Sistema reprodutivo feminino.....	2
1.2.1.1. Anatomia, fisiologia, histologia da vagina	2
1.2.2. Ambiente vaginal: Microbiota e fluido vaginal	3
1.2.2.1. Alterações vaginais na gravidez	7
1.2.3. Considerações de farmacocinética na via de administração vaginal	9
1.2.4. Simulantes de fluido vaginal	11
1.2.5. Métodos de caracterização tecnológicas e de recolha do fluido vaginal....	17
1.3. Objetivos.....	18
1.4. Material e Métodos	18
1.4.1. Otimização do método de colheita e armazenamento das amostras.....	18
1.4.2. Grupos em estudo	20
1.4.3. Caracterização físico-química e microscópica dos fluidos vaginais	20
1.4.3.1. Caraterísticas organoléticas.....	20
1.4.3.2. Caracterização microscópica.....	20
1.4.3.3. pH	22
1.4.3.4. Osmolalidade	22
1.5. Resultados e Discussão.....	22
1.5.1. Caracterização laboratorial dos fluidos	24
1.5.1.1. Caraterísticas organoléticas.....	24
1.5.1.2. Microscopia.....	25
1.5.1.3. pH	29
1.5.1.4. Osmolalidade	30
1.6. Conclusões e perspetivas futuras	31
1.7. Referências bibliográficas	33
Capítulo 2: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	37
2.1. Introdução.....	37
2.2. Caracterização geral da farmácia	37
2.2.1. Localização, horário e exterior.....	37
2.2.2. Espaço interior	38
2.2.3. Recursos Humanos	40
2.2.4. Suporte Informático.....	41

2.3. Gestão em Farmácia Comunitária	41
2.3.1. Fornecedores e Realização de Encomendas	42
2.3.2. Receção de encomendas	43
2.3.3. Reclamações e Devoluções	44
2.3.4. Armazenamento	45
2.3.4.1. Controlo de temperatura.....	45
2.3.4.2. Controlo de prazos de validade	45
2.4. Dispensa de Medicamentos de Uso Humano	46
2.4.1. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento.....	46
2.4.2. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	47
2.4.2.1. Prescrição médica.....	47
2.4.2.2. Medicamentos sujeitos a legislação especial.....	51
2.4.2.2.1. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópico	51
2.4.2.2.2. Medicamentos manipulados	52
2.4.2.3. Vendas suspensas.....	55
2.4.2.4. Medicamentos hospitalares.....	55
2.4.3. Medicamentos não sujeitos a receita médica	56
2.4.3.1. Automedicação e aconselhamento farmacêutico	56
2.5. Dispensa e aconselhamento de outros produtos de saúde.....	57
2.5.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	57
2.5.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial e Infantis	58
2.5.3. Suplementos nutricionais e Fitoterapia	59
2.5.4. Medicamentos homeopáticos.....	60
2.5.5. Medicamentos de Uso Veterinário.....	60
2.5.6. Dispositivos médicos	60
2.6. Serviços.....	61
2.6.1. Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	62
2.6.1.1. Antropometria e Índice de Massa Corporal.....	62
2.6.1.2. Pressão arterial	62
2.6.1.3. Colesterol, Triglicéridos e Glicemia	63
2.6.1.4. Detecção de infeções urinárias e infeções bacterianas por <i>Streptococcus A</i>	
64	
2.6.1.5. Serviços diferenciados.....	64
2.7. VALORMED	64
2.8. Farmacovigilância.....	65
2.9. Farmácias Portuguesas.....	65
2.10. Gestão e Contabilidade	66

2.10.1. Gestão dos recursos humanos	66
2.10.2. Receituário e faturação	66
2.10.2.1. Conferência diária da faturação.....	66
2.10.2.2. Faturação mensal do Receituário.....	67
2.10.2.3. Receituário Devolvido.....	68
2.10.3. Fecho da caixa	68
2.11. Conclusão	68
2.12. Referencias bibliográficas	70
Anexo 1- Tabela com o controlo da temperatura do armazém da FC.....	73
Anexo 2- Script de atendimento.....	74
Anexo 3- Folheto informativo sobre as Doenças do Ciclo da Ureia.....	76
Anexo 4-Lista de situações passíveis de automedicação. Extraído do Despacho nº17690/2007, de 23 de Julho.....	77
Anexo 5- Verbetes de Identificação do Lote.....	78
Anexo 6- Relação Resumo de Lotes	79
Anexo 7- Fatura de Lote.....	80

Lista de Figuras

Capítulo 1

Figura 1.1. Sistema reprodutor feminino. Adaptado da referência(2).....	2
Figura 1.2. Métodos de colheita das amostras utilizados ao longo do processo de otimização neste estudo.....	20
Figura 1.3. Fluidos vaginais armazenados a -20°C.....	23
Figura 1.4. Imagens representativas das amostras em estudo observadas ao microscópio (Palmeira de Oliveira, R. et al, unpublished).	26
Figura 1.5. Imagens representativas da microscopia e classificação do grau lactobacilar de acordo com Donders, GGG (52) para mulheres grávidas (Palmeira de Oliveira, R., unpublished)..	28
Figura 1.6.Distribuição (boxplot) dos valores de pH em relação aos grupos em estudo.	29
Figura 1.7.Distribuição dos resultados da osmolalidade entre os grupos em estudo.....	30

Lista de Tabelas

Capítulo 1

Tabela 1.1. Alterações no microambiente vaginal durante a vida da mulher. Adaptado da referência (4).	5
Tabela 1.2. Tipos mais comuns de vaginites. Adaptado da referência (4,24).	8
Tabela 1.3. Comparação da composição de diferentes simulantes de fluidos vaginais ...	16
Tabela 1.4. Dados relativos às características organolépticas.....	25
Tabela 1.5. Distribuição de amostras de acordo com a classificação microscópica em graus lactobacilares de acordo com Donders, GGG (52).....	27

Lista de Acrónimos

ANF	Associação Nacional das Farmácias
ASB	Albumina sérica bovina
BV	Bacteriose vaginal
CCF	Centro de Conferencia de Faturas
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CNP	Código Nacional de Produto
CNPEM	Código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos
CTT	Correios e Telecomunicações de Portugal
CV	Candidose vulvovaginal
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DT	Diretora Técnica
FC	Farmácia Cunha
FEFO	Do inglês “First Expired First Out”
FGP	Formulário Galénico Português
FVA	Fluido vaginal artificial
G1	Grávida primeiro trimestre
G3	Grávida terceiro trimestre
GAP	Gabinete de Atendimento Personalizado
HA	Hipoalergénicos
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde
LE	Linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo
MFSV	Meio fluido simulante vaginal
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
MQD	Meio quimicamente definido
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
N	Mulheres normais
OTC	Do inglês “Over-the-Counter”
PA	Pressão arterial
PIC	Preço impresso na cartonagem

PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações Adversas Medicamentosas
SABA	Solução antisséptica de base alcoólica
SFV	Simulante do fluido vaginal
SFV+G	Simulante do fluido vaginal com glucose
SFV-G	Simulante do fluido vaginal sem glucose
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SNS	Serviço Nacional de Saúde
VALORMED	Sociedade gestora de resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso
VC	Violeta de cristal

Capítulo 1: Investigação - Caracterização físico-química e microscópica de fluidos vaginais de mulheres grávidas e não grávidas.

1.1. Introdução

A mulher, ao longo da sua vida, evidencia muitas mudanças no que toca ao ambiente vaginal. Pode ser tanto a nível fisiológico, como a nível patológico (infecções como a Bacteriose Vaginal (BV)) e como tal o desempenho das formulações de aplicação vaginal pode variar em função da interação fluido-fármaco. A interação de formulações vaginais com o fluido vaginal apresenta implicações farmacocinéticas, por exemplo, por retenção do fármaco que pode não permitir a sua libertação e absorção e, por conseguinte, não se obterá o efeito terapêutico pretendido ou por ocorrer degradação físico-química do fármaco em contacto com esse fluido. O próprio processo de diluição no meio fisiológico do produto final pode alterar as suas características de *performance*. Por outro lado, o fármaco (ou a formulação) pode alterar o ambiente vaginal, tanto a nível da sua microbiota com de outros constituintes (como o glicogénio). Para estudar esta interação é necessário obter fluidos vaginais *in vivo*, mas a cada momento na vagina só se encontra 0,5 a 0,75 mL de fluido, o que torna difícil este estudo. Contudo, só assim é que se toma conhecimento de todos os constituintes do fluido e desta forma permitir o desenvolvimento de simulantes de fluido vaginal (*ex vivo*). Os métodos de colheita são importantíssimos para não adulterar os fluidos e obtê-los como realmente eles são. Conhecem-se, por estudos anteriores, métodos como: tampões cortados transversalmente ao meio, zaragatoas de algodão e colheres de Volkmann. Hoje em dia, conhecem-se alguns simulantes, os quais, no entanto não mimetizam todos os principais estados fisiológicos e patológicos que um fluido vaginal pode sofrer. Este é o caso dos fluidos de mulheres grávidas em relação aos quais os dados existentes na literatura são muito escassos.

1.2. Revisão da Literatura

1.2.1. Sistema reprodutivo feminino

1.2.1.1. Anatomia, fisiologia, histologia da vagina

O sistema reprodutor feminino é constituído por órgãos internos e órgãos externos. Os órgãos internos são: a vagina, o colo do útero, o útero, as trompas de Falópio e os ovários; o conjunto de órgãos externos constitui a vulva com o introito (entrada vaginal) rodeada por estruturas como: monte púbico, grandes e pequenos lábios, clitóris, hímen, vestíbulo, uretra, glândulas vestibulares (glândulas de Skene e glândulas de Bartholin) e bulbos vestibulares (1-3).

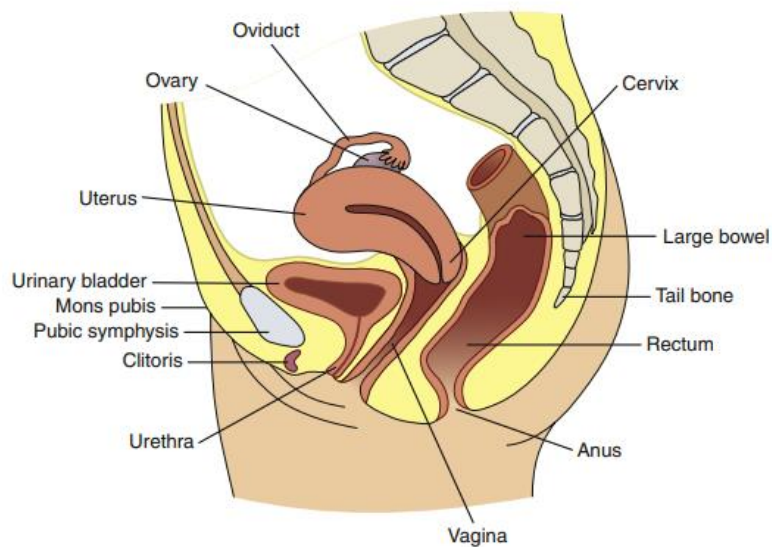


Figura 1.1. Sistema reprodutor feminino. Adaptado da referência(2).

A vagina apresenta como principais funções a passagem da menstruação, um canal para a passagem de um recém-nascido durante um parto natural e ainda permite a penetração do pênis durante relações sexuais (2,4).

A vagina localiza-se entre a bexiga e o reto e estende-se desde o colo do útero até ao vestíbulo, a sua parede posterior é mais comprida que a anterior e em média este órgão apresenta 7-15 cm de comprimento e 2,5-6,5 cm de diâmetro (Figura 1.1). Este órgão é um canal tubular fibromuscular em forma de S e quando observado transversalmente tem a forma de H, uma vez que as paredes anterior e posterior se contactam (1-10).

Histologicamente, a vagina é composta por quatro camadas: a camada mais próxima do lúmen (espaço interior), o epitélio pavimentoso estratificado; a lâmina própria; a camada muscular e a túnica adventícia (1,5,8,10). O epitélio pavimentoso estratificado é composto por 30-45 camadas de células, de diferentes tipos, não queratinizadas que produzem glicogénio, que é depois secretado para o lúmen vaginal permitindo o crescimento das bactérias da flora vaginal (1,4). Esta camada tende a expandir-se devido às hormonas

aquando do ciclo menstrual (1,10). A lâmina própria é constituída por tecido conjuntivo fibroso, abundante em vasos sanguíneos e linfáticos que drenam para a veia íliaca interna, evitando deste modo o metabolismo de primeira passagem após a absorção do medicamento. Estas duas camadas são comumente conhecidas como mucosa vaginal, composta por pregas transversais (“*rugae*”) que permitem a distensão da vagina durante a penetração do pénis ereto e o nascimento dos bebês. A camada muscular apresenta um elevado número de fibras musculares elásticas entrelaçadas, que permitem o alongamento da vagina aquando do parto (até 5 vezes), verificando-se uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa (1,2,4,6,10). Por último, a túnica adventícia é uma camada de tecido conjuntivo elástico repleta de vasos sanguíneos, linfáticos e nervos (1,2,4–6,10).

A superfície vaginal é recoberta por um líquido que exerce função importante na fisiologia vaginal. Apesar de ser frequentemente referida como uma “mucosa”, a vagina não apresenta glândulas secretoras de muco, pelo que o fluido vaginal é uma mistura de secreções provenientes do endométrio e das trompas de falópio, do muco cervical e vestibular, transudato vaginal e do plasma, secreção das glândulas de Bartholin e Skene, células vaginais e cervicais esfoliadas, resíduos de urina, e está constituído por água (90-95%), sais orgânicos e inorgânicos, ureia, carboidratos, glicerol, mucinas, ácidos gordos, albuminas e imunoglobulinas, enzimas e leucócitos. Diariamente a produção de fluido vaginal ronda os 6 mL, aumentando no meio do ciclo e diminuindo na menstruação, e a cada momento na vagina encontra-se cerca de 0,5 a 0,75 mL de fluido (1,3,4,8,10–12).

O fluido vaginal pode variar de diversas formas diferentes, por influência fisiológica (isto é, da infância à idade fértil e depois à menopausa) ou patológica, como acontece na presença de uma infeção, pelo que a sua importância na saúde da mulher é evidente. Por outro lado, o fluido vaginal representa o “meio de diluição ou dispersão” dos medicamentos administrados por via vaginal podendo, por isso afetar a sua eficácia e o conforto da sua utilização.

1.2.2. Ambiente vaginal: Microbiota e fluido vaginal

Numa mulher saudável e em idade fértil, o ambiente vaginal é ácido, representando um papel importante de defesa contra os microrganismos patogénicos. Considera-se que o pH vaginal está compreendido entre 3,5-4,5 podendo ocorrer alterações ao longo do ciclo menstrual da mulher saudável e fértil (1,3). A ecologia vaginal vai-se alterando na presença de diversos fatores tais como: glicogénio, glicose, pH, níveis hormonais, relações sexuais, métodos contraceptivos, idade, fase do ciclo menstrual, sistema imunitário e a utilização de tratamentos antimicrobianos (1,12,13). Na presença de certos elementos como o sémen (pH 7,2 – 8,0) ou infeções bacterianas (aumento do pH para 5,0 – 6,5) o

pH vaginal pode ser alterado, sendo no caso do contacto com o sémen uma alteração momentânea e no caso da infeção depende da duração desta (no caso das infeções bacterianas, particularmente da bacteriose vaginal (BV)) (1).

O epitélio vaginal de uma mulher em idade fértil, apresenta características diferentes do de uma mulher na menopausa, uma vez que sofre uma clara influencia hormonal. As células epiteliais acumulam grandes quantidades de glicogénio no citoplasma e libertam-no quando a célula morre e é depositado na cavidade vaginal (2). Tais níveis elevados de glicogénio são fundamentais para proporcionar o crescimento de *Lactobacillus spp* (marcadores de uma flora vaginal saudável) e a produção de ácido láctico, responsável pelo pH ácido vaginal (1-4,8,10,12). Contudo, é necessário ter em conta que a maioria das espécies de *Lactobacillus spp* não metabolizam diretamente o glicogénio, embora se saiba que são capazes de utilizar a maltose e outros produtos de degradação do glicogénio. Nas secreções vaginais está presente a enzima α -amilase, capaz de converter o glicogénio em polímeros da glucose tais como a maltose, maltotriose, maltopentose e maltodextrinas. A origem de α -amilase nas secreções vaginais é desconhecida, mas pensa-se que pode ser produzida por outras bactérias que também habitam na cavidade vaginal com o *Lactobacillus spp*. ou que tenha origem noutros locais do organismo (pâncreas e glândulas salivares) (4,14). Por outro lado, também existe conteúdo enzimático nas células epiteliais que, uma vez esfoliadas, o libertam na cavidade vaginal ficando disponível para a degradação do glicogénio. Para além, do pH ácido da vagina, os lactobacilos também impedem o aparecimento de microrganismos patogénicos por vários mecanismos que incluem o efeito barreira por adesão ao muco, evitando a colonização de patogénicos ou competição para os recetores nas células epiteliais, ou ainda através da formação de compostos antimicrobianos tais como: peróxido de hidrogénio, ácido láctico, bacteriocinas e possivelmente biosurfactantes (1,8). Antes da puberdade, os níveis de estrogénio encontram-se reduzidos, conseqüentemente os níveis de glicogénio são baixos e o pH vaginal está aumentado relativamente à idade adulta. A mucosa vaginal na pré-puberdade e pré-menarca tem é um epitélio escamoso fino e estratificado, com células anucleadas no topo, cobertas por uma fina camada de muco (1). Após a puberdade, na idade fértil, a mulher está de igual forma sobre a influência hormonal, durante o ciclo menstrual. O ciclo menstrual divide-se em três fases: fase proliferativa, secretora e a menstruação. Na fase proliferativa, devido ao elevado número de estrogénios, aumenta o fluxo sanguíneo da vagina e a integridade da mucosa e como consequência aumenta a espessura do epitélio, a produção de glicogénio e a secreção de muco (1,4). Na fase secretora, os níveis de estrogénio encontram-se elevados mas existe a influência da progesterona que diminui a espessura epitelial, e enriquece o epitélio em glicogénio, antes da fase de descamação. A

concentração de glicogénio é menos abundante nas células o que pode causar o aumento do pH vaginal (1). Já na menstruação o pH vaginal aumenta assim como durante o coito (10).

Na menopausa, à semelhança do estado pré-puberdade, existem baixos níveis de estrogénio, e por isso menor riqueza em glicogénio e reduzida espessura do epitélio, com menos camadas (8/10 camadas para 3/4 camadas) e uma camada mais fina de muco. Na pós-menopausa, devido a todos os fenómenos fisiológicos ocorridos nesta fase de transição, a mulher pode experimentar dor e sensação de ardor durante as relações sexuais, uma vez que o fluido vaginal na menopausa diminui em 50% devido à atrofia das glândulas de Bartholin e à redução da irrigação, a colonização de *Lactobacillus* spp diminui levando a uma diminuição do aproveitamento dos níveis também reduzidos de glicogénio, conseqüentemente o ácido láctico é produzido em menos concentração e o pH aumenta para 5,5 – 6,8 ou mais, se a mulher não fizer tratamento com estrogénio (1,4,8).

O fluido vaginal normal, da mulher em idade fértil, apresenta-se branco ou branco-amarelado, inodoro ou com odor láctico ou acético e varia ao longo do ciclo menstrual. Existe em todas as mulheres em idade reprodutiva, em condições normais e é inofensivo, sendo espesso e pegajoso durante a maior parte do ciclo menstrual. É expectável que a flutuação de estrogénios e progesterona influenciem a consistência e composição do fluido. Na ovulação, por um período curto, torna-se mais claro, mais fluido, elástico e fino por maior riqueza de muco (para facilitar a passagem de espermatozoides), devido aos estrogénios. Já após a ovulação, aumenta a concentração de progesterona, tornando o fluido mais espesso e pegajoso. Na gravidez, durante a estimulação sexual e quando da toma de contraceptivos torna-se mais abundante (maior quantidade) e perceptível. Na menopausa, como referido anteriormente, diminui devido à diminuição de estrogénios(15–18).

Tabela 1.1. Alterações no microambiente vaginal durante a vida da mulher. Adaptado da referência (4).

	PRÉ-PUBERDADE/ PRÉ-MENARCA	IDADE REPRODUTIVA	PÓS-MENOPAUSA
Epitélio vaginal	Fino; seco	Multicamadas; lubrificado	Fino; seco/atrofia
Muco	Camada fina	Camada espessa	Camada fina
Níveis estrogénio	Baixo	Elevado	Baixo
Glicogénio	Escasso	Abundante	Escasso
Microbiota	Sem predomínio de <i>Lactobacillus</i> spp	Predomínio de <i>Lactobacillus</i> spp	Sem predomínio de <i>Lactobacillus</i> spp
pH vaginal	>4,5	<4,5 (3,5-4,5)	>4,5

A microbiota vaginal é constituída por diversos microrganismos, desde bactérias, fungos a protozoários, que podem ser comensais, simbióticos ou patogénicos. Muitos deles são importantes para manter o ambiente vaginal, mas outros são causadores de doenças quando da sua multiplicação. Estes podem ser transmitidos a partir do reto ou nas relações sexuais. Habitualmente, estes microrganismos são controlados pela presença de leucócitos e outras células do sistema imunológico que habitam e monitorizam o ambiente vaginal (2,4,19).

Tal como anteriormente referido, os *Lactobacillus spp* são os marcadores de uma microbiota vaginal saudável, contudo a microbiota vaginal pode ser constituída pelos diferentes tipos de *Lactobacillus spp* ou então podem ser estes substituídos por outras bactérias causadoras de diferentes estados patológicos (1,20).

Partindo de um estudo populacional, Ravel e colaboradores (2011) classificaram a microbiota vaginal de acordo com a predominância de espécies, em cinco grupos. Destes cinco, quatro são constituídas predominantemente por *Lactobacillus spp*. O tipo I é dominado por *Lactobacillus crispatus* e o tipo III por *Lactobacillus iners*. Estas duas comunidades são as mais comuns (4,19–21). O tipo II é dominado por *Lactobacillus gasseri* e o tipo V por *Lactobacillus jensenii*. As mulheres que exibem estes microbiomas vaginais (I,II,III,V) apresentam um pH (<4,5). Já o tipo IV (grupo heterogéneo) é o único que carece de domínio de *Lactobacillus spp*. sendo constituído por bactérias anaeróbias e microaerofílicas que aumentam o pH vaginal (>4,5). Este pode ser subdividido em IV-A e IV-B. No subtipo IV-A habitam em reduzido número *Lactobacillus spp*. e baixa proporção de *Anaerococcus*, *Corynebacterium*, *Finnegoldia*, ou *Streptococcus*, no subtipo IV-B encontram-se em elevadas proporções *Atopobium*, *Prevotella*, *Parvimonas*, *Sneathia*, *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Peptoniphilus*, *Leptotrichia*, *Megasphaera*, entre outros. As bactérias presentes no subtipo IV-B estão associadas com BV (4) (Tabela 1.2.). *Atopobium*, *Megasphaera* e *Leptotrichia*, assim como *Lactobacillus spp.*, são também produtores de ácido láctico. Assim sendo, o ambiente ácido da vagina, que é um importante mecanismo de defesa contra diferentes patogénicos microbianos, pode ser mantido por outras espécies bacterianas produtoras de ácido láctico que não os *Lactobacillus spp.*(22). Curiosamente, tem vindo a verificar-se que diferentes grupos étnicos apresentam uma microbiota vaginal diferente, ou seja, em 80-90% das mulheres asiáticas e brancas/caucasianas prevalece o género *Lactobacillus spp*. enquanto só em 60-70% das mulheres africanas e hispânicas domina *Lactobacillus spp.*, e o pH destas encontra-se mais elevado quando comparado com mulheres caucasianas, contudo ainda não há certezas se as diferenças da microbiota vaginal e do aparecimento de BV se deve a

fatores socioeconómicos, comportamentais, ambientais ou genéticos, sendo possível que se explique por uma combinação de todos os referidos (4,19,21,22).

O tipo IV, caracterizado por uma depleção de lactobacilos e aumento de bactérias anaeróbias e microaerofilicas tem sido associado a problemas reprodutivos e obstétricos incluindo aumento do risco de adquirir infeções sexualmente transmissíveis, doença inflamatória pélvica, endometrite, nascimentos prematuros e abortos espontâneos, enquanto que uma microbiota vaginal rica em lactobacilos está associada a homeostase e saúde vaginal (19,20).

1.2.2.1. Alterações vaginais na gravidez

A gravidez é caracterizada por inúmeras modificações ao nível corporal. Ao nível do sistema reprodutor feminino, o tecido conjuntivo da vulva, vagina e períneo relaxam, e as fibras musculares da parede vaginal aumentam de tamanho. Todas estas alterações preparam a mulher para o parto. Ocorre ainda um aumento do fornecimento sanguíneo na vagina, o que permite uma maior absorção sistémica de fármacos. Na gravidez os níveis de estrogénio estão elevados, levando a um espessamento do epitélio vaginal (hipertrofia vaginal) e ainda estimula a produção de glicogénio. Este aumento de glicogénio permite o crescimento de *Lactobacillus spp.*, o que diminui o pH vaginal, uma vez que existe a produção de ácido láctico (1,19). O pH vaginal está inversamente relacionado com o número de *Lactobacillus spp.* presente (23). Com os níveis de estrogénio elevado, as grávidas apresentam uma flora vaginal mais estável que mulheres não grávidas e um melhor tropismo vaginal (4,22). Predominam na flora vaginal da grávida os *Lactobacillus crispatus* e *Lactobacillus iners*, sendo que o predomínio de outra espécie que não lactobacilos raramente se verifica. No pós-parto diminui a presença de estrogénios o que implica uma instabilidade da microbiota vaginal. A ausência de *Lactobacillus spp.* parece ser um fator importante para determinar se a mulher está em risco de ter um parto prematuro, e não a presença de outros microrganismos, isto é, um teste para determinar a presença de *Lactobacillus spp.* pode ser um meio extremamente útil para avaliar quais as mulheres mais suscetíveis a um parto prematuro (< 33 semanas de gestação) (22,25).

Na gravidez, o aumento de fluido vaginal é, pois, um fenómeno normal (assim como antes da menstruação, na ovulação, na excitação sexual). Apesar de a literatura científica ser escassa no que respeita às características dos fluidos existe uma perceção geral de que o fluido da mulher grávida se apresenta claro (branco ou leitoso), mucoide, elástico e não irritante (26,27).

Tabela 1.2. Tipos mais comuns de vaginites. Adaptado da referência (4,24).

Diagnóstico	Etiologia	Espécies associadas	Inflamação (presença de leucócitos)	Corrimento vaginal	pH vaginal
Normal	Domínio de <i>Lactobacillus spp</i>	<i>Lactobacillus crispatus</i> <i>Lactobacillus gasseri</i> <i>Lactobacillus jensenii</i> <i>Lactobacillus iners</i>	Não	Fluido vaginal branco, com ou sem odor leitoso, ligeiramente flocular na fase pré-menstrual, viscosidade variável ao longo do ciclo	<4.5 (normal)
Candidose vulvovaginal (CV)	Infeção por fungos	<i>Candida albicans</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Candida krusei</i> <i>Candida parapsilosis</i>	Sim	Espesso, branco, floculado, odor a fermento	<4.5 (normal)
Bacteriose vaginal (BV)	Bactérias anaeróbias e microaerofílicas	<i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Atopobium vaginae</i> <i>Prevotella</i> <i>Leptotrichia</i> <i>Sneathia</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Megasphaera</i> BVAB 1–3	Não	Fino, homogéneo, branco ou cinza com odor a peixe podre	>4.5 (elevado)
Vaginite aeróbica	Bactérias aeróbica de origem intestinal	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	Sim	Espesso, mucoide, amarelo a verde com odor desagradável	>4.5 (elevado)
Tricomoniase	Infeção parasitária	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Não/Sim ^a	Fino, límpido, branco, amarelado ou esverdeado com odor de peixe	>4.5 (elevado)
Vaginite atrófica	Baixos níveis de estrogénio	-	Sim	Escasso, espesso, amarelo/acastanhado, sem odor específico	>4.5 (elevado)

^a Assintomático vs sintomático

O fluido vaginal na gravidez fica mais espesso, especialmente na reta final porque ajuda a impedir que as bactérias atinjam o útero. A presença de mais fluido vaginal, eventualmente corrimento, traduz o facto de mais sangue está a fluir naquele órgão (27).

A escassa informação na literatura acerca da composição dos fluidos vaginais nas mulheres grávidas é extremamente notória e, provavelmente por isso, não há conhecimento de ter sido descrito nenhum simulante do fluido vaginal referente a este grupo.

1.2.3. Considerações de farmacocinética na via de administração vaginal

A vagina, no passado, era uma via relativamente inexplorada para a administração de medicamentos e até à década de 1920 era um órgão considerado incapaz de absorção sistémica, mas ao longo dos anos e com investigação científica verificou-se que, na verdade, era uma via excelente para administração de medicamentos, tanto para tratamento local como se pretende ter um efeito sistémico. Os inúmeros vasos sanguíneos e a permeabilidade da mucosa vaginal são os responsáveis desta particularidade da vagina (5,13,28–33).

O tratamento local da vagina já era tradicionalmente conhecido e usado, nomeadamente os antibacterianos, antifúngicos, espermicidas e esteroides e devem distribuir-se uniformemente por toda a cavidade vaginal e preferencialmente devem ser sistemas semissólidos ou de dissolução rápida (soluções, espumas, géis, cremes) (5,10,13,28,31,34).

A absorção sistémica de fármacos a nível vaginal só começou a ser clarificada e explorada nos inícios do século XX. Tudo se deve ao elevado suprimento sanguíneo vaginal. Resumidamente, o fornecimento sanguíneo da vagina advém de um plexo de artérias que derivam da artéria ilíaca interna (a artéria uterina, a artéria média retal e as artérias pudendas internas) e fazendo-se o retorno através das veias vaginais (plexo venoso vaginal) paralelamente ao percurso das correspondentes artérias fluindo para as veias pudendas internas, a veia ilíaca interna e depois para a veia cava. Este circuito permite aos fármacos evitar o metabolismo hepático de primeira passagem (1,4,10,30,31). Esta absorção para acontecer necessita de três passos: a libertação do sistema de entrega de fármaco, a dissolução do fármaco no fluido vaginal e a permeação da mucosa vaginal (1,10,31). A natureza físico-química do fármaco e a natureza biofísico-química da mucosa influenciam na absorção, uma vez que a camada epitelial da mucosa vaginal é hormonalmente dependente, a sua permeação altera-se, diminuindo aquando da presença de estrogénios, visto que estes induzem o espessamento da membrana (1,28). A maioria das substâncias absorvidas através da

mucosa vaginal passam por difusão simples (transporte passivo), se forem substâncias lipofílicas são absorvidas através da via transcelular (intracelular), enquanto as substâncias hidrofílicas são absorvidas através da via paracelular (intercelular) ou através de poros aquosos presentes no epitélio vaginal. O transporte mediado por receptores também poderá estar envolvido, para além dos referidos anteriormente. Muitos fatores presentes na cavidade vaginal influenciam de forma positiva ou negativa a absorção dos fármacos. Primeiramente, garantir um mínimo de solubilidade aquosa é sempre necessário para permitir que o fármaco se dissolve no fluido vaginal e se distribuiu localmente ou sistemicamente. Além disso, o pH, a viscosidade e o volume desse fluido alteram-se ao longo do ciclo menstrual, modificando a dissolução e distribuição das substâncias. Os diferentes valores de pH afetam o grau de ionização dos fármacos e conseqüentemente a sua solubilidade, a viscosidade do fluido vaginal pode levar à retenção do fármaco, criando uma barreira à sua absorção e volumes elevados de fluido permitem melhor dissolução dos fármacos, mas também aumentam a sua depuração da vagina por escorrimento (1,10,13,28,31,32,35).

A via vaginal apresenta inúmeras vantagens quando comparada a outras vias, nomeadamente à oral, uma vez que a absorção por aquela via evita o metabolismo hepático de primeira passagem, ou seja, fármacos que suscetíveis a este metabolismo deveriam ser utilizados por via vaginal até porque, menos quantidade de fármaco é necessário para obter os mesmos efeitos biológicos. Exemplo desta realidade são os esteroides utilizados na terapia hormonal de substituição e na contraceção visto que, cerca de 95% dos estrogénios administrados por via oral são submetidos ao metabolismo hepático, contando ainda que estas moléculas são capazes de danificar o fígado quando administrado por via oral, o que a via vaginal diminuí. Uma outra vantagem da via vaginal comparativamente à via oral é a reduzida incidência e severidade dos efeitos adversos gastrointestinais. Comparativamente à via parentérica, a via vaginal permite às mulheres auto-aplicação dos sistemas de administração de medicamentos, sem auxílio de um profissional de saúde, evitando dor, danos nos tecidos e eventual infeção. A via vaginal em comparação com as vias ocular e nasal apresenta menos sensibilidade, tendo a capacidade para receber formulações de medicamentos que atuem por longos períodos de tempo (1,5,34,8,10,13,28–31,33) .

Esta via para além de todos os benefícios apresentados, parece ser um via preferencial de administração de fármacos até ao útero, conhecida como o efeito da primeira passagem uterina. Este efeito é de extrema importância quando o útero é o local desejado para a ação farmacológica dos fármacos (1,30,31,34).

A grande área de superfície, o rico suprimento sanguíneo e a baixa atividade enzimática vaginal contribuem para o aumento da permeabilidade da vagina, possibilitando maior biodisponibilidade de algumas substâncias ativas quando comparado com outras vias.

Apesar de todas as vantagens apresentadas existem algumas desvantagens, como: especificidade do género (restrito a mulheres), limitações culturais, interferência na higiene pessoal e nas relações sexuais e as alterações que a mulher vivencia ao longo do ciclo menstrual, da menopausa e gravidez poderão reduzir a biodisponibilidade dos fármacos (1,5,30,31,34).

A via vaginal tem sido bastante utilizada para administrar contraceptivos e também para o tratamento de infeções vaginais. Contudo, a biodisponibilidade destes medicamentos depende da sua dissolução no fluido vaginal, antes da sua absorção, e do grau de desativação por parte de enzimas presentes no fluido(36). É importante referir que o ambiente vaginal influencia o desempenho das formulações vaginais alterando assim a sua farmacocinética e farmacodinâmica.

1.2.4. Simulantes de fluido vaginal

O desenvolvimento de simulantes de fluidos vaginais, soluções preparadas em laboratório com vista ao seu uso em estudos *in vitro*, permite ultrapassar as dificuldades de obtenção de fluidos biológicos em quantidades necessárias para estudos preliminares de novos fármacos ou produtos de aplicação vaginal. Os simulantes desenvolvidos até ao momento mimetizam o fluido produzido diariamente na vagina humana, particularmente na mulher em idade fértil e saudável, tendo em conta os seus componentes (1,37).

O desenvolvimento destas soluções tem sido baseado na revisão de literatura científica experimental de identificação e quantificação de componentes de fluidos biológicos.

Deste modo, de forma a compreender a composição dos simulantes e a quantidade de cada componente é importante considerar a informação atual de composição do fluido vaginal de mulheres saudáveis, em idade fértil. Relativamente à composição em hidratos de carbono, os dados publicados revelam que apresenta 15 g/l de glicogénio e 6,2-10 g/l de glicose. Apresenta também, em concentrações muito reduzidas, glucosamina e manose. No ambiente vaginal diversos ácidos orgânicos de baixo peso molecular (ácido láctico, acético, fórmico, succínico, propanoico e butírico) estão presentes numa concentração total de 3,1 g/l. No entanto, o ácido acético (0,52 g/l) e o ácido láctico (0,9-4,0 g/l) são os maiores componentes. Rajan e colaboradores (38), em amostras de fluidos vaginais, encontraram diversas proteínas tais como: albumina, transferrina, imunoglobulinas e glicoproteínas e Valore e colaboradores (39) verificaram a presença de péptidos e proteínas antimicrobianas como: lisozima e lactoferrina. As proteínas, no fluido vaginal, encontram-se entre 0,018 a 3,75 g/l. Iões

de Na⁺ (1,00-1,95 g/l), K⁺ (0,55-1,17 g/l) e Cl⁻ (2,20-2,94 g/l) presentes no fluido vaginal parecem desempenhar funções de regulação da lubrificação e transudação na mucosa vaginal. O Ca²⁺ (0,12 g/l) foi detetado após a ovulação (37).

Vários investigadores sugeriram composições de simulantes vaginais com o intuito de desenvolverem métodos *in vitro* quer para o estudo do microbioma, quer para a caracterização de fármacos ou medicamentos de administração vaginal. Estas fórmulas de simulantes foram, também adaptadas e modificadas para responder a diferentes objetivos. Estas soluções pretenderam mimetizar, maioritariamente, o fluido de mulheres consideradas saudáveis, em idade fértil. A tabela 1.3 sintetiza a composição de 6 simulantes de fluidos vaginais revistos na literatura.

O primeiro fluido vaginal foi desenvolvido em 1982 por Dorr e colaboradores com o objetivo de simular um ambiente intravaginal típico para observar as características de ligação e libertação de soluções de ácido all-trans-retinóico (t-RA) e ácido 13-cis-retinóico (c-RA), a partir da inserção de um diafragma de esponja de colagénio. A principal motivação de desenvolvimento deste fluido vaginal artificial (FVA) e desenho do estudo experimental baseou-se no facto de a vitamina A e os seus derivados naturais e sintéticos (retinóides) demonstrarem a capacidade de bloquear a expressão fenotípica dos efeitos induzidos por carcinogénios. Este fluido aquoso foi projetado para mimetizar as condições de eletrólitos, azoto e pH da vagina humana normal num estado não estimulado. É composto pelos eletrólitos: cloreto de potássio (1,752 g), cloreto de sódio (2,279 g) e acetato de sódio (1,805 g), por substâncias nitrogenadas: albumina (0,009 g), aminoácidos(0,011 g) e ureia (0,490 g). Para alcançar o pH 4,1 foi adicionado vinagre comum a 5% (3,40). Este meio não apresenta ácido láctico, glicose ou glicerol (11).

Uns anos mais tarde, em 1992, Geshnizgani e Onderdonk desenvolveram também um modelo de fluido vaginal (meio quimicamente definido, MQD) com o intuito de estudar o crescimento da microflora vaginal *in vitro* comparativamente à do ser humano *in vivo*. O objetivo deste estudo foi investigar mecanismos específicos e fatores que controlam a população microbiana e, característica importante, que o MQD permitisse o crescimento de todas as espécies bacterianas encontradas numa flora vaginal humana saudável (*Bacteroides fragilis*, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Prevotella bivia*, *Propionibacterium jensenii*, *Candida albicans*, *Corynebacterium sp.*, etc.). Este meio foi pensado após observação e análises de secreções vaginais, permitindo obter um simulante semelhante às secreções do trato genital feminino para o crescimento da microflora vaginal. Para o desenvolvimento deste simulante é

necessário prepara-lo em três partes distintas. A parte I corresponde à mistura de cloreto de sódio (3,5 g), de cloreto de potássio (1,5 g), de glucose (10,8 g), de hidrogenofosfato de potássio (1,74 g), de dihidrogenofosfato de potássio (1,36 g) e de Cisteína-HCl (0,5 g) em água desmineralizada, ajustando o pH para 7,2, com hidróxido de potássio. A parte II era constituída por soluções *stock*, de glicogénio (1 g/l), mucina (0,25 g/l), *tween* 20 (0,20 g/l), ureia (0,50 g/l), vitamina k1 (0,10 g/l), hemina (0,50 g/l), albumina (2 g/l), sulfato de magnésio (0,30 g/l) e hidrogenocarbonato de sódio (0,04 g/L) e a parte III era constituída por um *stock* de vitaminas comercialmente disponíveis, *Sigma Chemical Co. (K3129)*, sendo algumas hidrossolúveis (Vitamin B₁₂, tiamina) e outras lipossolúveis (Vitamina D, colecalciferol), (5 ml de solução 100x) . A preparação fica completa pela mistura das três partes. A utilização do hidrogenofosfato de potássio e dihidrogenofosfato de potássio foi justificada pela sua ação tamponante, a cisteína tem a função de agente redutor, o *tween* 20 foi adicionado como fonte de ácidos gordos de cadeia longa e como estimulante do crescimento *Lactobacillus spp.* Comparativamente ao fluido vaginal, este simulante apresenta um pH elevado (7,2), visto que o normal é <4,5, contém componentes que não foram analisados nas secreções vaginais (sulfato de magnésio, hidrogenocarbonato de sódio, hemina, vitamina K e uma mistura de 14 vitaminas), mas que são necessários para o crescimento de microrganismos nutricionalmente exigentes. Este meio, ao contrário do anterior, não abrange ácidos orgânicos e a concentração de glicogénio é muito baixa em relação à quantificada no fluido vaginal humano (3,37,41).

Em 1999, após uma extensa revisão da literatura, Owen e Katz desenvolveram um simulante do fluido vaginal (SFV), em que incidiram particularmente no estudo das propriedades físico-químicas (pH e osmolalidade), uma vez que estas afetavam a contraceção tópica e produtos terapêuticos e profiláticos. O SFV foi concebido para avaliar a dissolução e libertação de fármacos *in vitro*. Este meio apenas mimetiza as propriedades do fluido vaginal de mulheres saudáveis, em idade fértil, não grávidas e na pré-menopausa. Esta fórmula foi desenvolvida com uma base racional de aproximação ao fluido vaginal real: a presença de ácido láctico (2 g) e ácido acético (1 g) representa os ácidos orgânicos presentes no líquido vaginal, a adição de glicerol (0,16 g) imita os agentes lubrificantes da vagina. O simulante é composto também por cloreto de sódio (3,51 g), hidróxido de potássio (1,40 g), hidróxido de cálcio (0,222 g), albumina sérica bovina (ASB, 0,018 g), ureia (0,4 g) e glucose (5 g). Este simulante não inclui glicogénio nem mucina, e as concentrações de glucose são baixas comparativamente aos dois simulantes anteriores. Owen e Katz sugerem a adição, a

esta fórmula, de outros nutrientes nela não presentes caso o objetivo do estudo seja verificar a influência do ambiente vaginal no crescimento de microrganismos (3,11,37).

Juárez Tomás e Nader-Macías, em 2007, desenvolveram um simulante intitulado de meio fluido simulante vaginal (MFSV). O objetivo deste simulante foi analisar o impacto da composição do fluido vaginal e as suas propriedades no crescimento de potenciais probióticos (Lactobacilos). Para além disto, MFSV permitiu uma melhor perceção de como os microrganismos probióticos interagem com o ambiente vaginal, e assim permitiu seleccionar as melhores formulações de probióticos vaginais. À semelhança do MQD, a preparação desta solução requer a mistura de mais do que um preparado. A mistura 1 foi preparada dissolvendo glucose (10 g), ácido láctico (2 g), ácido acético (1g), cloreto de sódio (3,5 g) cloreto de potássio (1,5 g), cisteína (0,5 g) e Tween 80 (1,064 g) em 0,89 L de água destilada. A mistura 2 apresenta 50 mL de glicogénio 20%, 18,8 mL de mucina 1,33%, 1,25 mL de ureia 40%, e 40 mL albumina 5%, fazendo um total de 0,11 L. A mistura 1 foi depois adicionada à mistura 2. A maioria dos microrganismos testados conseguiu crescer e modificar o pH do MFSV. Por exemplo, dois dos três microrganismos (*L. acidophilus* CRL 1266 e *L. salivarius* CRL 1328) com um ótimo crescimento no MFSV foram eficientes para usar a glucose e o glicogénio como fontes de carbono no meio de fermentação, já o *L. paracasei* CRL 1289 usam glucose presente, mas não fermenta glicogénio. Estes três microrganismos também apresentaram as maiores reduções de pH do meio (pH = 3,80 ± 0,10 às 72 h de cultura)) indicativo de maior teor de ácidos orgânicos (3,37).

Mais recentemente, em 2016, Rastogi e colaboradores apresentaram uma variante do simulante proposto por Owen e Katz simplificado. Partindo do pressuposto que as propriedades físico-químicas dos fluidos vaginais como: pH, força iónica, capacidade de tamponamento e osmolaridade afetam a atividade dos produtos a nível vaginal, os autores pretenderam mimetizar *in vitro* estas propriedades, através de meios de ensaio com composições simples, desprovidas de iões divalentes com tendência a interagir com fármacos. Primeiramente, após uma revisão da literatura, identificaram as principais espécies tampão dos fluidos vaginais humanos. Com estes dados desenvolveram tampões com estas espécies de forma a apresentar pH, osmolalidade e força iónica semelhantes. Para obter o pH alvo, calcularam as proporções de ácido e base conjugadas, verificando na literatura que o acetato e o lactato são os que mais contribuem para a capacidade de tamponamento e força iónica. Para o tampão proposto, a osmolaridade foi ajustada pela adição de cloreto de sódio ou glucose. Baseados no SFV, decidiram criar dois meios, um com glucose (SFV+G) e outro sem

(SFV-G). Para preparar o tampão SFV-G concentrado 10x é necessário 52,5 g de cloreto de sódio, 20,2 g de lactato de sódio, 3,1 g de acetato de sódio, 6,1 g de ácido láctico, 7,9 ml de ácido acético para 1L de água desmineralizada. Já o SFV+G é preparado adicionando 50 g de glucose monohidratada, 45 g de cloreto de sódio, 6,1 g de ácido láctico, 7,9 ml de ácido acético, 20,2 g de lactato de sódio e 3,1g de acetato de sódio. Na opinião dos autores, estes tampões imitam as propriedades do fluido vaginal humano, são semelhantes ao simulante de Owen e Katz, porém mais simples e estáveis e contribuem para a progressão científica ao nível da entrega de fármacos a nível vaginal (3,42).

Particularmente em estudos de dissolução (óvulos, comprimidos, cremes vaginais) procuram-se líquidos de dissolução que apresentem composições simples (simulantes simples). Esta é a estratégia seguida nos métodos farmacopeicos que nem sempre procuram reproduzir o ambiente fisiológico em detalhe mas, antes, se destinam a avaliar parâmetros de qualidade de medicamento. Nestes casos, tem sido frequentemente usado o tampão acetato. O pH deste encontra-se entre 4,0 e 4,5 pretendendo imitar o pH da vagina. O tampão acetato é um dos tampões padrão para os testes de dissolução de formulações porque são fáceis de preparar e têm boa estabilidade de armazenamento (3).

Após uma extensa pesquisa de literatura verificou-se uma grande dificuldade para encontrar simulantes especificamente desenhados para desvios fisiológicos ou patológicos relativamente às mulheres saudáveis em idade fértil. Contudo, estão já publicadas adaptações das fórmulas de simulantes já existentes para alcançar o estado que pretendem, como por exemplo utilizar o SFV no que respeita ao pH para poder aproximar da BV, tal como realizado previamente no nosso grupo de investigação (12). Relativamente a estados fisiológicos como a gravidez, não se conhecem trabalhos que usem simulantes específicos para esta situação.

Tabela 1.3. Comparação da composição de diferentes simulantes de fluidos vaginais

Componente	Fluído vaginal ^a (37)	FVA (3,40)	MQD (3,37,41)	SFV (3,11,37)	MFSV (3,37)	SFV-G (3,42)	SFV+G (3,42)
Cloreto de sódio	Na ⁺ : 1,00-1,95 g; Cl ⁻ : 2,20-2,94 g	2,279 g	3,5 g	3,51 g	3,5 g	52,5 g	45 g
Hidróxido de potássio	-	-	-	1,40 g	-	-	-
Hidróxido de cálcio	Ca ²⁺ : 0,12 g	-	-	0,222 g	-	-	-
Albumina/ASB*	0,018-3,75 g	0,009 g	2 g	0,018 g*	2g	-	-
Ácido láctico	0,9-4,0 g	-	-	2 g	2 g	6,1 g	6,1 g
Ácido acético	0,52 g	-	-	1 g	1 g	7,9 mL	7,9 mL
Glicerol	0,16 g	-	-	0,16 g	-	-	-
Ureia	0,49 g	0,49 g	0,50 g	0,4 g	0,5 g	-	-
Glucose/glucose monohidratada**	6,2-10 g	-	10,8 g	5 g	10 g	-	50 g**
Cloreto de potássio	K ⁺ :0,55-1,17 g	1,752 g	1,5 g	-	1,5 g	-	-
Acetato de sódio	-	1,805 g	-	-	-	3,10 g	3,10 g
Aminoácidos	-	0,011 g	-	-	-	-	-
Lactato de sódio	-	-	-	-	-	20,2 g	20,2 g
Hidrogenofosfato de potássio	-	-	1,74 g	-	-	-	-
Dihidrogenofosfato de potássio	-	-	1,36 g	-	-	-	-
Glicogénio	15 g	-	1 g	-	10 g	-	-
Cisteína-hcl	-	-	0,5 g	-	0,5 g	-	-
Tween 80	-	-	-	-	1,064 g	-	-
Mucina	0,25 g	-	0,25 g	-	0,25 g	-	-
Stock vitaminas	-	-	5 ml de solução 100x	-	-	-	-
Outros componentes	-	-	B	-	-	-	-
Água desmineralizada	Para 1 L	Para 1 L	Para 1 L	Para 1 L	Para 1 L	Para 1 L	Para 1 L
pH	Normal: < 4,5	4,10	7,2	4,2	4,25 ± 0,05	4,2	4,2
Ajuste de pH com...	-	Ácido acético	Hidróxido de potássio	Ácido clorídrico	Não especificado	Ácido acético	Ácido acético

^A O fluido vaginal contém outros componentes não detalhados nesta tabela: outros ácidos alifáticos de cadeia curta (fórmica, ácidos succínico, propiónico, butírico), imunoglobulinas, peptídeos e proteínas antimicrobianos, aminoácidos livres, etc.

^B tween 20 (0,20 g/l), vitamina k1 (0,10 g/l), hemina (0,50 g/l), sulfato de magnésio (0,30 g/l) e Hidrocarbonato de sódio (0,04 g/L).

1.2.5. Métodos de caracterização tecnológicas e de recolha do fluido vaginal

Um fator predominante para a realização deste projeto é o facto de existir pouca informação sobre os fluidos vaginais em diferentes estados fisiológicos e patológicos e o comportamento de formas farmacêuticas aplicadas na vagina, uma vez que o ambiente vaginal influencia o desempenho das formulações vaginais, podendo diluí-las, alterando assim a sua farmacocinética e farmacodinâmica (42,43). De forma a colmatar tais acontecimentos é fundamental a caracterização tecnológica dos fluidos vaginais, por exemplos nas grávidas, nomeadamente as características organolépticas, o pH, osmolalidade e características microscópicas/microbiológicas, para sustentar o desenvolvimento futuro de simulantes que permitam o estudo de compatibilidade com as formas farmacêuticas de modo a executarem o seu efeito pretendido (11,42,44).

Contudo, o oposto também pode acontecer, isto é, as formas farmacêuticas podem alterar as propriedades naturais do ambiente vaginal, quando não se encontram nas concentrações adequadas, criando irritação e inflamação e podendo inativar *Lactobacillus spp.*, responsáveis por proporcionar o ambiente ácido da vagina. As formulações a atuar na cavidade vaginal têm de ser seguras (43,45).

Ao longo da revisão da literatura verificou-se que nos estudos publicados os fluidos foram recolhidos por diversos métodos (11). Um dos primeiros métodos foi através de lavagens vaginais (inserindo soro fisiológico normal e depois aspirar o líquido para os tubos), contudo estas amostras não permitiam compreender o ambiente vaginal tal como ele era, a viscosidade não se apresenta como a dos fluidos puros, o que condiciona a perceção tecnológica dos processos que permitem a veiculação de fármacos e torna difícil a comparação de fluidos porque não se controla a diluição exata ocorrida na recolha(46). Os métodos mais reportados nos estudos de composição de fluidos foram: a utilização de tampões cortados transversalmente ao meio, zaragatoas e colheres de Volkmann (11,47) . Para realizar os métodos anteriores é necessário ir a uma consulta médica, com exceção do tampão. Mais recentemente, a utilização do copo menstrual foi também proposta como método de recolha, uma vez que grandes quantidades de fluido se conseguem obter e neste caso não é necessária consulta médica, por ser de auto inserção (48,49). Contudo, este método pode apresentar como desvantagens o facto de depender de inserção pela senhora em contextos em que a utilização do copo menstrual tenha ainda baixa adesão.

1.3. Objetivos

O presente trabalho de investigação laboratorial tem como principal objetivo caracterizar o fluido vaginal da mulher grávida, nomeadamente no que respeita às características organolépticas, pH, osmolalidade e observações microscópicas em comparação com mulheres saudáveis. Este trabalho laboratorial foi desenvolvido dentro dum plano de conhecer melhor cada fluido vaginal ao longo dos vários estadios de vida de uma mulher e dessa forma com este projeto pretende-se conhecer o fluido vaginal de uma mulher grávida e contribuir para um projeto mais alargado que pretende desenvolver simulantes de fluidos vaginais de mulheres grávidas. Como objetivo secundário estabeleceu-se também a comparação de fluidos de grávidas de primeiro e terceiro trimestre como indicador de alterações fisiológicas significativas ao longo da gravidez.

1.4. Material e Métodos

1.4.1. Otimização do método de colheita e armazenamento das amostras

O projeto foi previamente aprovado pela Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior (processo CE-UBI-Pj-2018-024) e pelo Conselho de Administração do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB). As amostras foram recolhidas em dois centros clínicos: Apomédica, Serviços Médicos Lda (Clínica privada localizada na Póvoa de Varzim) e no CHUCB. As recolhas de amostras foram precedidas pela assinatura do consentimento informado por parte das participantes quando aquelas foram efetuadas fora de contexto diagnóstico, isto é, apenas para efeitos do presente estudo (grávidas).

Como métodos para retirar a amostra começou-se por recolher as amostras de fluidos puros com espátulas estéreis de grau alimentar (Avantor Sciences, Portugal) (Figura 1.2. A), esterilizadas através de calor húmido por autoclavagem (121°C, 15 min). Durante a consulta médica, a amostra de fluido vaginal foi retirada delicadamente, tentando obter-se o máximo de volume possível. Com este método foram estudadas 15 amostras para análise. O volume de fluido obtido no momento era armazenado num tubo Falcon estéril de 15ml, onde a espátula era introduzida a seco, sendo que o topo desta tinha de ser cortado, com o auxílio de uma tesoura, para o tubo ficar devidamente vedado. As amostras foram depois armazenadas a -20°C, até análise. O método de recolha foi alterado posteriormente para colher de vidro especificamente desenhada (Figura 1.2. B) para melhorar a recolha do fluido vaginal. Morfologicamente não era plana como as anteriores, mas sim concava. Estas colheres foram fabricadas manualmente e esterilizadas em autoclave antes de usar. Depois, optou-se por ensaiar outra solução, as colheres de plástico Volkmann (dispositivo médico comercializado

para recolha de fluidos vaginais) (Figura 1.2. C). Estas colheres foram oferecidas pela empresa Vogt Medical. As colheres não eram resistentes à autoclave e, portanto, tiveram de ser esterilizadas utilizando o método de peróxido de hidrogénio (Sterrad, ASP, EUA). As colheres Volkmann com as amostras de fluido vaginal iriam ser conservadas num tubo Falcon de 15 ml e armazenados em temperatura ambiente até chegar ao laboratório (dentro de 8 horas). Por último optou-se por recolher os espéculos descartáveis (Figura 1.2. D) utilizados na consulta, resguardados em sacos de plástico selados (de grau alimentar) e transportados para o laboratório em caixas fechadas à temperatura ambiente. De forma a que as colheitas fossem rápidas e fáceis criou-se um sistema de caixas pretas com a identificação do projeto e o nome de cada médico onde estava presente todo o material necessário (sacos de plástico, etiquetas, consentimentos informados) e as instruções específicas para a colheita. Toda a equipa administrativa e os enfermeiros estavam a par do projeto. Visto que o ideal era, após a colheita e no mínimo de tempo possível preparar a amostra, criou-se um grupo whatsapp de forma a interagir com os médicos. Os espéculos eram transportados desde as 1h às 24h para o laboratório. Em ambiente adequado, numa Câmara de Fluxo Laminar (VWR, Portugal), as amostras de fluido eram manuseadas, retirava-se o fluido dos espéculos com o auxílio de colheres Volkmann ou espátulas estéreis e armazenava-se em microtubos estéreis de 2 ml. O excedente do fluido no espéculo era utilizado para preparar lâminas para microscopia. Os microtubos foram centrifugados a 300 RCF por 5 min à temperatura ambiente (microcentrifuga, VWR, Portugal) e armazenados no frigorífico (2-8°C) até análise posterior. Nem todas as amostras puderam ser incluídas pois nem todos os espéculos forneciam amostra suficiente para análise. Todas as amostras foram caracterizadas quanto à microbiologia e ao pH, enquanto as medidas de osmolalidade foram limitadas às amostras que tinham pelo menos um volume de 20 µl.

Inicialmente contou-se com a colaboração de um ginecologista para a recolha dos fluidos vaginais em contexto clínico. Na fase de estudo propriamente dito contou-se com a colaboração de oito obstetras do CHUCB, que com os demais profissionais da instituição e Serviço de Obstetrícia e Ginecologia desde logo se mostraram extremamente prestáveis.

Após algumas tentativas conseguiu-se estabelecer um método adequado para processar os fluidos vaginais tendo-se caracterizado 49 diretamente. As recolhas de material biológico tiveram de ser suspensas a partir de março devido ao condicionamento causado pela pandemia Covid-19.



Figura 1.2. Métodos de colheita das amostras utilizados ao longo do processo de otimização neste estudo.

A - Espátulas de laboratórios estéreis (Avantor Sciences, Portugal); B – Espátula de vidro dentro do tubo de transporte; C – Colheres de plástico Volkmann (Vogt Medicals, Alemanha); D - Espéculo

1.4.2. Grupos em estudo

Desde o início do projeto definiu-se que se iriam estudar e comparar os fluidos de mulheres normais (N) (em idade reprodutiva, sem diagnóstico de infeção ou outra patologia ginecológica) com as mulheres grávidas.

No grupo das mulheres grávidas suscitou ainda interesse verificar se os fluidos vaginais ao longo da gravidez se alteram. Em Portugal, as grávidas são submetidas a dois exames especulares, um no primeiro trimestre (G1) e outro no terceiro trimestre (G3). Portanto, em vez de se estudar apenas um grupo de mulheres grávidas em momento único, decidiu-se estudar comparativamente mulheres grávidas quando enquadradas nos dois grupos G1 e G3. No consultório, o médico identificava se a grávida pertencia ao G1, G3 ou N. Contudo, as lâminas de microscopia foram observadas de forma cega para permitir uma comparação entre a observação microscópica e o diagnóstico clínico.

1.4.3. Caracterização físico-química e microscópica dos fluidos vaginais

1.4.3.1. Características organoléticas

A caracterização organolética dos fluidos vaginais efetuou-se através da observação do aspeto e da cor de cada um dos fluidos vaginais, nomeadamente mulheres normais (N) e de grávidas (G1 e G2) durante o processo de recolha dos fluidos a partir dos espéculos. Para cada um dos fluidos, quanto ao aspeto verificava-se se era homogéneo ou se apresenta sedimentos e relativamente à cor, visualizava-se se apresentava cor branca, transparente, bege, rosada, amarelo esverdeada, amarela ou castanha.

1.4.3.2. Caracterização microscópica

A microscopia foi realizada utilizando um microscópio de contraste de fase (VWR, Portugal).

As lâminas foram preparadas imediatamente após a recolha de fluidos no laboratório e codificadas sem referência ao grupo a que pertenciam as voluntárias para permitir visualização e “diagnóstico” microscópico independente do clínico.

Para preparar o esfregaço, colocou-se uma gota de água na lâmina e com a ajuda de uma ansa depositou-se a amostra de fluido e espalhou-se. Fixou-se a preparação pelo calor com o bico de Bunsen.

As lâminas foram coradas segundo o método clássico de coloração de Gram recorrendo a um kit de coloração contendo todos os reagentes necessários (VWR, Portugal)(50). Este método tem como objetivo caracterizar fenotipicamente as bactérias de acordo com a estrutura da parede celular e permite, em amostras biológicas, a identificação microscópica mais fácil de leveduras como *Candida* spp. apesar de não ter sido desenvolvida para este fim. As bactérias Gram-positivas têm uma camada de peptidoglicano mais espessa corando de azul a roxo, já as Gram-negativas apresentam uma fina camada de peptidoglicano corando de vermelho a rosa.

Quimicamente, a coloração de Gram utiliza violeta de cristal (VC) que em solução aquosa se dissocia em CV⁺ e Cl⁻. Estes iões penetram a parede e membrana das células gram-positivas e gram-negativas. O CV⁺ interage com componentes de carga negativa das células bacterianas, colorindo as células de roxo. Quando se adiciona o iodo (I⁻ ou I₃⁻), este vai interagir com o CV⁺ formando grandes complexos de CVI no citoplasma e nas camadas externas da célula. O descolorante (etanol ou solução de etanol e acetona) vai interagir com os lípidos das membranas tanto das células gram-positivas como das gram-negativas. A membrana externa das Gram-negativas é perdida, deixando exposta a camada de peptidoglicano e as suas paredes deixam passar o complexo CVI, ao contrario das Gram-positivas que retêm o complexo CVI dentro da célula. Após a descoloração, as células gram-positivas mantêm-se de cor arroxeada enquanto as gram-negativa, perdem a cor roxa e tornam-se rosa após a adição da fucsina (corante contraste).

Após preparação e fixação do esfregaço este é inundado com violeta de cristal e contabiliza-se um minuto. Retira-se o excesso com água. No próximo passo adiciona-se o iodo (mordente) e deixa-se atuar igualmente um minuto. Passado este tempo volta-se a retirar o excesso com água. Adiciona-se o descolorante, mas apenas fica trinta segundos em contacto com o esfregaço. Lava-se o excesso com água. Por fim, adiciona-se a fucsina e deixa-se a reagir por um minuto. A amostra vai para a estufa para secar uns minutos.

Por último, visualiza-se o esfregaço através do microscópio de contraste de fase (50).

A observação microscópica teve por objetivo classificar as amostras de acordo com o Grau lactobacilar, tal como proposto por Donders (52) que estabeleceu um sistema de

pontuação para a carga lactobacilar presente atribuindo-lhe a designação de grau lactobacilar, após a pontuação é designado em: Grau I – apenas numerosos lactobacilos pleomórficos, considerados como proporção normal de células; Grau IIa- predominância de lactobacilos, mas encontram-se outras bactérias presentes; Grau IIb- domínio de outras bactérias, mas ainda existem alguns lactobacilos presentes; Grau III - lactobacilos ausentes ou gravemente deprimidos e dominância de outras bactérias.

1.4.3.3. pH

Para a determinação do pH, utilizaram-se indicadores de papel (Tiras de teste de pH, MQuant®, Supelco®) e não o eletrodo de pH, uma vez que amostra de fluido (individual) não era suficiente para fazer a medição com eletrodos convencionais e que este é também o método utilizado pelos clínicos para fins de diagnóstico. Com base em estudos anteriores, a utilização de indicadores de papel é um método suficientemente confiável quando comparado com o eletrodo de pH, para medição do pH de fluidos vaginais (11).

Este é um teste rápido e simples que produz informações valiosas.

1.4.3.4. Osmolalidade

A osmolalidade foi medida através do método de depressão do ponto de congelamento (depressão crioscópica) e utilizou-se para este efeito o Advanced Micro-Osmometer (Advanced Instruments, Modelo 3300). Escolheu-se este equipamento porque permite a determinação em pequenas quantidades de fluido. Assim sendo, um volume de 20 µl de fluido (amostras individuais) foi usado para estas medições. Sempre que o fluido se apresentava demasiado viscoso para ser medido com o dispositivo tipo seringa que faz parte do equipamento, sem ocorrência de bolhas de ar, procedeu-se-se uma diluição de 1:2 (ou 1:3) com água desionizada. No final, no valor da osmolalidade foi tido em consideração o fator de diluição para cálculo da osmolalidade original do fluido não diluído(51). A calibração do aparelho foi realizada com padrões de calibração de 50 mOsm/kg e de 850 mOsm/kg e a verificação com a solução de referência a 300 mOsm/kg adquiridas ao fornecedor do equipamento (Advanced Instruments).

1.5. Resultados e Discussão

O fluido vaginal é uma secreção presente na cavidade vaginal que pode apresentar diferentes cores e características. É extremamente importante compreender a interação do fluido vaginal com os sistemas de administração de fármacos vaginais, e por isso deve ser estudada e caracterizada, uma vez que pode alterar o fluido, mas também a retenção, a cinética de entrega de fármacos e a atividade das formulações vaginais.

No presente trabalho de investigação, desde o início o fundamental foi otimizar os métodos de recolha de modo a não alterar nenhuma característica do fluido até a sua manipulação. O primeiro método de recolha a ser testado foram as espátulas estéreis (Avantor Sciences, Portugal), contudo alguns defeitos foram apontados para esta técnica, por partes dos médicos, primeiramente, os tubos Falcon eram de tamanho reduzido e por isso difíceis de manusear, é uma técnica que consome bastante tempo e ainda, em algumas mulheres a espátula causava microlesões proporcionando o aparecimento de sangue nos fluidos. Já a nível laboratorial, alguns inconvenientes também foram observados. Aquando do descongelamento das amostras, verificou-se que estavam completamente secas (Figura 1.3.). A solução que se encontrou foi reidratar a amostra com água (cerca de 1000/900 µl de água) e centrifugar, tendo em conta que cerca de 0,75 ml de fluido estão na cavidade vaginal a cada momento. Contudo, ao reconstituir a amostra não se sabia a quantidade e o volume originais e, portanto, com o volume de água adicionados, desvios de concentrações são muito prováveis quando comparado ao fluido original; também compostos voláteis que estariam na amostra certamente se teriam perdido neste momento. Uma justificação para a amostra se encontrar seca poderá ser a grande área de superfície a que as espátulas estão sujeitas no tubo Falcon. Com este procedimento conclui-se que as amostras não podem ser congeladas e que necessitam de ser analisadas logo após a sua colheita.

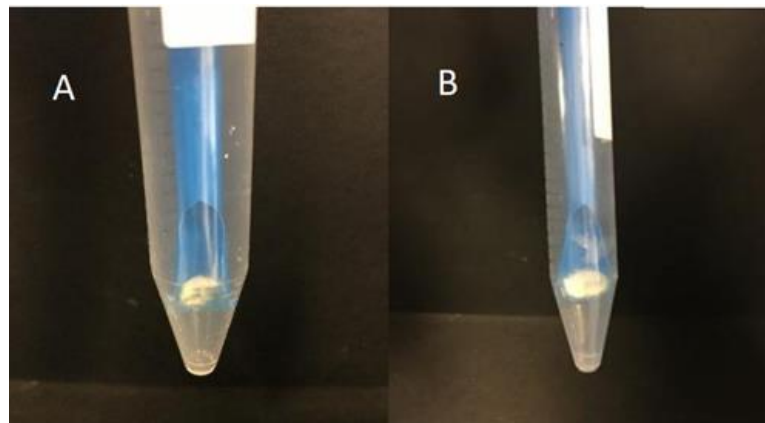


Figura 1.3. Fluidos vaginais armazenados a -20°C.

Na tentativa de solucionar o problema anterior desenvolveu-se uma espátula de vidro (Marinha Grande, Portugal), que permitiu uma forma menos “traumática” de contacto, mas a recolha da amostra verificou-se estar dificultada pela baixa capacidade de remoção. Também neste caso, a secagem da amostra ocorria, mesmo que se analisasse a amostra em período de tempo mais curto.

Uma outra solução ensaiada foi a das colheres de plástico Volkmann no entanto aquando a recolha da amostra, na consulta, esta colher revelou ter pouca capacidade de recolha e a quantidade de amostra recebida no laboratório era claramente insuficiente para análise quantitativa. Particularmente nas mulheres grávidas foi reportado pelos clínicos que o fluido era visualizado no exame ginecológico mas não era removido pela colher devido à sua elasticidade. Outro apontamento é que as colheres Volkmann eram difíceis de cortar e colocar no tubo.

Após estas três tentativas optou-se por utilizar os espéculos utilizados durante a consulta de ginecologia, trazendo-os para o laboratório e manipulando em câmara de fluxo laminar (VWR, Portugal) para remoção da amostra, na tentativa de conseguir obter maior quantidade de fluido vaginal.

1.5.1. Caracterização laboratorial dos fluidos

1.5.1.1. Características organoléticas

Analisando a tabela 1.4., observa-se a comparação de mulheres normais com mulheres grávidas e de mulheres G1 com G3, tendo em conta o aspeto e a cor. Verifica-se que 94% de mulheres normais apresentam um fluido com aspeto homogéneo e 92% das mulheres grávidas também. Dentro das grávidas, as G3 apresentam um fluido mais homogéneo que as de G1, com 94% e 83%, respetivamente. Quando consideramos a cor verifica-se que a maioria das mulheres normais e mulheres grávidas apresentam cores claras, maioritariamente cor branco, amarelo ou bege, indo de encontro com o que a literatura apresenta. 50% das mulheres normais apresentam cor branca enquanto as mulheres grávidas apresentam 42%. Relativamente à cor bege, as mulheres grávidas exibem mais esta cor comparativamente à mulher normal, com 42% para 19%. O fluido amarelo é mais prevalente na mulher normal, uma vez que 19% destas mostram esta cor e só 8% das grávidas o contêm. Dentro dos diferentes trimestres da gravidez, o G1 apresenta sobretudo cor bege (67%), apenas 17% apresenta cor castanha. É de salientar que este último apresentava vestígios de sangue o que provocou esta tonalidade ao fluido, e os outros 17% correspondem a um fluido amarelado. Já o G3 apresenta na maioria cor branca (56%), 33% cor bege, 6% cor amarela e os outros 6% apresentavam cor amarelo esverdeado. Este fluido amarelo esverdeado de G3 apresentava esta cor uma vez que esta grávida apresentou com diagnóstico de BV e ainda exibia um odor característico e segundo a literatura o fluido de uma BV apresenta um fluido homogéneo, branco ou cinza com odor de peixe (4,24).

Tabela 1.4. Dados relativos às características organoléticas.

		N (16)		N (24)		N (6)		N (18)	
		Mulher Normal		Mulheres Grávidas		G1		G3	
		N	%	n	%	n	%	n	%
ASPETO	Homogéneo	15	94	22	92	5	83	17	94
	Com sedimento	1	6	2	8	1	17	1	6
COR	Branca	8	50	10	42	0	0	10	56
	Transparente	1	6	0	0	0	0	0	0
	Bege	3	19	10	42	4	67	6	33
	Rosada	1	6	0	0	0	0	0	0
	Amarelo esverdeado	0	0	1	4	0	0	1	6
	Castanha	0	0	1	4	1	17	0	0
	Amarela	3	19	2	8	1	17	1	6

Resumindo as mulheres normais (idade fértil, saudável, não grávida) apresentaram sobretudo aspeto homogéneo com cor branca, as grávidas de primeiro trimestre G1 aspeto homogéneo com cor bege e as grávidas de terceiro trimestre (G3) apresentam maioritariamente aspeto homogéneo com cor branca. Variações de composição química poderão justificar as alterações de cor identificadas.

Estes dados estão de acordo com a bibliografia consultada (alguma de carácter genérico e informativo para grávidas) que reporta que o fluido vaginal normal se apresenta com cor branca/amarelada ou claro, inodoro e varia ao longo do ciclo menstrual, já na grávida o fluido apresenta-se em maior quantidade e é mais perceptível (15–18).

1.5.1.2. Microscopia

A observação ao microscópio das lâminas é um método bastante utilizado a nível laboratorial e após a coloração das lâminas, a identificação de Gram positivos e Gram negativos será mais fácil e perceptível. Este procedimento também permite a identificação de *Candida spp.*, uma vez que elas coram com o corante violeta de cristal (embora não sejam bactérias). Os critérios estabelecido para observação das lâminas ao microscópica incluíram o grau Lactobacilar (52).

Durante as consultas de ginecologia e após a retirada das amostras, os ginecologistas atribuíam um diagnóstico e etiquetavam as amostras. Quando estas chegavam ao laboratório prepararam-se lâminas em ocultação relativamente ao diagnóstico clínico para atribuição de um diagnóstico laboratorial e comparação posterior. Todas as observações de microscopia foram realizadas em ocultação em relação ao diagnóstico clínico.

No geral, nestas observações identificaram-se estruturas e células tais como: células epiteliais, identificação da microbiota (bacilos gram-positivos, células de *Candida spp.*, cocos, *Gardnerella spp.* morfotipos de Bacterioides), presença de células imunes

(leucócitos) e presença de *clue cells* (células epiteliais da vagina que adquirem uma aparência pontilhada por estarem cobertas por bactérias, típico de BV).

No total 49 lâminas foram visualizadas ao microscópio com o apoio de um técnico de microbiologia especializado. Estas lâminas tinham sido identificadas, pelos médicos, como grupo de mulheres normais/saudáveis e grávidas de primeiro e terceiro trimestre e apenas uma como BV. A observação das lâminas resultou em conclusões reveladoras: mulheres normais/mulheres saudáveis, classificadas pelos médicos, na verdade correspondem a amostras com diferentes observações. A figura 1.4. apresenta imagens de lâminas identificadas como sendo normais, pelos médicos.

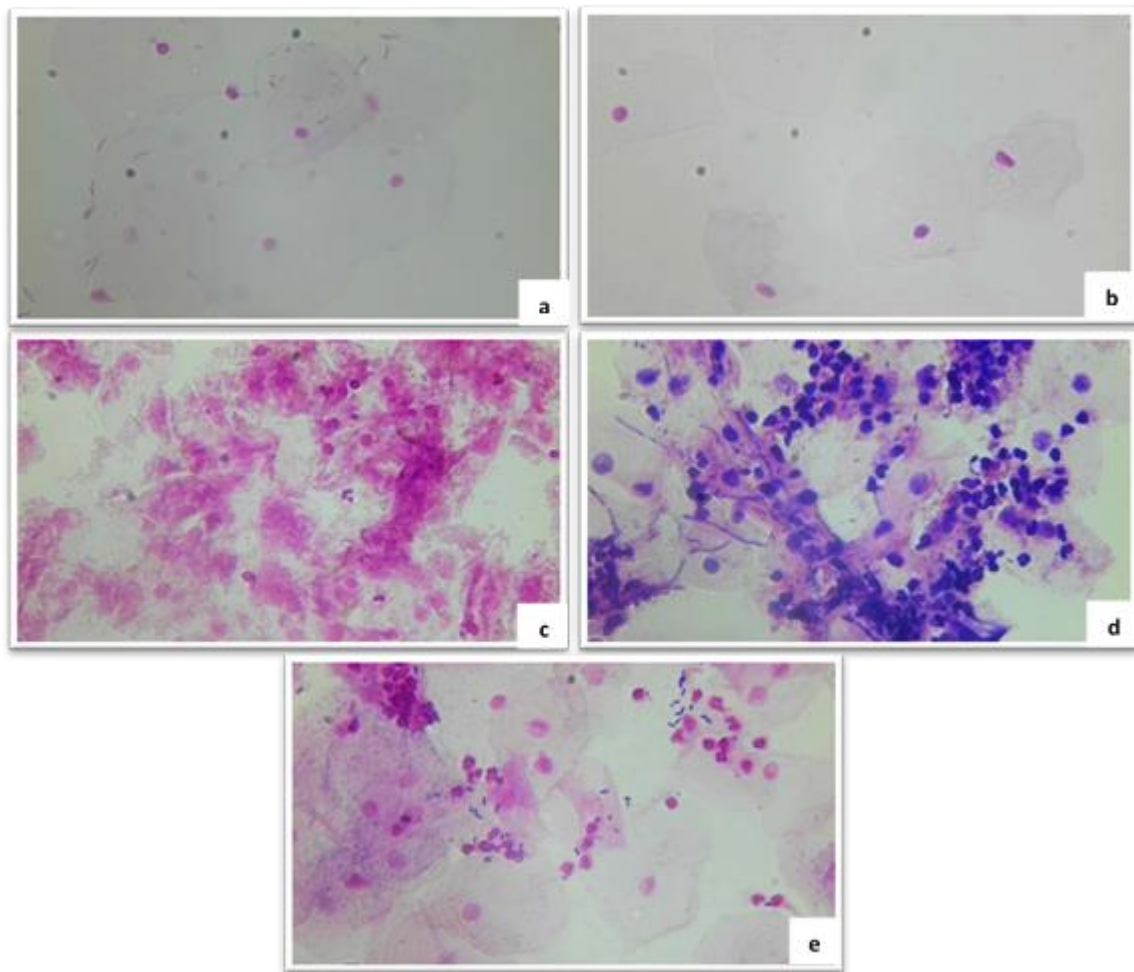


Figura 1.4. Imagens representativas das amostras em estudo observadas ao microscópio (Palmeira de Oliveira, R. et al, unpublished).

a) mulher saudável/normal; b) ausência total de flora; c) clue cells típico de Bacteriose vaginal; d) predominância de fungos em ambas as formas (blastoconídios e hifas) provavelmente *Candida* spp.; e) vaginite aeróbica

Na figura 1.4., a amostra a) foi classificada como “normal” e, de fato, revela um ambiente vaginal saudável apresentando células epiteliais e bacilos. A amostra c) apresenta *clue cells*, característico de BV e foi corretamente diagnosticado pelo médico. Contudo, a amostra b (ausência total de flora), d (presença de fungos, provavelmente *Candida* spp. em blastoconidía e hifas, juntamente com a observação de células

imunes, ambas as observações são muito típicas da candidose vulvovaginal), e (ausência de bacilos e presença de streptococos bastante típico de vaginite aeróbica) foram classificados como normais pelos médicos.

Portanto, todas as observações anteriores da figura 1.4., com a exceção da c), foram consideradas normais, sendo na real apenas normal na observação microscópica a amostra a). Discrepâncias entre o diagnóstico clínico e microscópio foram encontradas. Todos estes resultados foram confirmados através da observação microscópica acompanhada por um técnico de microbiologia especializado e aplicando o grau lactobacilar.

A Figura 1.5. apresenta imagens microscopias de fluidos vaginais de mulheres grávidas, tanto do primeiro como do terceiro trimestre. Esta figura é representativa da classificação do grau lactobacilar dos fluidos vaginais de grávidas de acordo com Donders, GGG (52).

De acordo com esta classificação I e IIa é considerado normal e IIb e III é indicativo de doença (52). As amostras a), b) e c) correspondem a floras de grávidas normais. A amostra a) corresponde a uma grávida de primeiro trimestre e apresenta uma flora saudável contendo células epiteliais e lactobacilos, já a amostra b) corresponde a uma mulher grávida com observações de microscopia típico da vaginose citolítica (uma alteração caracterizada pela presença de núcleos nus que aparecem como consequência da citólise). As amostras d), e), f) e g) correspondem a uma flora anormal, em que a amostra e) apresenta uma citólise e um elevado número de células do sistema imunitário, a amostra f) apresenta tanto uma vaginose citolítica como se observa também a presença de *Candida* spp., a amostra g) é uma flora onde se observa células do sistema imunitário e a presença de *Candida* spp e a amostra h) apresenta *clue cells* bastante típico de uma BV. As amostras b, c, d, e, f, g, h correspondem a grávidas de terceiro trimestre.

A tabela 1.5. apresenta a distribuição das amostras recolhidas de acordo com as observações microscópicas.

Tabela 1.5. Distribuição de amostras de acordo com a classificação microscópica em graus lactobacilares de acordo com Donders, GGG (52)

CLASSIFICAÇÃO GRAU LACTOBACILAR	DIAGNÓSTICO CLÍNICO		
	Mulheres normais (não grávidas) (n=16)	Grávidas 1º trimestre (n=6)	Grávidas 3º trimestre (n=18)
GRAU I	2 (12,5%)	3 (50%)	6 (33,3%)
GRAU IIA	4 (25%)	1 (16,7%)	6 (33,3%)
GRAU IIB	1 (6,25%)	1 (16,7%)	3 (16,7%)
GRAU III	9 (56,25%)	1 (16,7%)	3 (16,7%)

Os dados mostram que apesar de as mulheres não manifestarem sintomas de doença existe, em todos os grupos uma percentagem significativamente com observações microscópicas que representam desvios às observações de saúde vaginal.

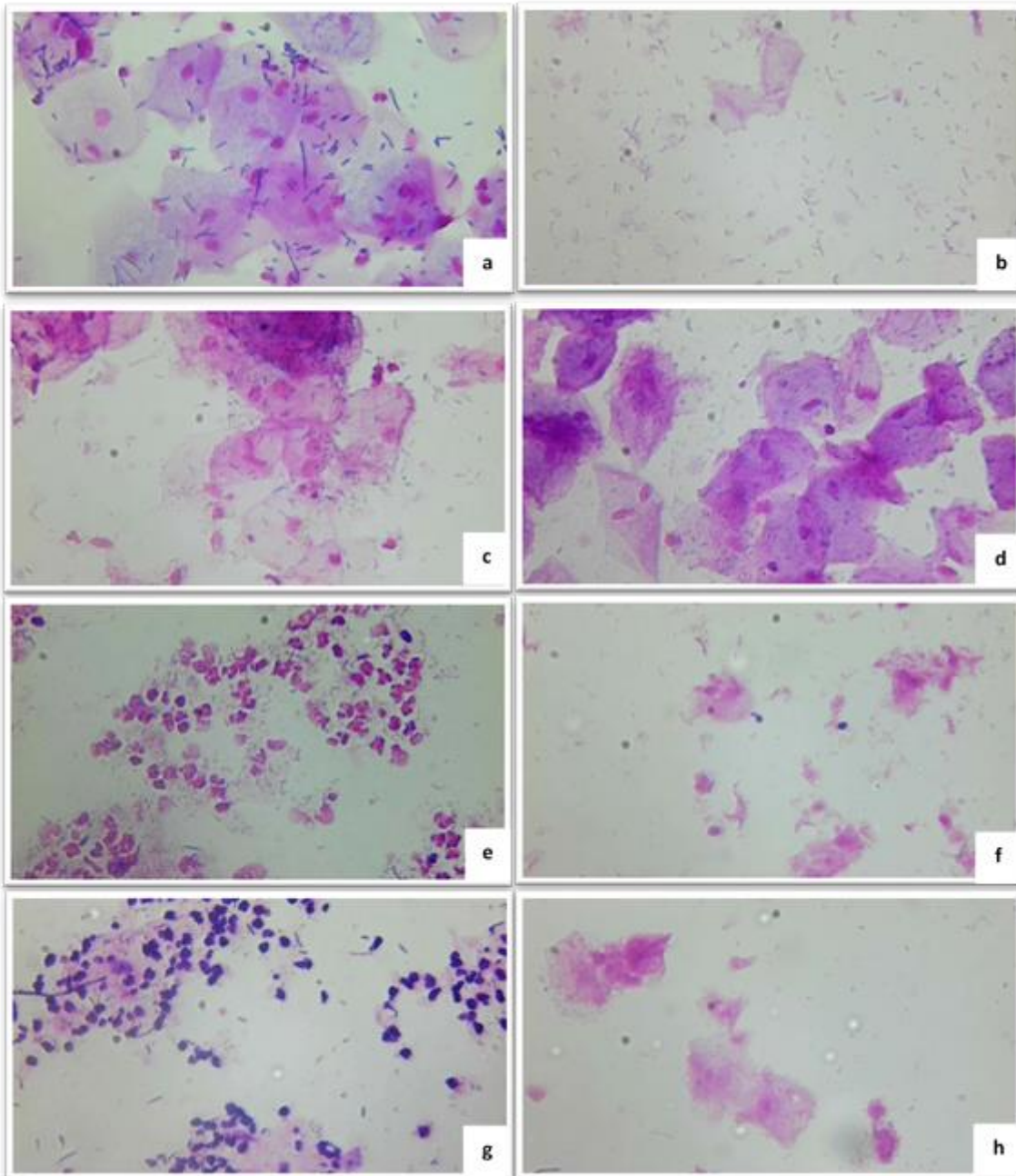


Figura 1.5. Imagens representativas da microscopia e classificação do grau lactobacilar de acordo com Donders, GGG (52) para mulheres grávidas (Palmeira de Oliveira, R., unpublished)..

a) e b) grau I – numerosos lactobacilos pleomórficos; c) grau IIa -predominância de lactobacilos mas encontram-se outras bactérias presentes; d) e e) grau IIb – domínio de outras bactérias com alguns lactobacilos presentes; f) grau III – lactobacilos deprimidos e pesença de *Candida* spp.; g) grau III flora com *Candida* spp. e células do sistema imunitário- e h) grau III- clue cells típico de BV.

1.5.1.3. pH

A medição do pH é um fator importantíssimo para verificar se o ambiente vaginal é o adequado. Caso não seja é preciso restabelecê-lo.

Segundo a literatura as mulheres saudáveis em idade reprodutiva apresentam pH vaginal compreendido entre 3,5-4,5 (1,3) enquanto para a BV o pH tem tendência a aumentar (4). De acordo com a Figura 1.6. é possível observar que de todas as amostras examinadas para pH e microbiologia, o valor máximo determinado para pH foi 4,7 (mulher G3 com BV) e o mínimo foi 3,6 (tanto numa mulher normal como numa mulher G3). Após análise da Figura 1.6 verifica-se que os valores de mulheres normais estão compreendidos entre 3,6-4,5, o que vai de encontro com a literatura. Numa perspectiva de gravidez, verifica-se que os valores de pH são semelhantes aos da mulher normal e encontram-se compreendidos no intervalo relativo às mulheres normais. Para G1, os valores de pH estão compreendidos entre 3,9-4,5 e numa mulher G3 os valores de pH encontram-se desde 3,6-4,7. É importante esclarecer que mulheres grávidas é um estado fisiológico de uma mulher em idade reprodutiva, portanto os valores regulares são os mesmos para ambos. A figura demonstra que todas as amostras se distribuem na gama de valores normais exceto uma que ultrapassa os 4,5 (atingindo pH 4,7) e que corresponde a observação microscópica sugestiva de BV que se pensa que poderia estar numa fase muito precoce e, portanto, não ser acompanhada de manifestação de sintomas.

Apesar de a distribuição de resultados parecer maior no G3 deverá ser considerado que o método de determinação de pH é de precisão reduzida e são classicamente considerados normais todos os valores de pH contidos na gama de pH referida.

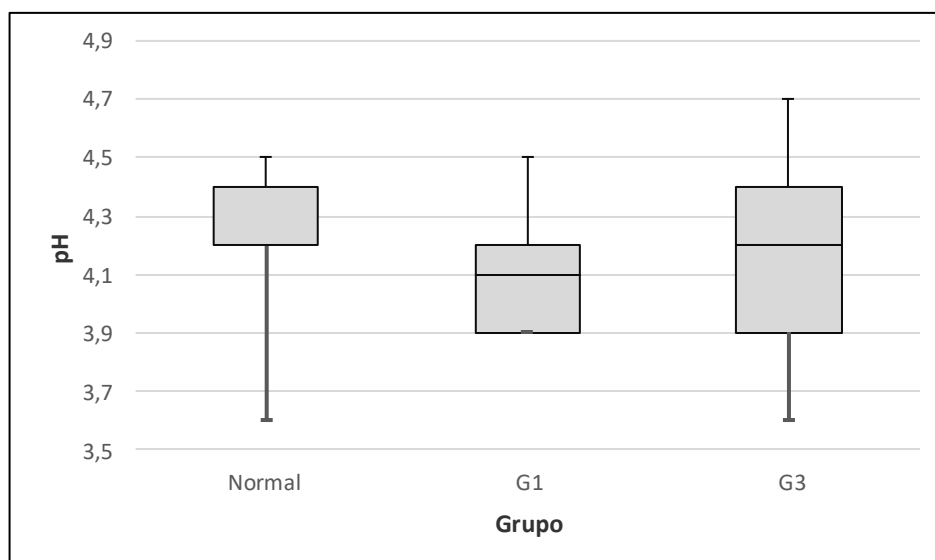


Figura 1.6. Distribuição (boxplot) dos valores de pH em relação aos grupos em estudo. N-Normais (n=18); G1-grávida 1º Trimestre (n=8); G3- grávida 3º Trimestre (n=19)

1.5.1.4. Osmolalidade

Para obter os valores da osmolalidade era necessária uma quantidade de fluido (20 µl) que por vezes era difícil de obter. Verificou-se que várias amostras continham um volume bastante inferior ao mínimo requerido. Devido a esta limitação apenas 23 amostras permitiram obter o valor da osmolalidade. Comparativamente à literatura, os valores de osmolalidade dos fluidos vaginais foram superiores aos descritos por Owen e Katz (11), mas semelhantes aos obtidos por Ayehunie e colaboradores (48,49).

Tais discrepâncias dos valores podem ser explicadas pelo método de colheita das amostras, uma vez que o primeiro foi colhido principalmente com tampões (possivelmente os componentes como proteínas foram absorvidos por esse material), enquanto Ayehunie e seus colaboradores utilizaram copos menstruais para obter os fluidos. Este último, e o método de retirada dos fluidos dos espéculos permitem obter o fluido vaginal tal como ele é.

Pela distribuição dos resultados verifica-se que no grupo G1 há menor dispersão dos resultados (a diferença interquartil é menor) e a análise da mediana (Q2) parece indicar uma tendência para que as G3 tenham osmolalidade mais alta do que as restantes.

Em comparação com a literatura, os valores de osmolalidade estariam compreendidos entre 290-300 mOsm/Kg (48), contudo a grande maioria apresentou valores superiores o que pode de facto estar relacionado com o método de recolha ou eventualmente também se poderia equacionar que pode haver alguma evaporação de compostos voláteis, e conseqüentemente concentre os fluidos e faça com que o teor iónico aumente no remanescente.

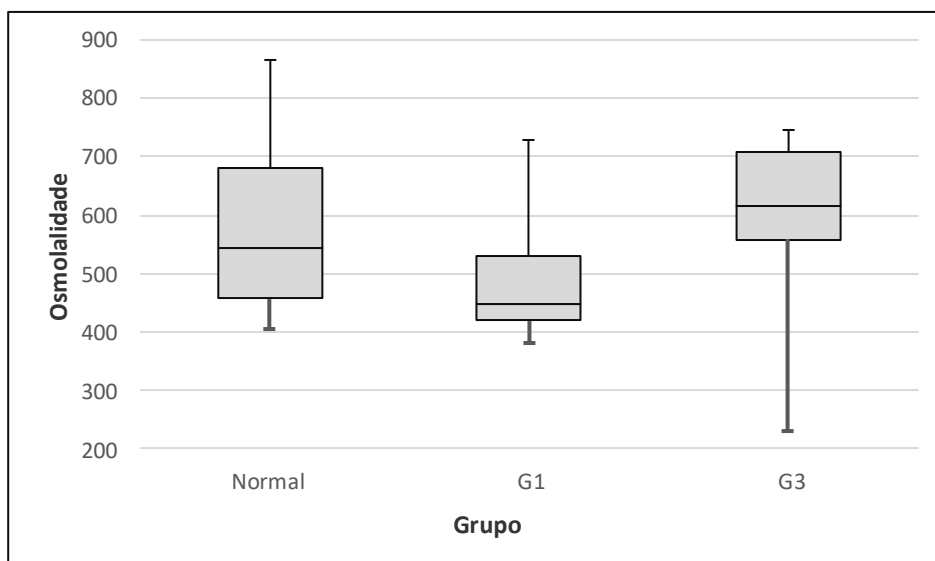


Figura 1.7. Distribuição dos resultados da osmolalidade entre os grupos em estudo. N- Normal (n=6); G1-grávida 1º Trimestre (n=4); G3- grávida 3º Trimestre (n=13).

1.6. Conclusões e perspectivas futuras

Com o passar dos tempos, as mulheres têm se adaptado aos novos tratamentos a nível vaginal, aceitando a administração vaginal de fármacos.

Estudos têm sido desenvolvidos para perceber as interações dos fluidos vaginais com os fármacos a nível local, uma vez que estes podem alterar o microbioma vaginal ou então o próprio fluido pode prejudicar a entrega e atividade dos fármacos vaginais. Para executar estes estudos é extremamente importante a presença de fluido vaginal, só assim se obterá os resultados, contudo este é muito difícil de obter e, portanto, para solucionar este problema utilizam-se simulantes de fluidos vaginais. Deste modo, o presente trabalho centrou-se na caracterização dos fluidos vaginais de mulheres normais e mulheres grávidas, e dentro destas analisou-se as grávidas de primeiro (G1) e terceiro trimestre (G3). Este trabalho pretendeu analisar cada fluido vaginal de mulheres grávidas e comparar com o fluido de mulheres normais contribuindo para um projeto mais alargado que pretende desenvolver simulantes de fluidos vaginais de mulheres grávidas. Antes de executar a parte experimental deste projeto, iniciou-se uma revisão da literatura tendo-se verificado imensa dificuldade em obter informação no que toca a caracterização tecnológica dos fluidos vaginais de mulheres grávidas. A nível da caracterização dos fluidos analisou-se as características organolépticas (aspecto e cor), o pH, a microscopia e a osmolalidade o que permitiu concluir que em termos gerais os fluidos de mulheres normais com grávidas são bastante semelhantes no que toca a estes parâmetros, sendo que nenhuma diferença se verifica nas mulheres G1 e G3. Por isso mulheres grávidas saudáveis enquadram-se no grupo das mulheres normais. Quando se manuseou fluidos de mulheres normais e mulheres grávidas concluiu-se que pouca quantidade de fluido se consegue obter e que o fluido das mulheres grávidas é bastante colante, elástico e espesso, sendo ainda mais espesso o das mulheres G3.

Portanto, como perspectivas futuras novos estudos estão previstos para serem executados na continuação do trabalho, como por exemplo a medição da viscosidade dos fluidos, tanto de mulheres normais como de mulheres grávidas e analisar o maior número possível para se conseguir fazer pools dos fluidos, principalmente dos fluidos do mesmo dia e do mesmo trimestre e assim ser mais fácil determinar este parâmetro, porque maior volume se obteria. Após este parâmetro ser analisado, faria sentido desenvolver um simulante diferente do desenvolvido por Owen e Katz, uma vez que visualmente o fluido das grávidas é mais espesso e elástico quando comparado ao fluido normal. A introdução de ingredientes que permitam tais características seria fundamental, porque ao estudar a interação dos simulantes de fluidos vaginais de grávidas com um novo fármaco vaginal vai permitir observar se este vai ser eficaz ou não em grávidas.

Concluindo, todos os procedimentos utilizados neste projeto de investigação desde o aperfeiçoamento do método de recolha à caracterização tecnológica dos fluidos, permitiram compreender que os fluidos vaginais em diversos estados da vida de uma mulher são semelhantes em certos parâmetros, mas muito diferentes noutros, e por isso nem todas as aplicações de fármacos vaginais podem ser generalizadas a mulheres grávidas uma vez que as características do fluido desta pode reter o fármaco e não permitir a sua libertação e absorção. O estudo permitiu contribuir para a caracterização de fluidos de mulheres grávidas e mulheres normais.

1.7. Referências bibliográficas

1. Neves J Das, Amaral MH, Bahia MF. Vaginal Drug Delivery. *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia: Drug Discovery, Development, and Manufacturing*. 2007;1–70.
2. Jones EE. The Female Reproductive System. *Medical Physiology*. 2009;23–50.
3. Tietz K, Klein S. Simulated genital tract fluids and their applicability in drug release/dissolution testing of vaginal dosage forms. *Dissolution Technologies*. 2018;25(3):40–51.
4. Łaniewski P, Herbst-Kralovetz M. Vagina. *Encyclopedia of Reproduction*. 2018;2:353–9.
5. Machado RM, Palmeira-De-Oliveira A, Martinez-De-Oliveira J, Palmeira-De-Oliveira R. Vaginal films for drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;102(7):1–13.
6. Graaff V De. *Human Anatomy*. 2014;54(6):1–840.
7. Pendergrass P.B. · Reeves C.A. · Belovicz M.W. · Molter D.J. · White J.H. The Shape and Dimensions of the Human Vagina as Seen in Three-Dimensional Vinyl Polysiloxane Casts. *Вестник Казнму*. 2013;№3:с.30.
8. das Neves J, Bahia MF. Gels as vaginal drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006;318(1–2):1–14.
9. Funt, M. Ian, Thompson JD, Birch H. Normal Vaginal Axis. 1978;71(12):1534–5, 1552.
10. Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2005;103(2):301–13.
11. Owen DH, Katz DF. A vaginal fluid simulant. *Contraception*. 1999;59(2):91–5.
12. Machado RM, Tomás M, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. The vaginal sheet: an innovative form of vaginal film for the treatment of vaginal infections. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2020;46(1):135–45.
13. Acarturk F. Mucoadhesive Vaginal Drug Delivery Systems. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2009;3(3):193–205.
14. Spear GT, French AL, Gilbert D, Zariffard MR, Mirmonsef P, Sullivan TH, et al. Human α -amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by *Lactobacillus*. *Journal of Infectious Diseases*. 2014;210(7):1019–28.
15. Simões JA, Giraldo PC. O Corrimento Vaginal Durante A Gravidez. *JB DST*. 1998;10(5):20–30.
16. Rice A, ElWerdany M, Hadoura E, Mahmood T, Rice A, ElWerdany M, et al.

- Vaginal discharge. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2016;26(11):1–7.
17. Hay P. Vaginal discharge. *Medicine*. 2018;46(6):1–6.
 18. Rao VL, Mahmood T. Vaginal discharge. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2019;30(1):1–8.
 19. Linhares IM, Minis E, Robial R, Witkin SS. The human vaginal microbiome. *Microbiome and Metabolome in Diagnosis, Therapy, and other Strategic Applications*. Elsevier Inc.; 2019. 109–114 p.
 20. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014;2(1):1–19.
 21. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(1):4680–7.
 22. Donati L, Di Vico A, Nucci M, Quagliozzi L, Spagnuolo T, Labianca A, et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2010;281(4):589–600.
 23. Zodzika J, Rezeberga D, Jermakova I, Vasina O, Vedmedovska N, Donders G. Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2011;90(1):41–6.
 24. Palmeira-de-Oliveira R, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2015;92:1–50.
 25. Usui R, Ohkuchi A, Matsubara S, Izumi A, Watanabe T, Suzuki M, et al. Vaginal lactobacilli and preterm birth. *Journal of Perinatal Medicine*. 2002;30(6):458–66.
 26. RUBIN A. Leukorrhea and vaginitis. *The Medical clinics of North America*. 1961;45(6):1553–8.
 27. Vaginal discharge during pregnancy: your questions answered | NCT. Disponível em: <https://www.nct.org.uk/pregnancy/worries-and-discomforts/common-discomforts/vaginal-discharge-during-pregnancy-your-questions-answered>. Consultado a 23-07-2020.
 28. Choudhury A, Das S, Kar M. A review on novelty and potentiality of vaginal drug delivery. *International Journal of PharmTech Research*. 2011;3(2):1033–44.
 29. Palmeira-De-Oliveira R, Duarte P, Palmeira-De-Oliveira A, Das Neves J, Amaral MH, Breitenfeld L, et al. Women’s experiences, preferences and perceptions regarding vaginal products: Results from a cross-sectional web-based survey in

- Portugal. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2014;1–13.
30. Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U, Miller L, Zampaglione E. Why consider vaginal drug administration? *Fertility and Sterility*. 2004;82(1):1–12.
 31. Srikrishna S, Cardozo L. The vagina as a route for drug delivery: A review. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2013;24(4):537–43.
 32. Wong TW, Dhanawat M, Rathbone MJ. Vaginal drug delivery: Strategies and concerns in polymeric nanoparticle development. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2014;11(9):1–16.
 33. Machado RM, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Vaginal semisolid products: Technological performance considering physiologic parameters. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;109:556–68.
 34. Vermani K, Garg S. The scope and potential of vaginal drug delivery. *Pharmaceutical Science and Technology Today*. 2000;3(10):359–64.
 35. Leyva-Gómez G, Del Prado-Audelo ML, Ortega-Peña S, Mendoza-Muñoz N, Urbán-Morlán Z, González-Torres M, et al. Modifications in vaginal microbiota and their influence on drug release: Challenges and opportunities. *Pharmaceutics*. 2019;11:1–22.
 36. Marques MRC, Loebenberg R, Almukainzi M. Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing. *Dissolution Technologies*. 2011;18(3):15–28.
 37. Tomás MSJ, Nader-Macías ME. Effect of a medium simulating vaginal fluid on the growth and expression of beneficial characteristics of potentially probiotic lactobacilli. *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology*. 2007;732–9.
 38. Rajan N, Cao Q, Anderson BE, Pruden DL, Sensibar J, Duncan JL, et al. Roles of glycoproteins and oligosaccharides found in human vaginal fluid in bacterial adherence. *Infection and Immunity*. 1999;67(10):5027–32.
 39. Valore E V., Park CH, Igrati SL, Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002;187(3):561–8.
 40. Dorr RT, Surwit EA, Droegemueller W, Alberts DS, Meyskens FL, Chvapil M. In vitro retinoid binding and release from a collagen sponge material in a simulated intravaginal environment. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1982;16(6):839–50.
 41. Geshnizgani AM, Onderdonk AB. Defined Medium Simulating Genital Tract

- Secretions for Growth of Vaginal Microflora. *Journal of Clinical Microbiology*. 1992;30(5):1323–6.
42. Rastogia R, Su J, Mahalingam A, Clark J, Sung S, Hope T, et al. Engineering and Characterization of Simplified Vaginal and Seminal Fluid Simulants. *HHS Public Access*. 2017;94(4):337–46.
 43. Sassi AB, Isaacs CE, Moncla BJ, Gupta P, Hillier SL. Effects of Physiological Fluids on Physical-Chemical Characteristics and Activity of Topical Vaginal Microbicide Products. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2008;97(8):3123–39.
 44. Olmsted SS, Meyn LA, Rohan LC, Hillier SL. Glycosidase and Proteinase Activity of Anaerobic Gram-Negative Bacteria Isolated From Women With Bacterial Vaginosis. *Sexually Transmitted Diseases*. 2003;257–61.
 45. Zaneveld LJD, Waller DP, Anderson RA, Chany C, Rencher WF, Feathergill K, et al. Efficacy and safety of a new vaginal contraceptive antimicrobial formulation containing high molecular weight poly(sodium 4-styrenesulfonate). *Biology of Reproduction*. 2002;66(4):886–94.
 46. Stamey TA, Timothy MM. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. III. Vaginal glycogen concentrations. *Journal of Urology*. 1975;114:268–70.
 47. Wagner G, Levin RJ. Electrolytes in vaginal fluid during the menstrual cycle of coitally active and inactive women. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1980;60:17–27.
 48. Ayeahunie S, Wang YY, Landry T, Bogojevic S, Cone RA. Hyperosmolal vaginal lubricants markedly reduce epithelial barrier properties in a three-dimensional vaginal epithelium model. *Toxicology Reports*. 2018;5:134–40.
 49. Boskey ER, Moench TR, Hees PS, Cone RA. A Self-Sampling Method to Obtain Large Volumes of Undiluted Cervicovaginal Secretions. *Sexually Transmitted Diseases*. 2003;30(2):107–9.
 50. Smith AC, Hussey MA. Gram stain protocols. *American Society for Microbiology*. 2005;1:1–9.
 51. The Advanced Micro-Osmometer - Model 3300: User's Guide.
 52. Donders GGG, Vereecken A, Dekeersmaecker A, Van Bulck B, Spitz B. Wet mount microscopy reflects functional vaginal lactobacillary flora better than gram stain. *Journal of Clinical Pathology*. 2000;53(4):308–13.

Capítulo 2: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

2.1. Introdução

Em Portugal, a maioria dos farmacêuticos encontram-se a exercer a sua profissão em ambiente comunitário. O farmacêutico, sem sombra de dúvidas, é o profissional com o conhecimento adequado sobre o medicamento, devendo utilizar todo o seu saber na promoção e uso racional dos medicamentos de forma a minimizar os efeitos adversos a eles associados.

A farmácia comunitária é dos primeiros pontos de socorro na comunidade, sendo procurada pelos utentes como primeira linha para a resolução dos seus problemas de saúde, acarretando aos farmacêuticos uma responsabilidade acrescida, mas de igual forma gratificante. Por ser tão procuradas, as farmácias comunitárias criam uma relação de proximidade entre o farmacêutico e os seus utentes.

O relatório de estágio aqui presente, por mim elaborado, pretende ilustrar toda a minha experiência do estágio curricular na Farmácia Cunha, em Barcelos, durante o período de 3 de fevereiro até 12 de junho de 2020.

2.2. Caracterização geral da farmácia

2.2.1. Localização, horário e exterior

A Farmácia Cunha (FC) localiza-se na cidade de Barcelos, mais precisamente em Vila Frescainha, S. Martinho e está aberta ao público de Segunda a Sábado das 9h às 20h, sendo que de 10 em 10 dias e, de acordo com o calendário das Farmácias de Serviço Permanente para o Município de Barcelos, estão de serviço, funcionando durante 24 horas. De acordo com a Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro é garantido o período mínimo de funcionamento semanal das farmácias de oficina de 44 horas(1). Segundo o horário da farmácia e de acordo com a diretora técnica o meu horário semanal foi das 9h-12h e das 14h-19h de segunda a sexta-feira, fazendo 8h diárias. Anteriormente, localizava-se na freguesia de Alheira, no concelho de Barcelos, mas em 2003 pediu transferência para o seu atual local.

A parte exterior da farmácia está identificada com o nome, com letras visíveis, apresenta também a cruz verde iluminada e o horário da farmácia está afixado na entrada, assim como o nome da diretora técnica, o número de telefone da farmácia e ainda quais as

farmácias de serviço. Para além do mencionado anteriormente, a farmácia apresenta um postigo para atendimento noturno(2).

A FC apresenta as instalações necessárias para receber os medicamentos e a privacidade, comodidade e acessibilidade dos utentes, desde idosos, crianças ou cidadãos portadores de deficiência, estando de acordo com o artigo 10º do Decreto-Lei nº307/2007 de 31 de agosto(3).

2.2.2. Espaço interior

A FC cumpre todas as especificações impostas pelo artigo 2º e 3º, do anexo 1, da deliberação nº1502/2014, de 3 de Julho(4), relativamente às suas instalações. Apresentando uma área útil total mínima obrigatória de 95m², com uma sala de atendimento ao público (≥50m²), gabinete de atendimento personalizado (≥7m²), um laboratório (≥8m²), um armazém (≥25m²), as instalações sanitárias (≥5m²), apresenta também um gabinete da direção técnica e uma zona de vestiário.

O interior de uma farmácia deve ser o mais apelativo e organizado possível para conseguir cativar os utentes. Quando o utente chega à FC a primeira visão que ele tem à sua frente são os 5 balcões onde existem produtos de menor tamanho expostos, como creme de mãos, batons cíeiro, entre outros. É aqui onde o utente vai ser atendido da melhor forma possível, sendo o aconselhamento o mais personalizado para a pessoa em questão. Na FC para o atendimento ser o mais justo e facilitado, dispunham de senhas de atendimento. Atrás dos balcões, existem 5 lineares onde estão produtos como: suplementos vitamínicos, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), mas também géis de banho, toalhetas, rebuçados para a garganta, álcool a 70%, etc e por debaixo destas prateleiras encontram-se gavetas que apresentam mais produtos desde, testes de gravidez, preservativos, frasco para fezes ou urina, gelo instantâneo e também eram aqui onde se colocavam as reservas prontos a ser entregues aos utentes, também aqui os profissionais da farmácia contavam com a ajuda de um caixeiro. Estes produtos estão à vista do utente, mas não ao seu alcance. Atrás dos balcões tinha ainda um expositor onde estavam dispostos produtos destinados a proteção e cicatrização de feridas como pensos e adesivos e cuidado dos pés. Na parte esquerda da farmácia estão expostos os outros lineares onde na sua maioria existem produtos de dermocosmética de diversas marcas destacando-se a Pappilon®, Nuxe®, Skinerie®, Filorga®, SVR®, Bioderma® e Uriage® tendo os seus excedentes, e outros produtos como ligas, compressas, tiras e agulhas armazenados, por baixo destes, em gavetas. À direita da entrada da farmácia encontrava-se os produtos dedicados aos cuidados infantis (papas, leites, fraldas e produtos de cuidado da pele), chupetas, biberões, termos mas também produtos para as mulheres pós parto. Junto a este setor encontrava-se o Gabinete de Atendimento Personalizado (GAP). Este é utilizado

maioritariamente para os serviços farmacêuticos da FC, nomeadamente: medição da pressão arterial (PA), determinação do colesterol e dos triglicéridos, medição da glicémia, do peso e outros parâmetros nutricionais, deteção de infeções urinárias e infeções bacterianas por *streptococcus A*, administração de vacinas e injetáveis e furação de orelhas. Ao longo de todo o meu estagio curricular tive oportunidade de realizar tais tarefas, mas maioritariamente medição da PA e glicémia. Neste mesmo espaço realiza-se aconselhamento de nutrição e algumas formações (como por exemplo da Pappilon®). Existem duas gondolas centrais, com rotatividade de produtos. No período em que eu estive na farmácia uma delas continha produtos dedicados às vítimas de violências doméstica (com o rebate dos pontos as pessoas poderiam levar os produtos para casa, maioritariamente de higiene, ou então oferecer às vitimas) e na outra tinha produtos da Nuxe® (mês de fevereiro pertencia à marca Nuxe®).

Relativamente à parte traseira da farmácia, isto é, ao *backoffice* podemos dividi-lo em 5 ambientes. Primeiramente, este é constituído pelo Laboratório onde se preparam manipulados tais como: benzoato de sódio e solução antisséptica de base alcoólica (SABA), também aqui encontra-se as farmacopeias, o formulário galénico, documentos entre outros. Neste mesmo espaço guardavam-se os excedentes de leites e fraldas e armazenavam-se álcoois, água oxigenada, sacos de urina, entre outros. Paralelamente a este espaço encontrava-se o Escritório que continha o cofre, onde se guardava os medicamentos psicotrópicos/estupefacientes. De seguida encontra-se a zona dos cacifos dos colaboradores da FC e adjacente a esta zona encontrava-se a casa de banho. Por último, a zona de receção e aprovisionamento, onde se recebem as encomendas e guardam de uma forma lógica, simples e eficaz. Para melhor organização desta farmácia, este espaço está dividido da seguinte forma: apresenta uma bancada com 2 computadores com leitores de código de barras para dar entrada das encomendas; um armário central (género ilha) onde os medicamentos são divididos por ordem alfabética consoante o princípio ativo e segundo o método *First Expired First Out* (FEFO), sendo a fila de armários superior dedicada a medicamentos em saquetas e a ampolas, a fila inferior para xaropes, uma parte da coluna de gavetas esquerda para colírios, soluções auriculares, gotas, injetáveis, óvulos, entre outros e as restantes gavetas eram para os medicamentos do tipo comprimido e cápsulas; nas laterias daquele móvel encontrava-se um armário com a medicação dos laboratórios Teva®, Ratiopharm® e Generis®; os paracetamóis e ibuprofenos estavam guardados num armário lateral em vez do central, assim como as pilulas e antibióticos; os cremes, pomadas, géis, soluções, produtos de higiene íntima encontravam-se noutros armários; os medicamentos que necessitavam de estar armazenados entre 2°C e 8°C (vacinas e insulinas) estavam guardadas no frigorífico e os

OTC que não estavam visíveis ao utente também tinham um armário na zona de aprovisionamento.

Os medicamentos e produtos que não cabem na área de atendimento ou de receção/aprovisionamento são guardados nos excedentes (armazenados na parte mais exterior desta zona).

2.2.3. Recursos Humanos

A FC é constituída por oito elementos, nomeadamente três farmacêuticas (contabilizando a diretora técnica (DT)), quatro técnicos farmacêuticos e uma técnica auxiliar de farmácia cumprindo deste modo com os artigos 23 e 24, do decreto-lei nº307/2007, de 31 de agosto(3). A cada um destes profissionais de saúde é dada tarefas individuais, para além dos demais comuns, permitindo um bom ambiente da farmácia, onde a organização, companheirismo, comunicação e lealdade estão sempre presentes. A nível comum, toda a equipa realizava a receção, conferência e arrumação de encomendas, assim como a realização de encomendas “via verde”, encomendas pela plataforma da OCP e via telefónica e devoluções aos fornecedores sempre que necessário.

Relativamente à Dra. Elsa Cunha, Diretora Técnica da FC compete-lhe, de acordo com o artigo 21º do decreto-lei nº307/2007, de 31 de Agosto(3), “assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia (...), promover o uso racional do medicamento, assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados, garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação, garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança (...), verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica” e também fica a cargo da Dr. Elsa Cunha a realização de encomendas diárias e na sua ausência, maioritariamente, é a Dra. Ana Coelho, farmacêutica substituta, que assegura essas funções.

A Dra. Ana Coelho e a Dra. Carla Brochado, bem como a DT, como farmacêuticos e especialistas do medicamento, devem assegurar que cada utente recebe o melhor aconselhamento possível, isto é, entender para que é usado e como se administra o medicamento, visto que o que nos diferencia é sem dúvida o aconselhamento.

De um modo mais particular, ficava a cargo da Dr. Ana Coelho as encomendas de fraldas, leites e papas para bebés e ainda a gestão dos psicotrópicos e quebras da farmácia. É da responsabilidade do técnico de farmácia Rui Linhares o controlo da temperatura e humidade. A reposição diária de medicamentos, produtos de saúde e reposição em geral para toda a farmácia ficava a cargo da técnica de farmácia Helena Gonçalves. Apesar de todos ajudarem na receção de encomendas quem tinha um papel mais ativo nesta

atividade era a técnica de farmácia Cláudia Cardoso. A técnica de farmácia Sara Mata tinha como responsabilidade a preparação/registo de manipulados, sempre com supervisão do farmacêutico e ainda a organização de todos os produtos que estavam em reserva. A técnica auxiliar de farmácia Maribel Reis tinha como funções o controlo dos prazos de validade e controlo dos stocks por contagens físicas periódicas e ainda verificação e faturação do receituário.

A FC proporciona formações a todos os seus colaboradores, tendo eu, como estagiária assistido a duas formações, uma sobre a marca Papillon® e outra sobre as marcas SVR® e Lazartigue® dirigidas por delegados de informação e comerciais das marcas.

2.2.4. Suporte Informático

A FC utiliza como sistema informático o Sifarma 2000®, desenvolvido pela Glintt. Esta ferramenta permite para além do apoio no atendimento, a gestão de lotes, a receção de encomendas, a gestão de lotes por faturar, a gestão de utentes e produtos. Este suporte informático facilita muito o dia-a-dia dos trabalhadores da FC na hora do atendimento permitindo obter informação científica dos medicamentos, particularmente a posologia mais indicada, precauções e contraindicações, efeitos adversos, composição quantitativa e qualitativa e interações com outros medicamentos; permite fazer uma venda suspensa, isto é, dispensar um medicamento sujeito a receita médica (MSRM) sem receita e em que o utente paga o medicamento na totalidade e aquando da regularização da venda suspensa, pela entrega da receita, devolve-se o valor da comparticipação.

Na hora de fazer as encomendas diárias, este *software* permite fazer a gestão dos *stocks*, uma vez que com o *stock* mínimo e máximo predefinido facilita a gestão da encomenda; permite criar fichas aos utentes e auxilia na hora da faturação, das quebras, das devoluções, entre outras.

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de trabalhar com o Sifarma 2000®, principalmente na receção de encomendas e no atendimento. No atendimento achei que o uso desta plataforma é intuitivo e sempre que tivesse alguma dúvida de um medicamento em questão, a informação científica era bastante útil. Também durante o estágio tive em contacto com o Novo Sifarma em alguns atendimentos.

2.3. Gestão em Farmácia Comunitária

O farmacêutico, como sabemos é um profissional de saúde e especialista do medicamento, mas, no entanto, para além de todas as suas capacidades de aconselhamento, não podemos ignorar que a farmácia é uma empresa, e como tal, tem de ser gerida da melhor forma possível para que nunca falta o essencial ao utente e a todos os que lá trabalham.

É no *backoffice* onde transparece toda a gestão da farmácia, e foi neste local onde iniciei as minhas primeiras tarefas no estágio. Aqui, aprendi o quão importante é gerir a empresa farmácia, onde a gestão de encomendas e a gestão de *stocks*, bem como a receção das encomendas, a atribuição de margens de lucro, a verificação de prazos de validade são fundamentais. As notas de devolução e regularização destas foram outra realidade presente na farmácia. Na FC os produtos sem consumo e com prazos de validade a acabar no espaço de três meses eram colocados numa prateleira rotulada para não serem esquecidos e serem vendidos em primeiro lugar.

A receção e armazenamento de encomendas nos primeiros tempos de estágio foram bastante úteis para a familiarização com os medicamentos, dispositivos médicos e produtos de saúde.

2.3.1. Fornecedores e Realização de Encomendas

De acordo com o ponto 1 do artigo 34º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de Agosto(3),” as farmácias só podem adquirir medicamentos a fabricantes (laboratórios) e distribuidores grossistas autorizados pelo INFARMED”. Os principais fornecedores da FC são, por ordem decrescente, a OCP Portugal (OCP), Medicanorte e ASousa. A OCP entrega maioritariamente produtos genéricos e a Medicanorte produtos de venda livre à FC.

A escolha destes fornecedores justifica-se sobretudo pela frequência diária de entregas, a proximidade do armazém fornecedor com a FC, mas também os descontos oferecidos, a qualidade do serviço, entre outros.

As realizações de encomendas poderiam ser feitas de quatro formas diferentes: encomendas diárias, encomendas diretas, encomendas instantâneas e ainda encomendas de produtos inseridos no Projeto “Via Verde do Medicamento”.

Na FC são realizadas duas encomendas diárias, uma ao final da manhã e uma ao final da tarde. Esta encomenda é feita tendo em conta os stocks de cada produto, mínimo e máximo. De acordo com este mínimo e máximo, o Sifarma 2000® propõe uma encomenda para o fornecedor que está na ficha do produto (este é selecionado mediante as condições comerciais, bonificações, eventuais promoções, entre outros). Esta encomenda proposta era sempre analisada principalmente pela Dr.ª Elsa Cunha, editada segundo o histórico de vendas de cada produto e posteriormente enviada.

Para além dos distribuidores grossistas a FC também fazia encomendas diretas a alguns laboratórios como por exemplo: Bene®, Johnson and Johnson®, entre outros. Estas são feitas quando se pretende grandes quantidades de produtos, obtendo-se também melhores preços e descontos. Estas encomendas são realizadas, em grande parte, pela diretora técnica ou pela farmacêutica substituta.

Já as encomendas instantâneas são realizadas sobretudo durante o atendimento, onde devido à falta do medicamento na farmácia e querendo de forma mais rápida possível satisfazer o utente, encomenda-se nesse mesmo atendimento o medicamento ou produto de saúde via plataforma (OCP) ou então via telefónica. Para este tipo de situação a FC utiliza o seguinte sistema: preenche um documento manualmente com o dia do pedido, o nome do utente, o seu contacto telefónico e a descrição detalhada do medicamento ou produto de saúde e por vezes o código nacional do produto (CNP) em questão. Este documento é constituído por duas vias, a original é entregue ao utente, alertando-o para na hora de levantar o medicamento o traga, e o duplicado que fica na farmácia.

As encomendas realizadas pelo projeto “Via Verde do medicamento” foi proposto pelo INFARMED. Esta é uma via excecional de aquisição dos medicamentos, que pode ser ativada quando a farmácia não tem stock do medicamento pretendido. Para a requisição destes medicamentos é necessário a apresentação de uma receita e mesmo durante o atendimento encomenda-se este medicamento(5). Exemplos destes medicamentos é por exemplo: Pradaxa® 110mg e Lovenox®.

Durante o meu estágio tive oportunidade de realizar encomendas diárias, instantâneas e “Via Verde”.

2.3.2. Receção de encomendas

As encomendas chegavam à farmácia em banheiras ou caixotes de papelão acompanhados da respetiva guia de remessa ou fatura em duplicado. Os produtos de refrigeração mal chegavam à farmácia eram retirados das banheiras e eram colocados no frigorífico da FC numa prateleira que dizia: Aguardar Receção. Depois de todos as banheiras ou caixotes abertos começava a dita receção. Primeiramente, no Sifarma 2000® seleccionava a opção Receção de Encomendas. Posto isto, seleccionava a encomenda a rececionar. Por vezes era necessário agrupar várias encomendas porque na mesma fatura podia ter encomendas diferentes. Colocava o número de identificação da fatura, o seu preço e o número de embalagens e de seguida fazia o *picking* de cada produto (pelo seu CNP), com um recurso a um leitor ótico ou por introdução manual do CNP. Durante a leitura ótica era importante confirmar o prazo de validade, e este era atualizado sempre que o prazo do produto a rececionar era inferior ao existente em stock. O preço impresso na cartonagem (PIC) também tinha que ser verificado com o existente no sistema informático e, caso existisse em *stock* produtos com PIC diferente do que estava a ser rececionado colocava-se uma nota. Nos produtos em stock colocava a nota “vender primeiro” e nos produtos que estavam a ser dados entrada colocava “vender por último e alterar preço” e quando não há stock altera-se logo o preço no sistema informático.

Na hora da receção da encomenda a FC tinha um sistema para separar logo os produtos que estavam em reserva, os MSRM e os medicamentos de venda livre. Do meu lado esquerdo colocava os medicamentos a negativo, do lado direito na bancada colocava os medicamentos de venda livre que iriam ser depois etiquetados e numa banheira, também no lado direito, colocava os MSRM.

Após terminado o *picking* de todos os medicamentos e produtos de saúde (incluindo os que estão no frigorífico a aguardar receção) confirmava se o número de embalagens estava conforme a fatura. De seguida conferia os PVP (Preço de Venda ao Público) em medicamentos e produtos de saúde de preço marcado, o PVF (Preço de Venda à Farmácia) dos de venda livre, inseria as devidas condições conforme o fornecedor em questão e alguns medicamentos (venda livre) era necessário colocar margens legais, sempre com a supervisão da DT ou de um dos colaboradores.

Aquelas que eram encomendas instantâneas e não tinham sido pedidas nas encomendas diárias era preciso fazer uma proposta (criar a encomenda manualmente), isto é, no Sifarma 2000®, na secção da Gestão de Encomendas, colocava o fornecedor e o CNP de cada produto que veio na encomenda. Depois esta encomenda é enviada para o sistema e é rececionada como a encomenda diária normal, dando-se a entrada normalmente da encomenda.

Para finalizar a receção da encomenda, todos os medicamentos pedidos e que não vieram nessa encomenda eram enviados para o sistema internamente para serem pedidos na próxima encomenda, de seguida arquivava o documento final em PDF na pasta do respetivo fornecedor. Por último, etiquetava todos os medicamentos e produtos em que o PVP não vinha na embalagem.

Durante os primeiros tempos do meu estágio, a receção de encomendas foi das funções mais executadas, o que permitiu um maior contato com os medicamentos e produtos de saúde.

2.3.3. Reclamações e Devoluções

Durante o meu estágio, aprendi a fazer notas de devolução, utilizando o Sifarma2000®. Para tal, ia a secção das encomendas e seleccionava a opção Gestão de Devoluções. Depois colocava o fornecedor, data, hora, qual o produto que ia ser devolvido, o motivo de devolução e número da fatura de compra do produto.

O motivo de devolução poderia ser: produto danificado, prazo de validade curto, não foi pedido e veio por engano, foi faturado a um preço incorreto, entre outros. Quando tudo preenchido aprovava o pedido e imprimia. A nota de devolução era impressa em três copias, sendo a original e duplicada carimbadas, assinadas e enviadas com o produto em questão e o triplicado ficava arquivado na farmácia.

Por fim, a devolução poderia ser aceite ou não. Se sim o fornecedor criava uma nota de crédito ou regularizava com novo produto, em caso de não aceitar, o produto ficava na farmácia e dava-se quebra deste.

2.3.4. Armazenamento

Após rececionar a encomenda na totalidade, passava a armazenar toda a encomenda nos devidos lugares, como referido anteriormente. Os MSRM iam para as gavetas e armários, os medicamentos em reserva iam para uma gaveta específica para depois ser entregues ao utente, os medicamentos com necessidades de refrigeração iam para o frigorífico, para o seu lugar que estava devidamente rotulado (vacinas, insulinas, colírios, ...) e por último os MNSRM iam para a frente da farmácia (para a parte do atendimento), mas também tinham um armário no *backoffice* para a sua arrumação. Toda esta organização ia sempre de encontro à regra FEFO. Todo este armazenamento foi bastante importante para a minha familiarização com todos os medicamentos e produtos de saúde existente na FC.

2.3.4.1. Controlo de temperatura

O controlo da temperatura ambiente e do frigorífico é realizado diariamente através de termohigrómetros, situados no armazém (controlo da temperatura ambiente) e no frigorífico. O termohigrómetro do armazém para além da temperatura também mede a humidade. Esta função fica a cargo do técnico de farmácia, Rui Linhares, que descarrega a informação armazenada no aparelho para um computador, através de um programa. O termohigrómetro é colocado num dispositivo que importa todas as medições ao longo da semana. Este programa gera uma tabela e um gráfico que são analisados, impressos e arquivados (anexo 1).

A temperatura do frigorífico deve estar entre os 2°C e os 8°C, enquanto a temperatura do meio ambiente deve ser inferior a 25°C. Quando o aparelho vai para calibração este registo é feito manualmente, no período da manhã e da tarde.

2.3.4.2. Controlo de prazos de validade

Sem dúvida alguma que o controlo dos prazos de validade é uma tarefa essencial para uma boa conduta farmacêutica. É preciso estar ciente que nunca se pode entregar ao utente um medicamento fora do prazo de validade ou então que este expire a validade antes de terminar o tratamento. Para isso, a FC diariamente, na hora de receção de encomendas, verifica a validade de cada produto e, ainda, mensalmente imprime uma listagem de controlo de todos os medicamentos que supostamente acabam o prazo de validade daqui a três meses. Com a ajuda desta listagem vai se conferir todos os medicamentos que nela

estão e, retifica-se as datas daqueles que na verdade o prazo de validade não termina daqui a três meses e ainda o número de embalagens total e o número de embalagens com prazo de validade a expirar. De seguida, atualiza-se os prazos de validade no sistema.

Para facilitar o trabalho dos profissionais da farmácia, estes produtos são colocados numa estante. Na prateleira inferior temos os medicamentos que expiram daqui a três meses, na do meio os que terminam daqui a dois meses e na prateleira superior os que expiram daqui a um mês. Aqueles que por estarem expostos na farmácia e não possam estar nesta prateleira, coloca-se uma nota na listagem a dizer que esse produto está exposto e não na prateleira. Quem fica a cargo desta tarefa na FC é a técnica auxiliar de farmácia Maribel.

2.4. Dispensa de Medicamentos de Uso Humano

2.4.1. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

De todas as atividades de um farmacêutico numa farmácia comunitária sem dúvida alguma que a interação do farmacêutico com o utente é crucial. O farmacêutico tem que ter a capacidade de conseguir explicar ao utente para que serve o medicamento e o porquê de o tomar, e por isso, “A informação ao utente é fundamental para o uso responsável do medicamento. O desconhecimento da necessidade e dos cuidados específicos da terapêutica contribuem para o seu fracasso e, este, para o desperdício de recursos e acréscimo dos encargos com os cuidados de saúde”(6).

Desde o início do meu estágio que me foi dito que a relação farmacêutico-utente era importante. Conhecer os nossos utentes era fundamental para criar uma ligação de proximidade, chamar sempre o utente pelo nome e perguntar como estava era uma premissa da FC.

A partir do final da terceira semana, comecei a acompanhar os atendimentos, o que na verdade foi muito interessante e estimulante, visto que eram as primeiras vezes que estava em real contacto com o utente. Estes primeiros tempos de pura observação do atendimento permitiram perceber como se utilizava o Sifarma 2000® no atendimento, como se abordava o utente na prática, e sobretudo o aconselhamento que tanto nos distingue. Passando uma semana já era ao contrário, comecei a fazer os meus atendimentos sempre com a supervisão de um farmacêutico, já comunicava com o utente e só no caso de aconselhamento tinha o meu supervisor que me ajudava. Para facilitar o atendimento foi-me disponibilizado na farmácia um script de atendimento (anexo 2).

Na quinta semana de estágio comecei a fazer atendimentos de forma mais autónoma, isto é, ia ao balcão sozinha, mas no caso de ter alguma dificuldade tinha sempre no *backoffice* o apoio de um farmacêutico. Devo admitir que é bastante desafiante. Quando o utente não vinha aviar uma receita, mas sim pedir aconselhamento de uma determinada situação, eu

ouvira, fazia as perguntas necessárias e se tivesse alguma dúvida contava com o apoio dos colaboradores que estavam no *backoffice*.

Devido à situação da Covid-19, infelizmente, a parte do atendimento foi reduzida durante duas semanas. Primeiro porque houve reajuste na farmácia, como diminuir o número de pessoas na farmácia e o número de balcões. A FC optou por fazer SABA e eu colaborei nesta atividade e, de forma a reduzir o número de utentes na farmácia optou-se por fazer atendimentos via telefone, *email* e *facebook*. Apesar de não estar em contacto com o utente pessoalmente, esta forma de atendimento foi bastante útil, diferente e na mesma interessante.

Após este período, retomei (com os devidos cuidados) ao atendimento do balcão.

Na minha opinião o contacto com os utentes, saber ouvir, interpretar o que têm para nos dizer é extremamente importante. Sem dúvida alguma, que esta etapa no meu estagio foi importante para eu evoluir, ganhar mais confiança e determinação.

2.4.2. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

De acordo com o nº1 do artigo 114º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto(7), os MSRM são aqueles que “possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; possa constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar ou ainda se destinem a ser administrados por via parentérica”.

2.4.2.1. Prescrição médica

O utente quando vem à farmácia para levantar MSRM tem de vir acompanhado com uma receita. As receitas podem ser de três formas: eletrónica desmaterializada (ou receita sem papel), eletrónica materializada ou manual. Na maioria das vezes o utente faz-se acompanhar por uma receita eletrónica, e nos casos em que lhes é fornecida uma receita manual deve-se a:

- a) Falência informática;
- b) Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem Profissional;
- c) Prescrição no domicílio;
- d) Até 40 receitas/mês.

Estas justificações vêm devidamente assinaladas (com uma cruz na receita)(8).

I. A validação da receita, por parte do farmacêutico, tem de ser realizada tendo em conta os seguintes parâmetros:

- Número da receita;
- Local de prescrição ou respetivo código;
- Identificação do médico prescriptor, incluindo o número de cédula profissional e, se for o caso, a especialidade;
- Nome e número de utente;
- Entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país, quando aplicável;
- Referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos:
 - Se na prescrição constar a sigla «R» junto dos dados do utente, destina-se a um pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação.
 - Se na prescrição constar a sigla «O» junto dos dados do utente, destina-se a um utente abrangido por um regime especial de comparticipação de medicamentos em função de patologia, sendo ainda obrigatória, no campo da receita relativo à designação do medicamento, a menção ao despacho que consagra o respetivo regime (por exemplo a doença de Alzheimer e Parkinson) (8).
- Denominação comum internacional (DCI) da substância ativa ou a denominação comercial do medicamento quando:
 1. “Prescrição de medicamento com substância ativa para a qual não exista medicamento genérico comparticipado ou para a qual só exista original de marca e licenças;
 2. Medicamentos que, por razões de propriedade industrial, apenas podem ser prescritos para determinadas indicações terapêuticas;
 3. Justificação técnica do prescriptor quanto à insuscetibilidade de substituição do medicamento prescrito nos seguintes casos:
 - a) Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED, I. P.;
 - b) (...) Intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial (sendo colocada a expressão «Reação adversa prévia» em local apropriado);
 - c) Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias (sendo

colocada a expressão «Continuidade de tratamento superior a 28 dias» em local apropriado”.

Para a justificação técnica a) e b), o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento que consta da receita, já no c) o utente pode optar por medicamentos similares ao prescrito, desde que sejam de preço inferior.

- Dosagem, forma farmacêutica;
- Dimensão da embalagem(8).

II. Na receita materializada, para além do referido anteriormente, também deve constar:

- Número de embalagens para receita materializada e manual:
 - Até quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos (isto é o número total de embalagens prescritas não pode ultrapassar o limite de duas por medicamento ou produto, nem o total de quatro embalagens) com a exceção nas embalagens unitárias, podendo nesta situação ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento por receita.
- Código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM) ou outro código oficial identificador do produto, se aplicável;
- Data de prescrição;
- Assinatura autógrafa do prescriptor.
- Validade da receita materializada e manual:
 - Apresenta validade de 30 dias seguidos, a partir da data da sua emissão
- Renovação:
 - Pode ser renovável com uma validade de 6 meses. Estas receitas contêm até três vias e apenas podem ser prescritos medicamentos para tratamentos de longa duração (8).

III. No caso de receita desmaterializada, para além do referido no ponto I., a validade também depende:

- Hora da prescrição;
- As linhas de prescrição (Tipo de medicamento ou produto de saúde prescrito);
- Número de embalagens e validade:
 - 2 embalagens (tratamentos de curta ou média duração), com uma validade de 30 dias seguidos, contada a partir da data da sua emissão.
 - 6 embalagens (tratamentos de longa duração) com uma validade de 6 meses, contada a partir da data da sua emissão.
 - Até 4 embalagens do mesmo medicamento (se embalagem unitária) ou até 12 embalagens no caso de medicamentos de longa duração.

- Número de embalagens superior aos pontos anteriores, com validade de 12 meses, com justificação médica com as seguintes hipóteses:
 - Posologia;
 - Doente crónico estabilizado;
 - Ausência prolongada do país;
 - Outra.

IV. No caso da receita manual, para além do referido no ponto I., também deve apresentar vinhetas de identificação do prescriptor e de identificação do local de prescrição (se possível). Não podem conter rasuras, caligrafias diferentes e canetas de cores diferentes ou lápis, sendo motivos para a não participação das receitas.

O número de embalagens prescritas deve constar em cardinal e por extenso (igual a receita materializada). Contem ainda a data da prescrição e a assinatura do prescriptor. Esta não pode ser renovada(8).

As organizações e os profissionais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) afirmam que as receitas sem papel são mais seguras, mais fáceis na emissão de receituário, permitem o menor número de receitas emitidas, maior autonomia, mobilidade e comodidade para o utente e ainda maior rigor no combate à fraude(9).

Após a validação da receita, introduz-se no Sifarma 2000® os medicamentos bem com o plano de participação (se for o caso). Deve-se sempre referir ao utente sobre os medicamentos comercializados que sejam similares ao prescrito e com o preço mais baixo. Na farmácia deve, no mínimo, ter disponível para venda três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo(8).

Quando o utente apresenta receitas materializadas ou manuais, deve-se imprimir no verso o documento de faturação e dar ao utente para assinar, comprovando que recebeu os medicamentos prescritos na receita e toda a informação necessária em relação aos mesmos. Ao longo do dia, as receitas são verificadas, assinadas e datadas por um farmacêutico.

No momento da dispensa o farmacêutico deve garantir que o utente entendeu o efeito terapêutico do medicamento, bem como a posologia e os supostos efeitos secundários. Garantir que todas as dúvidas do doente foram esclarecidas.

Ao longo do meu período de estágio, na dispensa tinha a atenção de analisar e validar todas as receitas que me chegavam como referi anteriormente e oferecer ao utente o melhor aconselhamento.

2.4.2.2. Medicamentos sujeitos a legislação especial

2.4.2.2.1. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópico

Para a dispensa deste tipo de medicamentos é necessário o fornecimento de uma receita especial. No caso de uma receita materializada ou manual, estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente em receita do tipo RE e na prescrição desmaterializada, a linha de prescrição tem de ser do tipo LE (Linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo).

Aquando da dispensa destes medicamentos o farmacêutico tem que registar os seguintes dados (o próprio sistema obriga ao preenchimento destes campos):

- Identificação do utente e do adquirente (nome, data de nascimento, número e data do bilhete de identidade ou da carta de condução ou número do cartão do cidadão e número do passaporte, no caso de cidadãos estrangeiros);
- Identificação da prescrição;
- Identificação da farmácia (nome da farmácia e o número de conferência de faturas);
- Medicamento (número de registo e quantidade dispensada);
- Data da dispensa.

Após o preenchimento de todos estes dados, faz-se a dispensa normal destes medicamentos e no fim é impresso um talão com os dados requeridos(8).

No caso de ser uma receita manual ou materializada, o utente ou o adquirente assinam no verso da receita de forma legível e além disso tira-se uma cópia destas e junta-se ao talão correspondente. Os talões (emitidos em duplicado) são guardados numa capa por ordem do número do registo do psicotrópico e são arquivados em local próprio na farmácia durante um período mínimo de 3 anos(8).

Durante o estágio, tive a oportunidade de dispensar alguns destes medicamentos, como por exemplo a Buprenorfina usada para o tratamento de substituição em caso de toxicod dependência major de opiáceos.

No início do mês, mais propriamente até dia 8 de cada mês, com a ajuda do Sifarma 2000® confere-se todos os registos da saída dos psicotrópicos daquele mês, depois imprime-se a lista de saídas de estupefacientes e psicotrópicos, carimba-se e rubrica-se. Depois tem que se digitalizar as recitas manuais. A lista de saídas , bem como a as receitas manuais são envias para o Infarmed através do email:

mapas_subcontroladas@infarmed.pt (8). Anualmente, é também enviado um mapa de balanço destes medicamentos. Na FC esta tarefa fica a cargo da Dra. Ana Coelho.

2.4.2.2.2. Medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”, sendo que uma fórmula magistral é quando um medicamento é preparado segundo uma receita, já um preparado oficial é “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário”(10).

Fica a cargo do DT ou sob a sua supervisão a realização de um manipulado, mas também pode ficar sob a supervisão do farmacêutico-adjunto. Para realizar o manipulado é necessário pessoal com experiência e formação.

Na FC são realizados alguns manipulados, dos quais: benzoato de sódio a 20% utilizado para as doenças do ciclo da ureia, mas também SABA, entre outros. No anexo 3 encontra-se um folheto informativo relativo às doenças do ciclo da ureia. Estes foram alguns dos manipulados que eu mais realizei durante o meu período de estagio no laboratório da FC. O laboratório para a realização destes manipulados tem que cumprir com alguns critérios, nomeadamente ser iluminado e ventilado, com temperatura e humidade adequadas, a área de trabalho tem de se encontrar limpa e requer os equipamentos mínimos obrigatórios:

- 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;
- Matrases de várias capacidades;
- Papel de filtro;
- Papel indicador pH universal;
- Pedra para a preparação de pomadas;
- Pipetas graduadas de várias capacidades;
- Provetas graduadas de várias capacidades;
- Tamises FPVII, com abertura de malha 180 μ m e 355 μ m (com

- fundo e tampa);
- Termómetro (escala mínima até 100°C);
- Vidros de relógio(11).

Aquando da preparação do manipulado é necessário o preenchimento da sua ficha de preparação para depois ficar arquivada na FC, bem como a ficha com o cálculo do preço e o rótulo.

A ficha de preparação da farmácia cunha é composta por:

- Denominação do medicamento manipulado;
- Número de lote atribuído ao medicamento preparado;
- Forma farmacêutica, quantidade a preparar e data de preparação;
- Composição do medicamento, indicando as matérias-primas e as respetivas quantidades usadas, bem como os números de lote;
- Descrição do modo de preparação;
- Aparelhagem utilizada;
- Tipo de embalagem utilizada;
- Registo dos resultados dos controlos efetuados;
- Descrição do acondicionamento;
- Rótulo que acompanha o medicamento, contém:
 - Identificação da farmácia e do farmacêutico diretor técnico
 - Nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral)
 - Nome do prescriptor
 - Via de administração
 - Posologia;
 - Fórmula do medicamento manipulado;
 - Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
 - Prazo de utilização do medicamento preparado;
 - Condições de conservação do medicamento preparado;
 - Informações importantes como «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), etc.
 - Preço
- Rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado para dispensa ao doente (10).

De acordo com o artigo 6º do Decreto-lei nº 95/2004 de 22 de Abril(12), só se podem utilizar para a preparação de manipulados “as matérias-primas que estejam inscritas na Farmacopeia Portuguesa, nas farmacopeias de outros Estados Partes na Convenção

Relativa à Elaboração de Uma Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia Europeia ou na documentação científica compendial”

As matérias primas devem sempre vir acompanhadas de um boletim de análises com a indicação do número do lote. Aquando da sua chegada, verificava-se o boletim de análise e confirmava-se se a matéria-prima rececionada corresponde à encomendada, se a embalagem está íntegra e satisfaz as condições de higiene e das exigências de conservação estabelecidas para a matéria-prima em causa. Estas devem estar corretamente rotuladas e com prazos de validade em vigor(10).

Os materiais de embalagem para o manipulado devem ser compatíveis com este e devem satisfazer as exigências da Farmacopeia Portuguesa ou das farmacopeias dos outros Estados membros da Farmacopeia Europeia ou ainda de um livro de referência de reconhecido prestígio(10).

Segundo a Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho(13), o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.

Relativamente ao valor dos honorários tem por base um fator (F) cujo valor é de (euro) 5,05 e este calcula-se consoante as formas farmacêuticas do produto acabado e as quantidades preparadas. Já as matérias primas, o seu valor depende do seu valor de aquisição multiplicado por um fator estabelecido, consoante as unidades utilizadas. Por último, o valor referente ao material de embalagem é determinado pelo valor da aquisição multiplicado pelo fator 1,2. Assim sendo, o preço de venda ao público de um manipulado é feito segundo a seguinte 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(13).

Para a preparação do manipulado o utente deve apresentar uma receita médica, devendo este ser prescrito isoladamente. Os manipulados que têm a comparticipação pelo SNS tem que apresentar uma das seguintes condições:

- a) Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância activa na forma farmacêutica pretendida;
- b) Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- c) Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria(14).

Os manipulados que se encontram no Despacho n.º 18694/2010(14) são comparticipados em 30 % do respetivo preço.

Antes de começar a preparação do manipulado, equipava-me com bata, luvas e máscara. Desinfetava a bancada e todos os materiais que ia utilizar para a sua preparação. Posto

isto, e sempre com a presença do Formulário Galénico Português (FGP), preparava o manipulado. Após a sua preparação fazia o controlo de qualidade do mesmo (observação dos caracteres organoléuticos), depois acondicionava e por último rotulava. A ficha de preparação do manipulado é sempre preparada no final. De seguida procede-se a limpeza de todo o material utilizado e da bancada.

2.4.2.3. Vendas suspensas

Muitas vezes quando o utente chegava à farmácia a pedir, com urgência, um MSRM mas sem a presença da receita médica fazia-se uma venda suspensa. Antes de permitir esta venda suspensa verificava se o utente era habitual na farmácia, se alguma vez tinha levado este medicamento com receita, ou se por exemplo, trazia consigo uma guia de tratamento onde o prazo de validade já tinha vencido. Estas eram algumas das estratégias que se utilizavam.

Durante o meu período de estagio foram diversas as vezes que realizei vendas suspensa. Tais situações deveram-se à pandemia da Covid-19. Muitos utentes não conseguiam renovar as suas receitas e eram-lhes facilitados os medicamentos através destas vendas suspensas.

Os medicamentos que eu mais dispensei nestas condições eram para situações crónicas como: diabetes, hipertensão e colesterol.

Para realizar esta venda, utilizava o Sifarma 2000®. Neste software acedia-se à parte das vendas suspensas, identifica-se o doente e dispensávamos o medicamento que este necessitava, sendo necessário que o utente pagasse o medicamento na totalidade. Ficava na ficha do doente que este tinha requerido uma venda suspensa. Aquando da regularização da venda o utente tinha que trazer uma receita com o medicamento que lhe foi fornecido, o talão da venda suspensa e após regularização a FC procedia à entrega do valor da participação ao utente.

2.4.2.4. Medicamentos hospitalares

Devido à situação atual do país pela Covid-19, a entrega dos medicamentos hospitalares pela farmácia comunitária foi uma das soluções para evitar a ida dos doentes, que necessitam de tal medicação, para os hospitais e desta forma, diminuir o contágio e propagação da doença. Sendo estas medidas de carácter excecional e temporário .

Para se fazer chegar o medicamento às farmácias comunitárias era essencial o contributo das entidades do circuito do medicamento, nomeadamente de distribuidores por grosso de medicamentos de uso humano(15).

Quando o medicamento hospitalar chegava à farmácia, o utente era contactado.

A dispensa era efetuada exclusivamente por um farmacêutico, identificava-se corretamente o utente, e verificava-se se o doente relatava novos sinais ou sintomas sugestivos de agravamento da doença, interações medicamentosas ou efeitos indesejáveis relacionados com o uso do medicamento, reportando essas informações de imediato aos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH).

Não era necessária a presença física do utente (cuidador devidamente identificado), mas eram necessários os seguintes dados:

- nome completo;
- data de nascimento;
- n.º de cartão de cidadão/Bi/passaporte/n.º de utente;
- n.º de proc.º (obrigatórios), podendo a mesma ser veiculada através de meios eletrónicos ou telefonicamente.

No ato da dispensa é necessário a validação da prescrição médica, com os dados disponíveis. É ainda importante a identificação do farmacêutico que dispensa o medicamento e do utente /cuidador em documento que comprove a entrega do medicamento (16).

2.4.3. Medicamentos não sujeitos a receita médica

De acordo com o artigo 115º do Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto(7), os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) são todos aqueles que não se inserem na definição dos MSRM e normalmente não são comparticipáveis. Estes são comumente conhecidos como medicamentos de venda livre.

Com uma receita médica, por aconselhamento farmacêutico ou simplesmente por automedicação são as três formas de adquirir os medicamentos de venda livre, sendo que em todas elas é necessária uma explicação farmacêutica para o melhor uso e não abuso destes medicamentos. Normalmente estes medicamentos não têm PVP marcado e estão visíveis ao utente, sendo o seu alcance apenas atingindo pelo farmacêutico e não pelo utente.

Durante o meu período de estágio, o requerimento destes medicamentos era sobretudo para problemas como tosse, gripe, obstipação e problemas vaginais.

Na maioria das vezes os medicamentos de venda livre eram fornecidos por indicação farmacêutica para resolver problemas não graves, autolimitantes e de curta duração(2).

2.4.3.1. Automedicação e aconselhamento farmacêutico

Nos dias de hoje, devido ao turbilhão de informação que existe nos media e o fácil acesso à internet, as pessoas conseguem procurar qual o melhor tratamento para o problema em questão ou então lembram-se que um familiar já tomou para aquela situação tal fármaco.

Posto isto, deslocam-se até à farmácia a solicitar o fármaco pretendido, ou então a parafarmácias ou supermercados. A isto se chama automedicação e de acordo com o Manual de Boas Práticas em Farmácia Comunitária, “A automedicação é a instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente”(2).

Quando isto acontece, o farmacêutico tem um papel acrescido pois tem de perceber o porquê de o utente necessitar daquele fármaco. Muitas vezes o medicamento é o correto para aquela situação, noutras não se verifica. Cabe ao farmacêutico entender, segundo explicação do utente, quais são os sintomas, há quanto tempo persistem e se já foram tomados outros fármacos. Após esta análise o farmacêutico decide se está perante uma patologia grave, e neste caso encaminha o utente para consulta médica ou perante uma situação de menor gravidade. Neste último, cede-se ao utente o melhor aconselhamento possível.

No Despacho nº17690/2007 de 23 de Julho(17), encontram-se todas as situações suscetíveis a automedicação (anexo 4).

Para garantir que o utente percebe o tratamento, o farmacêutico deve explicar da forma mais clara e simples que conseguir, e para além da informação oral deve fornecer informação escrita certificando-se que o utente sabe como, quanto e quando tomar, qual a duração do tratamento, mas também quais os efeitos secundários mais comuns e possíveis interações medicamentosas(2).

2.5. Dispensa e aconselhamento de outros produtos de saúde

2.5.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Um produto cosmético, de acordo com o decreto-lei nº 189/2008, de 24 de Setembro(18), é “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”.

Desde que acordamos até ao final do dia são inúmeros os cosméticos que utilizamos. Só ao acordarmos, o usar uma pasta dos dentes, um perfume, um desodorizante, um creme hidratante, um desmaquilhante ou até mesmo a maquilhagem, estamos a utilizar produtos cosméticos.

Apesar desta ser uma área muito mais procurada pelo público feminino, não podemos desvalorizar a procura, cada vez mais e mais, dos homens. Na FC conseguimos agradar a todos. Nesta farmácia, com os diversos lineares (para cada marca) existentes conseguimos satisfazer as diferentes pessoas pois aqui temos marcas como a Nuxe®, Skinerie®, Filorga®, SVR®, entre outros. Dentro de cada gama temos desde águas micelares, loções,

emulsões, cremes hidratantes para todos os tipos de idade (pele jovem ou pele madura), tipos de pele (com atopia, rosácea, etc). Na gama Pappilon®, temos produtos de homem como ceras de cabelo, champôs, cremes de rosto. Para além do referido, a FC apresenta marcas como a Vitis®, Elgydium®, Arthrodon® para a higiene oral, que vai desde dentífricos a colutórios.

Ao longo do meu estágio na FC fui aprendendo imenso acerca destes produtos, não só com a ajuda dos colaboradores da farmácia, mas também com os conselheiros das marcas durante as formações. Não podendo descurar que o facto de ter tido como cadeira opcional, Dermofarmácia e Cosmética, foi uma mais valia para por em prática tudo que aprendi.

2.5.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial e Infantis

Quando falamos de produtos dietéticos para alimentação especial referimo-nos a uma população em que há um défice no seu metabolismo ou então pessoas que necessitam de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos(19). De acordo com o ponto 1, do artigo 2º, do decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de Junho(19) consideram-se produtos para alimentação especial “os géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo” e de acordo com a alínea b) do artigo 2º, do decreto-lei nº216/2008, de 11 de Novembro(20), os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos são “sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos”.

Na FC as marcas que trabalhávamos referentes a estes produtos eram a Fortimel® e Vitaflo® em que havia uma série de produtos, com diferentes fórmulas e sabores, e durante o meu estágio tive a oportunidade de dispensar um produto deste para um idoso que apresentava falta de apetite.

Falando um pouco dos produtos dietéticos infantis, é importante referir que é aconselhável o aleitamento materno até aos 6 meses de idade, ficando ao critério de cada mãe essa decisão. Contudo, é importante sublinhar que existem inúmeras vantagens com o aleitamento materno, tanto para a mãe como para o bebé, como por exemplo:

- Prevenção de infecções gastrintestinais, respiratórias e urinárias;
- Efeito protetor sobre as alergias (alergias as proteínas do leite de vaca);
- Prevenção da diabetes e de linfomas.

Já as vantagens para a mãe, o aleitamento materno permite:

- Involução uterina mais precoce;
- Menor probabilidade de ter cancro da mama entre outros(21).

A FC apresenta uma variedade enorme de leites para as diferentes faixas etárias e para diferentes condições de cada bebé apresentando leites anti-regurgitante, anticólicas, HA (hipoalergénicos), com pré-bióticos, sem lactose, entre outros. As marcas que a FC trabalha são: Nutriben®, Aptamil®, Nan® e Novalac®.

Para além dos leites também as papas eram uma constante na alimentação das crianças, sendo que a marca Nutriben® tanto preparada com leite como com água existiam na FC.

2.5.3. Suplementos nutricionais e Fitoterapia

De acordo com o ponto a), do artigo 3º do Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de junho(22), os suplementos alimentares são “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” e para a sua entrada no mercado é necessário a aprovação da DGAV (Direção Geral de Alimentação e Veterinária).

Na FC existia um leque enorme de suplementos nutricionais, principalmente da marca Advancis®, que vão desde os multivitamínicos até aos suplementos para tratamento do colesterol, das infeções urinarias, para tratamento de insuficiências venosas, entre outros. Para além desta marca, havia muitas outras e durante o meu estágio fui-me apercebendo que os que mais eram pedidos eram os suplementos para o combate do cansaço físico e intelectual, como Magnesium OK®, Magnoral® e também suplementos para problemas osteoarticulares (Cartisil®, Structomax®) e ainda os multivitamínicos como o Centrum® e dos laboratório MyPharma®.

Um medicamento à base de plantas (fitoterapêuticos) é “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas,

uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” (7). Durante o meu estágio, os fitoterapêuticos mais dispensados foram para tratamento de insónias, como o Valdispert®, para tratamento da obstipação, com produtos à base de sene (Purseennide®).

2.5.4 Medicamentos homeopáticos

Um medicamento homeopático é “medicamento obtido a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios”(7) e é produzido utilizando quantidades mínimas de substâncias ativas (obtidas através de diluições e dinamizações sucessivas).

Na FC os medicamentos mais solicitados era o HOMEOVOX® para a rouquidão, mas também o Stodal®, para tratamento da tosse, Oscillococcinum® para estados gripais.

2.5.5 Medicamentos de Uso Veterinário

De acordo com a alínea au), do ponto 1, do artigo 3º do Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de Julho(23), o medicamento veterinário é “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico -veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” e para a sua entrada no mercado é necessário a aprovação da DGAV.

Ao longo do meu estágio, os MUV (Medicamentos de Uso Veterinário) mais solicitados eram antiparasitários (Frontline®), contraceptivos orais para cadelas e gatas (Megecat® e Pilusoft®), mas também era muito solicitado medicamentos para tratamentos de infeções bacterianas (Terramicina dos laboratórios Pfizer®) e ainda soluções para tratamento de afeções cutâneas essencialmente para cães e gatos e soluções de lavagem auricular (Conofite®).

2.5.6. Dispositivos médicos

Um dispositivo médico é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios

farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) Controlo da conceção”(24).

Estes são classificados em quatro classes:

- Dispositivos médicos de classe I - baixo risco
- Dispositivos médicos de classe IIa - médio risco
- Dispositivos médicos classe IIb - médio risco
- Dispositivos médicos classe III - alto risco

Esta classificação tem por base a duração do contacto com o corpo humano, a invasibilidade do mesmo, a anatomia afetada pela utilização e os potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico(25).

Na FC, tinha como dispositivos médicos os recipientes de colheita de amostras biológicas, testes de gravidez, fraldas e pensos para incontinência, meias de compressão, moletas, compressas de gaze hidrófila esterilizadas, máscaras cirúrgicas, seringas, entre outros.

2.6. Serviços

Na FC, para além de todas atividades comuns que acarreta a profissão do farmacêutico, também dispõe de diversos serviços bastante procurados pelos utentes, nomeadamente a medição da pressão arterial, do colesterol, dos triglicéridos e da glicémia, bem como a medição dos parâmetros antropométricos e aconselhamento em nutrição, deteção de infeções urinárias e infeções bacterianas por *Streptococcus Aureus*, a administração de vacinas e injetáveis e por último furação de orelhas.

Todos estes serviços realizam-se maioritariamente no Gabinete de Atendimento Personalizado (GAP) que é um espaço iluminado, organizado, calmo e com temperatura adequada. Todos os aparelhos necessários a estas medições eram frequentemente calibrados.

Para um melhor registo de todas as medições do utente, a FC disponibilizava ao utente um cartão onde registava os valores medidos para uma melhor forma de controlo.

Na maioria dos casos é o utente que se dirige a farmácia para a realização destes parâmetros, contudo, em alguns casos, pode ser recomendado da nossa parte ao utente a medição do colesterol ou tensões quando algum utente apresente sinais ou sintomas de uma determinada patologia como é o exemplo da hipertensão e a dislipidémia.

2.6.1. Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

2.6.1.1. Antropometria e Índice de Massa Corporal

Na zona do atendimento da FC está disponível ao utente uma balança para a medição do peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC).

Durante o meu estágio, era comum a procura deste serviço e sempre que possível, e com a permissão do utente, comentava os valores e sugeria medidas para o utente cumprir quando esse valor passava o IMC normal. O IMC obtém-se pela determinação do peso e da altura, sendo que um valor normal é entre 18,5 e 24,9, valores entre 25 e 29,9 sugerem pré-obesidade e valores de IMC superiores a 30 já é considerado obesidade(26).

Hoje em dia, a obesidade é bastante comum e para combater-la é necessário melhorar o estilo de vida das pessoas através de uma alimentação mais saudável, mas também incentivando à prática do exercício físico, visto que com esta condição (obesidade) a pessoa fica mais vulnerável ao aparecimento de doença como a dislipidemia, a hipertensão e a diabetes.

2.6.1.2. Pressão arterial

Um dos serviços mais procurados pela comunidade, na FC, é a medição da pressão arterial. Havia a possibilidade de medir a PA num aparelho automático na zona do atendimento ou então através de um esfigmomanómetro existente no GAP, sempre com o apoio do farmacêutico ou técnico de farmácia.

A Hipertensão Arterial é sem sombra de dúvidas a doença cardiovascular mais mortal em Portugal, e para contornar tal aparato o farmacêutico, com toda a sua capacidade de conhecimento e informação, deve transmitir ao utente informações relevantes para travar tal desfecho. A adoção de um estilo de vida saudável é fundamental e para tal implementar uma dieta equilibrada e variada, a prática de exercício físico, o controlo do IMC, evitar o consumo de álcool e sal e a cessação tabágica são importante(27). Para adultos com 18 ou mais anos de idade que não estejam medicados com anti hipertensores e não apresentem nenhuma patologia ou gravidez, os valores para a pressão arterial normal são entre 120 e 129 mm Hg (pressão arterial sistólica) e entre os 80 e os 84 mm Hg (pressão arterial diastólica). Para considerar-se perante um quadro de hipertensão arterial os valores são superiores a 140 mm Hg (pressão arterial sistólica) e superior a 90 mm Hg (pressão arterial diastólica)(28).

Durante o meu estágio foram algumas as vezes que me foi solicitada a medição da pressão arterial. Para tal convidava o utente a sentar e que aguardasse 5 minutos, perguntava se tinha ingerido café na hora anterior, pedia para expor o braço e verificava se não tinha a roupa a apertar, ajustava a braçadeira e acionava o equipamento. Após obter os resultados, registava num cartão fornecido pela farmácia e comentava os valores. Também

tinha sempre o cuidado de perguntar se já tomava medicação para a pressão arterial e explicava a importância de cumprir o regime terapêutico.

2.6.1.3. Colesterol, Triglicéridos e Glicemia

A dislipidemia caracteriza-se pela elevação do colesterol e triglicéridos ou a diminuição dos níveis de HDL no sangue. Estes níveis de lípidos elevados podem levar a aterosclerose e conseqüentemente a doenças arteriais coronárias sintomáticas e doença arterial periférica, sendo essencial a medição do colesterol e dos triglicéridos(29).

Quando um utente se dirige à FC com o intuito de realizar estes serviços o procedimento que adotamos é o seguinte:

- O doente é encaminhado para o GAP, pergunta-se qual a medicação tomada habitualmente e o porquê da realização deste serviço;
- Pede-se ao doente para expor um dedo e desinfeta-se;
- Pica-se o dedo com uma lanceta obtendo-se uma amostra de sangue capilar;
- A amostra de sangue é colocada numa tira de medição para colesterol total ou triglicéridos (são tiras diferentes, mas o aparelho é o mesmo) e analisa-se na Accutrend® Plus;
- De seguida, os valores são analisados e registados num boletim.

Idealmente, os valores de referência para o colesterol são <190 mg/dl e para os triglicéridos <150 mg/dl(30).

Como na hipertensão, os farmacêuticos ou técnicos de farmácia devem elucidar os utentes para a prática de um estilo de vida saudável, com dieta variada, rica em verduras e frutas e pobre em gorduras, restringir o álcool, o sal, entre outros e devem sempre reforçar o quão importante é seguir o esquema terapêutico para uma melhor adesão à medicação, e o farmacêutico sempre que achar pertinente deve referenciar para consulta médica.

A medição da glicemia também é um parâmetro muito procurado pelos utentes. O procedimento é bastante semelhante ao do colesterol e triglicéridos. O utente expõe o dedo, o farmacêutico/técnico desinfeta o dedo, com uma lanceta obtém-se uma amostra de sangue capilar. Com uma tira encaixada no glicosímetro Accu-chek® e aproximando a gota de sangue conseguia-se obter o valor. Após o resultado, apontava os valores no boletim do utente e comentava os valores. Este parâmetro varia consoante o utente esteja em jejum ou não, sendo bastante importante questionar o utente se ingeriu ou não alimentos.

A diabetes tipo 1 advém da destruição das células β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas, tornando o doente insulino dependente. É um tipo de diabetes mais comum na infância e adolescência. Já a diabetes tipo 2 é a forma mais frequente de diabetes, em que existe

produção de insulina, mas em quantidades insuficientes ou então existe uma resistência tecidual à sua ação. Um outro tipo de diabetes é a diabetes Gestacional(31).

Uma pessoa que não tenha diabetes deve ter os valores entre 70-100 mg/dl em jejum e 70-140 mg/dl em pós-prandial (até 2h pós refeição). Um utente está em pré- diabetes quando, em jejum, apresenta valores entre 100-126 mg/dl e em pós-prandial apresenta valores entre 140-200 mg/dl. É considerado diabético quando apresenta valores >126 mg/dl (em jejum) e >200 mg/dl (pós-prandial). Quando os valores estão <70 mg/dl estamos perante hipoglicemia(32).

Como em outras doenças, o aconselhamento ao nível da alimentação e a prática de exercício físico é extremamente importante.

2.6.1.4. Detecção de infeções urinárias e infeções bacterianas por *Streptococcus A*

Na FC realizam-se testes para despiste de infeções urinárias através do contacto de uma tira com a urina do doente. As tiras utilizadas são as Combi-Screen®. De forma a interpretar o resultado, compara-se a tira com uma escala de cores. Os parâmetros analisados são: sangue, urobilinogénio, bilirrubina, proteína, nitrito, corpos cetónicos, ácido ascórbico, glicose, pH, densidade e leucócitos.

Para a deteção de *streptococcus A* é necessário zaragatoas, cassetes de teste, tubos e seringas, todos os reagentes necessários e um controle positivo e um controle negativo. Consegue-se um resultado em apenas 15 minutos.

2.6.1.5. Serviços diferenciados

A FC para além de todos os serviços descritos anteriormente também administra injetáveis e vacinas não pertencentes ao Plano Nacional de Vacinação, prestado por farmacêuticos com o certificado em Administração de Vacinas e Medicamentos. Outros serviços prestados são: aconselhamento em nutrição e furação de orelhas.

2.7. VALORMED

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos, criada em 1999, que tem como responsabilidade a gestão de resíduos de embalagens vazias e medicamentos que já não são usados pelo doente, assim como a sua posterior recolha e tratamento seguro(33).

A FC aderiu a esta sociedade e, portanto, contem um contentor da VALORMED onde são depositados medicamentos fora do prazo e sem uso. Neste contentor pode colocar-se embalagens e medicamentos, incluindo os folhetos e as caixas, contendo frascos, blisters, bisnagas, com restos ou então vazios. Não se pode colocar nestes contentores agulhas e seringas, termómetros de mercúrio, aparelhos eletrónicos e elétricos, produtos de penso,

produtos químicos, radiografias, entre outros. Quando o contentor ficar cheio, fecha-se e substitui-se por um vazio.

Com a ajuda do Sifarma 2000® faz-se a saída desse contentor, seleciona-se o distribuidor, no caso a OCP. É impresso um talão, onde o farmacêutico coloca a sua assinatura.

Estes contentores são, depois, transportados para um Centro de Triagem por um operador de gestão de resíduos, onde vai proceder-se a reciclagem e inceneração(34).

Na FC esta atividade tem muitos adeptos, visto que ao longo do meu estágio foram diversas as vezes que os utentes trouxeram medicamentos para a VALORMED.

2.8. Farmacovigilância

A Farmacovigilância é “a ciência e conjunto de atividades relacionados com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis (ou reações adversas) ou qualquer outro problema de segurança relacionado a medicamentos, visando melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública”(35).

A reação adversa pode ser notificada pelos profissionais de saúde ou então pelo o utente que sofreu a reação adversa (o cuidador ou um familiar também o podem fazer) diretamente no portal RAM (Reações Adversas Medicamentosas). Após a submissão da RAM, uma equipa de médicos e farmacêuticos irá avaliar a sua gravidade e toda a informação recolhida através da notificação é útil para “identificar potenciais reações adversas desconhecidas, quantificar e/ou melhor caracterizar reações adversas previamente identificadas e implementar medidas que permitam minimizar o risco da sua ocorrência”(35).

Quando um profissional de saúde vai notificar uma RAM deve descrever a reação, ter em conta a sua duração e gravidade; o(s) medicamento(s) suspeito(s), o lote, a posologia, duração do tratamento (início e fim), via de administração, a ligação dos sinais e sintomas com a toma dos medicamentos; medicamentos tomados concomitantemente; os dados do doente e os próprios dados do notificador.

Durante o meu período de estágio na FC não houve nenhuma proposta de notificação de uma reação adversa a um medicamento.

2.9. Farmácias Portuguesas

A FC pertence ao grupo das Farmácias Portuguesas. Este programa traz vantagens tanto para a farmácia como para os seus consumidores. Através do cartão Saúde que é oferecido aos utentes, vai-se acumulando pontos, nas compras de produtos de saúde e bem-estar, MNSRM e serviços farmacêuticos. Os pontos podem ser trocados por produtos que constem no catálogo dos pontos ou então podem ser transformados em vales de dinheiro.

Quando um utente não usufruía deste cartão, era sempre facultado um, se assim o desejasse, explicando sempre as suas vantagens.

Todos os meses existe uma nova revista saúda com os produtos disponíveis para rebates. Esta é uma revista grátis.

2.10. Gestão e Contabilidade

Para além das atividades direcionadas para um farmacêutico não nos podemos esquecer de uma bastante importante, a gestão. Esta área engloba, os recursos humanos, materiais e a parte financeira de toda a farmácia. A gestão da farmácia fica a cargo da diretora técnica, que juntamente com todos os colaboradores se organizam para uma boa harmonia da FC.

2.10.1. Gestão dos recursos humanos

Como já referi anteriormente, a FC conta com a colaboração de oito profissionais de saúde. Cada um deles, para além das funções inerentes da profissão propriamente dita, também têm outras funções, conforme as suas competências e habilitações profissionais. O diretor técnico de uma farmácia tem a responsabilidade de garantir um ambiente saudável e agradável na farmácia, permitindo que todos os profissionais que nela trabalham se sintam confiantes e motivados, espelhando-se isso na hora de cada atendimento.

Para os profissionais da farmácia estarem sempre atualizados e informados eram disponibilizadas formações, mas também impressão de legislação nova e circulares em que todos tinham que ler e rubricar.

Durante o meu estágio foi esta equipa que me acolheu e me permitiu crescer como futura Farmacêutica, através de todo o seu conhecimento e dedicação.

2.10.2. Receituário e faturação

2.10.2.1. Conferência diária da faturação

Durante o meu período de estágio, as receitas mais comuns de surgirem eram as receitas eletrónicas desmaterializadas, contudo apareciam, em pequeno número, receitas eletrónicas materializadas e manuais. Quando surgiam estas últimas, era necessário uma impressão no verso da receita que continha: a identificação da farmácia e do diretor técnico, o código DATAMATRIX, data da dispensa, código do operador, código do organismo, número do lote da receita e série, códigos de barra dos medicamentos dispensados, nome do medicamento, quantidade dispensada, preço de cada medicamento e respetivos encargos para o utente e para o organismo que participa. Diariamente,

estas receitas manuais são conferidas uma a duas vezes (após o atendimento e depois por outro colaborador), verificando-se na parte da frente da receita, o nome do doente e seu número de utente do SNS, a justificação legal, a identificação do médico prescriptor (através da vinheta), o prazo de validade e a assinatura do médico. Ao longo do dia, estas receitas são guardadas num local específico e vão ser conferidas pela segunda vez, em que se confirma, no verso da receita, se os medicamentos dispensados eram os prescritos, se a assinatura do doente estava presente, colocava-se o carimbo da farmácia, a data e a rubricava-se a receita aquando desta conferência. Caso seja encontrada alguma inconformidade, o(a) Diretor(a) Técnico(a) ou seu substituto realizam a correção das receitas, tendo de justificar todas as correções. A conferência das receitas eletrónicas materializadas era semelhante à anterior. Após a conferência as receitas são dispostas por organismos e lotes, sendo que cada lote é constituído por um máximo de 30 receitas(36).

2.10.2.2. Faturação mensal do Receituário

Ao longo do meu estágio, tive a oportunidade de observar a faturação mensal da farmácia por duas vezes. Toda esta documentação tem que ser enviada até ao dia 10 do mês seguinte, com a exceção deste dia ocorrer ao fim de semana ou num feriado.

Com recurso ao Sifarma 2000®, assim que um lote fica completo é impresso um verbete de identificação do lote (anexo 5), que contem o nome e código da Farmácia, o mês e ano da respetiva fatura, tipo e número sequencial do lote, quantidade de receitas e etiquetas, a importância total de cada receita e do lote correspondente ao PVP, a paga pelos utentes e a pagar pelo Estado. O verbete é carimbado e rubricado e de seguida anexado às receitas do lote em questão.

Depois é impressa a relação resumo de lotes (anexo 6), que descreve e apresenta todos os lotes. Quando os lotes são referentes ao SNS são emitidas duas guias de resumo de lotes, original e duplicado, que contêm um resumo das quantidades de lotes por organismos e a importância total correspondente ao PVP; a paga pelos utentes e a pagar pelo Estado. A original vai para Centro de Conferencia de Faturas (CCF) e a duplicado para a contabilidade. Ambas são carimbadas e rubricadas. Quando os lotes são referentes a outros planos, os resumos de lotes são impressos em quadruplicado. Três para a ANF e um para a contabilidade.

Por último, ocorre a emissão da fatura (anexo 7) que sai em quadruplicado. Estas são carimbadas e rubricadas. Relativamente ao SNS, não é necessário o envio da fatura, visto que vai eletronicamente para a CCF, ficando três arquivadas na farmácia e a quadruplicada enviada para a contabilidade. Quando me refiro a outros planos, três são enviadas para a ANF e a quadruplicada enviada para a contabilidade.

Relativamente às receitas eletrónicas desmaterializadas, quando com complementaridade é necessário conferir os documentos para faturação correspondentes à complementaridade através da presença da assinatura do utente, número de beneficiário, data, carimbo e rubrica do profissional responsável pela dispensa. Estes documentos são igualmente enviadas para a ANF

Resumindo, as receitas manuais com o plano do SNS são enviadas via CTT para a CCF acompanhadas de um verbete de identificação do lote e de um resumo de lote. No dia 5 do mês seguinte um estafeta dos CTT vem recolher esta documentação à farmácia (necessário imprimir uma guia CTT). Todos as outras receitas, com outros planos (que não o SNS) é acompanhado do verbete, três resumo de lotes e três faturas. Estas são enviadas para Associação Nacional das Farmácias (ANF), sendo necessário a farmácia fazer a entrega destes documentos aos correios. A ANF depois fica encarregue de enviar as respetivas receitas para os diferentes organismos(36).

2.10.2.3. Receituário Devolvido

Depois do envio do receituário ao CCF, este vai ser sujeito a uma avaliação por este centro. Se por ventura, houver desconformidades na receita, erros ou diferenças nos documentos conferidos, o CCF envia à farmácia, por via eletrónica, no dia 25 de cada mês a relação-resumo contendo o valor das não conformidades, a justificação das mesmas e as receitas e documentos associados correspondentes às não conformidades(37).

Se o erro for possível de corrigir, a receita retificada pode ser reenviada no mês seguinte, com a faturação desse mesmo mês. Caso não seja possível corrigir, o valor da participação não é reembolsado à farmácia.

2.10.3. Fecho da caixa

A FC conta com a ajuda de um caixeiro, de uma caixa manual e dos terminais de multibanco. Todos os dias, no final do dia, os colaboradores da FC procedem à contagem do valor do caixeiro, da caixa manual e o valor do multibanco. Através do Sifarma 2000®, imprimia-se o relatório com o valor total de vendas daquele dia, de seguida conferia-se se os valores estavam em concordância. Por fim, o relatório, juntamente com os talões de multibanco e o dinheiro eram guardados no cofre da FC.

2.11. Conclusão

Após estes meses de estágio em Farmácia Comunitária, posso afirmar que esta vertente prática foi a peça que faltava aos meus cinco anos de curso. O estágio, sem sombra de dúvidas, foi uma experiência muito positiva para a minha formação académica, bem como,

para me preparar para o mundo profissional, visto que me permitiu pôr em prática todos os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo destes anos.

Apercebi-me que o estágio me fez crescer e amadurecer, desafiando-me em diversos níveis. Durante esta prática é que entendemos que o Farmacêutico não tem apenas como função a dispensa de medicamentos. O Farmacêutico é o primeiro profissional a quem as pessoas recorrem e confiam para contornar um problema de saúde. Cabe-nos a nós, prestar cuidados de saúde e promover o uso racional e não abuso de medicamentos.

Concluindo quero agradecer a toda a equipa da FC: à técnica auxiliar Maribel, aos técnicos de farmácia Rui, Sara, Helena e Cláudia, às farmacêuticas Dra. Ana e Dra. Carla e à diretora técnica Dra. Elsa, por me receberem e integrarem tão bem. Cada um deles ensinou-me algo diferente e enriquecedor e mostraram-se sempre muito prestáveis para me ajudar em qualquer circunstância, permitindo que esta experiência fosse tão boa como foi. Quero fazer um agradecimento especial a Dra. Elsa por me ter recebido desde o primeiro momento e me ter integrado tão bem na equipa. Tive o privilégio de encontrar uma equipa onde impera a interajuda. Finalizando, este estágio foi muito proveitoso, dando-me valores a nível pessoal e profissional, permitindo-me como futura farmacêutica, desempenhar as mais diversas funções com competência e rigor.

2.12. Referencias bibliográficas

1. INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2012;2-4.
2. Ordem Dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). Conselho Nacional da Qualidade, 3ª edição. 2009;3ª Edição:53.
3. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina. Diário da República, 1ª série. 2007;(168):6083-91.
4. INFARMED I.P. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, Legislação Farmacêutica Compilada. 2014;2-4.
5. INFARMED IP. Projeto Via Verde do Medicamento. Circular Informativa N.º 019/CD/10020200. 2015;4-5.
6. Ordem dos Farmacêuticos. Boas práticas de farmácia comunitária: Norma específica sobre o uso responsável do medicamento. 2018;1-16.
7. Assembleia da República. Decreto-Lei n.º176 de 30 de Agosto de 2006. Diário da República. 2006;1-250.
8. INFARMED IP. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Ministério da Saúde. 2018;3:1-23.
9. SPMS. Receita sem Papel - SPMS [Internet]. Disponível em: <https://pem.spms.min-saude.pt/receita-sem-papel/>. Consultado a 01-04-2020
10. Ministério da Saúde. Portaria n.º594/2004, de 2 de junho. Diário da República, 1ª série-B. 2004;129:3441-5.
11. INFARMED IP. Deliberação n.º 1500/2004 de 7 de Dezembro de 2004 - Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados. Diário da República. 2004;
12. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 95/2004, 22 de Abril. Diário da República. 2004;1(1):2439-41.
13. INFARMED IP. Portaria n.º 769 / 2004 , de 1 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004;4-7.
14. Ministério da Saúde. Despacho n.º 18694/2010. Diário da República. 2010;2:61028-9.
15. Da M, Ciência EE. Despacho n.º 4270-C/2020. Diário da República. 2013;2(2):2013.
16. INFARMED IP. Circular Normativa N.º 005/CD/550.20.001.Orientações sobre acesso de proximidade a medicamentos dispensados em regime ambulatorio de farmácia hospitalar no atual contexto de pandemia por COVID-19. 2020; Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/>

/journal_content/56/15786/3624277. Consultado a 04-05-2020

17. Ministério da Saúde. Despacho n.º 17690/2007. Diário da Republica. 2007;10–2.
18. INFARMED IP. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro - Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal. Legislação Farmacêutica Compilada. 2008;
19. Ministério da Agricultura do desenvolvimento rural e das pescas. Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de Junho 2010. Diário da República, 1ª série — N.º 118. 2010;2198–201.
20. Ministério da Agricultura do desenvolvimento rural e das pescas. Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de Novembro - Regime jurídico dos alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos. Diário da Republica. 2008;1ª serie:7874–9.
21. Levy L, Bértolo H. Manual de Aleitamento Materno. Comité Português para a UNICEF. 2012;
22. Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de Junho de 2003. Diário da República. 1ª serie.
23. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de Junho. Diário da Republica. 2008;1ª serie-(Medicamentos Veterinários):5048–95.
24. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º145/2009 — 17 de Junho de 2009. Diário da República, 1ª série. 2009;115:3707–65.
25. INFARMED IP. Classificação de dispositivos médicos [Internet]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras>. Consultado a 12-05-2020
26. Direção Geral de Saúde. Princípios – chave de prevenção e controle da obesidade. Obesidade: uma doença crónica ainda desconhecida. 2007;16.
27. Direção Geral de Saúde. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Norma da Direção Geral de Saúde. 2011;026/2011:1–14.
28. Direção Geral de Saúde. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Norma da Direção Geral de Saúde. 2011;1–6.
29. Anne Carol Goldberg , MD WUS of M. Dislipidemia. Manuais MSD [Internet]. 2020;1–16. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-endócrinos-e-metabólicos/distúrbios-lipídicos/dislipidemia#v9009046_pt. Consultado a 13-05-2020
30. Direção Geral de Saúde. Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. Norma da Direção Geral de Saúde. 2011;1–17.
31. Direção Geral de Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma da Direção Geral da Saúde (002/2011). 2011;1–13.
32. A Diabetes. Associação Protetora dos Diabetes de Portugal (apdp) [Internet]. :1–18. Disponível em: <https://apdp.pt/diabetes/abc-da-diabetes/>. Consultado a 14-05-

2020

33. VALORMED. VALORMED, Sociedade Gestora de Resíduos e de Embalagens e Medicamentos, Lda [Internet]. 2012;2010-1. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>. Consultado a 14-05-2020
34. Gestao de resíduos, VALORMED. VALORMED, Sociedade Gestora de Resíduos e de Embalagens e Medicamentos, Lda [Internet]. :1-3. Disponível em: <http://valormed.pt/paginas/8/processo>. Consultado a 14-05-2020
35. INFARMED IP. Farmacovigilância. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia. Consultado a 14-05-2020
36. ACSS-Administração Central do Sistema de Saúde IP. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. 2015;
37. INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 193/2011, de 13 de Maio. 2011;(1).

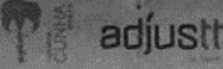
Anexo 1- Tabela com o controlo da temperatura do armazém da FC

Página 1/1
09-06-2020 10:49:55

Nome do aparelho: ARMAZÉM		09-06-2020 10:49:27			
Tempo de início: 16-05-2020 17:47:22		Mínimo	Máximo	Valor médio	Valores limite
Tempo de fim: 09-06-2020 05:47:22	Channel 1 [%Hr]	47,40	64,30	59,15	0,0/100,0
Canais de medição: 2	Channel 2 [°C]	21,50	25,60	23,70	-10,0/50,0
Valores de medição: 95					
C1: SN 38102119 / 806					

ID	Data/Hora	Channel 1 [%Hr]	Channel 2 [°C]
1	16-05-2020 17:47:22		50,40
2	16-05-2020 23:47:22		60,10
3	17-05-2020 05:47:22		60,90
4	17-05-2020 11:47:22		61,10
5	17-05-2020 17:47:22		60,90
6	17-05-2020 23:47:22		60,80
7	18-05-2020 05:47:22		60,70
8	18-05-2020 11:47:22		60,80
9	18-05-2020 17:47:22		60,00
10	18-05-2020 23:47:22		60,20
11	19-05-2020 05:47:22		59,50
12	19-05-2020 11:47:22		59,60
13	19-05-2020 17:47:22		60,60
14	19-05-2020 23:47:22		61,50
15	20-05-2020 05:47:22		60,60
16	20-05-2020 11:47:22		61,00
17	20-05-2020 17:47:22		60,60
18	20-05-2020 23:47:22		60,80
19	21-05-2020 05:47:22		59,10
20	21-05-2020 11:47:22		60,10
21	21-05-2020 17:47:22		59,70
22	21-05-2020 23:47:22		60,20
23	22-05-2020 05:47:22		60,40
24	22-05-2020 11:47:22		60,40
25	22-05-2020 17:47:22		60,80
26	22-05-2020 23:47:22		61,50
27	23-05-2020 05:47:22		61,00
28	23-05-2020 11:47:22		60,60
29	23-05-2020 17:47:22		59,50
30	23-05-2020 23:47:22		60,30
31	24-05-2020 05:47:22		60,20

Anexo 2- Script de atendimento



Script de Atendimento

1º Estabelecer contato visual

2º Cumprimentar o cliente

3º Identificar o cliente:

Tem cá ficha?

SIM Abrir a ficha e se necessário completar	NÃO Criar fichar: Nome completo; Género; Idade; NIF; Código Postal; Telemóvel; E- mail
---	--

Tem cartão saúde?

SIM (Entregar catálogo)	NÃO Fazer cartão e entregar catálogo
-----------------------------------	--

4º Perceber as necessidades do cliente

5º Verificar Vendas Suspensas ou Créditos por Regularizar

<p style="text-align: center;">COM RECEITA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perguntar se costuma tomar e como faz; • Se 1ª vez explicar posologia e possíveis advertências; • Em caso de troca de laboratório/marca habitual explicar/sugerir ao balcão primeiro, antes de buscar o produto ao armazém; • Cruzamento com MNSRM e/ou PSBE se mais valia para cliente; 	<p style="text-align: center;">SEM RECEITA</p> <ul style="list-style-type: none"> • MNSRM + PSBE; • Perguntar sempre sintomas e perceber quais os produtos mais adequados; • <i>Cross Selling</i> (alinhamento estratégico); • Sugerir campanhas;
---	--

6º Picar Produtos (verificar e validar dispensa)

7º Registrar Pagamento

8º Emitir Fatura

9º Despedir-se do cliente

ATENÇÃO

- Utilizar em TODAS AS VENDAS Cartão Saúde (rebate pontos/rebate vales/ rebate vales indústria);
- Início de mês: colocar catálogo no saco;
- Caso cliente tenha estado muito tempo à espera agradecer: *"Muito obrigado/a por ter esperado"*;
- Campanhas atuais falar durante atendimento MAS campanhas futuras falar no fim;
- Durante atendimento pedir feedback de compras anteriores (*ex: o produto que levou para o seu filho, resultou?*) e fazer a observações ao cliente (*ex: está tudo bem? Passa-se alguma coisa?*);
- Como não fazer: olhar para a receita e não para o cliente;
- Importância da identificação do cliente: permite ver histórico/vendas/perfil; regularizar créditos e/ou vendas suspensas; segmentação dos clientes.

Script de Atendimento

1. IDENTIFICAR

Estabelecer contato visual

Cumprimentar

Identificar cliente:

a) Ficha de cliente

Sim: completar se necessário

Não: criar a ficha (Nome completo; Género; Idade; NIF;
Código Postal; Telemóvel; E- mail)

b) Cartão Saúde

Sim: (entregar catálogo)

Não: fazer e entregar catálogo

Perceber a necessidade do cliente

2. DISPENSAR

Verificar Vendas Suspensas ou Créditos por Regularizar

Receita E/OU Sem receita → MNSRM e PSBE

Cross Selling E/OU Sugerir Campanhas

(antes de ir buscar os produtos)

Picar os produtos

3. TERMINAR

Registrar pagamento

Emitir fatura

Despedir-se do cliente

Anexo 3- Folheto informativo sobre as Doenças do Ciclo da Ureia

Como se tratam as DCU?

Nestas situações o tratamento deve ser instituído o mais rapidamente possível!


O tratamento baseia-se na instituição de medidas que evitem a produção de amónia e simultaneamente que promovam sua eliminação.

Para evitar a produção da amónia é fundamental fazer uma dieta controlada, isto é, as crianças com DCU devem limitar a ingestão de proteínas e ser orientadas para escolherem os alimentos e a sua quantidade. Estas quantidades são ajustadas segundo as necessidades de crescimento da criança.

Para promover a excreção da amónia é feito tratamento médico com medicamentos, nomeadamente o benzoato de sódio, fenilbutirato, suplementos de Citrulina (na CPS e OCT) ou Arginina (em todas as DCU excepto na ARG'ase), dependendo dos casos.

Evolução das DCU

Desde que pela vida fora cumpram correctamente a dieta e as indicações médicas e nutricionais, estas crianças podem ter uma vida normal.



Contudo, os pais devem estar alerta e saber como actuar em caso de crise. Assim, em situações de doença, vómitos persistentes e imunizações (vacinação) devem fazer refeições com intervalos mais curtos (evitar o jejum) e com alimentos habitualmente bem tolerados pela criança.

Se persistência das alterações devem recorrer ao Serviço de Urgência e informar o médico da doença do filho, para que possa actuar da melhor forma.

Vigilância das DCU


As crianças com este tipo de doença têm de ser acompanhadas num Centro de Referência para o tratamento Doenças Metabólicas. Periodicamente são avaliadas com análises específicas para ajustar a sua dieta às necessidades de crescimento.

Mais informação:
www.elmaep.org
www.apofen.org.pt
www.nucdf.org

Unidade de Doenças Metabólicas, Hospital de São João
 Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200 – 319 Porto
 Telefone: 225 512 100

Doenças do Ciclo da Ureia

Informação para Pais e Cuidadores

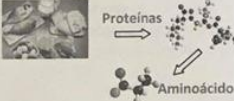


SÃO JOÃO
HOSPITAL


Consulta de Doenças Metabólicas

O que são as Doenças do Ciclo da Ureia?

As Doenças do Ciclo da Ureia (DCU) são um conjunto de doenças hereditárias do metabolismo que interferem com o processo de degradação das proteínas e dos aminoácidos.



São causadas pela deficiência hereditária em uma das seis enzimas normalmente envolvidas no ciclo da ureia.

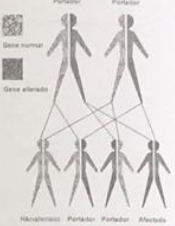


Elas são, por ordem:

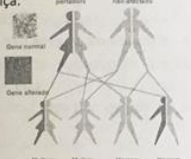
- MAGS - Sintase do N-acetilglutamato;
- CPS - Sintetase do carbamoilfosfato;
- OTC - Transcarbamilase da ornitina;
- AS - Citrulinemia;
- AL - Acidúria Argininosuccínica;
- ARG'ase - Hiperargininemia.

Como se transmitem as DCU?

As DCU são doenças hereditárias, transmitidas pelos pais (portadores da doença), na maioria dos de forma recessiva.



Uma excepção é a deficiência de OTC, cuja transmissão é ligada ao X, sendo a mãe heterozigota para a doença.



Quais os efeitos das DCU?


- As DCU resultam na acumulação exagerada de amónia no sangue (hiperamoniémia), cujos níveis elevados são tóxicos, principalmente a nível cerebral, e originam problemas ao nível do desenvolvimento, atraso mental, alterações neurológicas, coma ou mesmo a morte.
- Com a alteração do funcionamento normal do Ciclo da Ureia não ocorre a síntese da arginina, que é

um aminoácido essencial para a formação das proteínas.

Como se manifestam as DCU?

Tipicamente o bebé nasce sem problemas, já que até ao momento do parto é a sua mãe que metaboliza as proteínas e elimina a amónia.

Quando o bebé começa a alimentar-se, a amónia vai-se acumulando até atingir níveis tóxicos. Logo, após um período em que está bem, o bebé começa a manifestar recusa alimentar, irritabilidade, vómitos, prostração e até coma. Simultaneamente, não se forma arginina em quantidade suficiente para que o bebé cresça normalmente.



Como é feito o diagnóstico das DCU?

Algumas DCU podem ser detectadas através do Rastreio Neonatal ("Teste do Pezinho").

Outras são detectadas através de testes especiais no sangue e/ou urina (a considerar no bebé com clínica sugestiva e hiperamoniémia).

Posteriormente é possível efectuar um teste genético, que demonstra a presença de mutações no gene responsável pela enzima afectada, assim como estudar outros elementos da família.

**Anexo 4-Lista de situações passíveis de automedicação.
Extraído do Despacho nº17690/2007, de 23 de Julho.**

Nervoso/psique.....	<p><i>t)</i> Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.</p> <p><i>a)</i> Cefaleias ligeiras a moderadas.</p> <p><i>b)</i> Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar.</p> <p><i>c)</i> Enxaqueca com diagnóstico médico prévio.</p> <p><i>d)</i> Ansiedade ligeira temporária.</p> <p><i>e)</i> Dificuldade temporária em adormecer.</p>
Muscular/ósseo.....	<p><i>a)</i> Dores musculares ligeiras a moderadas.</p> <p><i>b)</i> Contusões.</p> <p><i>c)</i> Dores pós-traumáticas.</p> <p><i>d)</i> Dores reumáticas ligeiras a moderadas (osteoartrose/osteoartrite).</p> <p><i>e)</i> Dores articulares ligeiras a moderadas.</p> <p><i>f)</i> Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites.</p> <p><i>g)</i> Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.</p>
Geral	<p><i>a)</i> Febre (menos de três dias).</p> <p><i>b)</i> Estados de astenia de causa identificada.</p> <p><i>c)</i> Prevenção de avitaminoses.</p>
Ocular	<p><i>a)</i> Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias.</p> <p><i>b)</i> Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</p> <p><i>c)</i> Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</p>
Ginecológico.....	<p><i>a)</i> Dismenorreia primária.</p> <p><i>b)</i> Contraceção de emergência.</p> <p><i>c)</i> Métodos contraceptivos de barreira e químicos.</p> <p><i>d)</i> Higiene vaginal.</p> <p><i>e)</i> Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal.</p> <p><i>f)</i> Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exarcebação pré-menstrual.</p> <p><i>g)</i> Terapêutica tópica nas alterações tróficas do tracto génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido.</p>
Vascular	<p><i>a)</i> Síndrome varicosa—terapêutica tópica adjuvante.</p> <p><i>b)</i> Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).</p>

Anexo 5- Verbete de Identificação do Lote

VERBETE DE IDENTIFICAÇÃO DO LOTE

Farmácia: FARMACIA CUNHA
 Código da Farmácia: 26565

MÊS: Abril
 ANO: 2020

Carimbo da Farmácia

Entidade: Administracao Regional de Saude do Norte, I.P.

Plano Participação: 01 S.N.S.

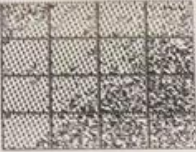
Tipo	Nº Lote	Nº Receitas	Nº Etiquetas	PVP	Utente	Comp.	Rem.	Esp.
10	1	30	58					
		Nº Ordem	Nº Etiquetas	PVP	Utente	Comp.	Rem.	Esp.
		1	1					

Anexo 6- Relação Resumo de Lotes

RELAÇÃO RESUMO DE LOTES							
Farmácia: FARMACIA CUNHA Código da Farmácia: 26565					MES: Abril ANO: 2020		
Entidade: Administracao Regional de Saude do Norte, I.P.							
Plano Participação: 01 S.N.S.							
TIPO LOTE	Nº DO LOTE	Nº RECEITAS	Nº ETIQUETAS	PVP	IMPORTÂNCIA TOTAL DO LOTE		REMUNERAÇÃO ESPECIFICA
					UTENTE	COMPARTICIPAÇÃO	
10	1	30	58				
10	2	9	14				
Resumo IVA							
		IVA 6%					
TOTAL		39	72				

Anexo 7- Fatura de Lote

Original
2ª Via



FACTURA: Série: [redacted] / Número: [redacted]

Faturação das dispensas de medicamentos no mês 04/2020 Data de Emissão: 04-05-2020 09:32:44

FARMACIA CUNHA
FARMACIA ELSA CUNHA UNIPESSOAL LDA
Rua Padre Sebastião de Matos nº 98
Barcelos
4750-046 Barcelos

Código da Farmácia: 26565
Nº Reg. Comercial: 235598
Capital Social: 50.000,00 Euros
Nº de contribuinte : 507698436

ENTIDADE: Administracao Regional de Saude do Norte, I.P. **CONTRIB:** 503135593

MORADA: Rua de Santa Catarina, 1288
4000-447 PORTO

Tipo de Lote	Quantidade			T	Total Utente	Total Participado	Remun. Especif.
	Lotes	Receitas	Linhas				
10 Normal	2	39	-				
15 Pensionistas	1	7	-				
18 Normal e Convenções	1	2	-				
96 Receitas sem papel sem sucesso	1	12	43				
97 Receitas sem papel com sucesso	1	2615	6576				
99 Receitas materializadas com	1	8	-				
TOTAIS	7	2683	6619				

	Resumo IVA	Total	Valor Incidência	Valor de Iva
Total Participado	IVA 6%			
Total Participado	IVA 23%			
Total Factura				

são: [redacted]

Total 3º Protocolo : 0,00€ **Carimbo da Farmácia**

_ / _ / _ Conferente

NOTIFICAÇÃO DE CESSÃO DE CRÉDITOS

Os créditos da Farmácia sobre o Serviço Nacional de Saúde relativos a participações a que a presente factura se refere, incluindo juros, foram cedidos à Finanfarma - Sociedade Financeira de Crédito S.A., pelo seu valor nominal, nos termos permitidos pelo artigo 577 nº 1 do Código Civil.

Em decorrência, o pagamento das participações deverá ser feito directamente à Finanfarma - Sociedade Financeira de Crédito S.A., pessoa colectiva nº 507 496 345 com sede na Rua Marechal Saldanha, nº. 1, 1249-069 Lisboa, a única entidade com legitimidade para dar quitação aos respectivos créditos.

pug2-Processado por programa certificado nº 432/AT

Pág. 1 / 1