



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências Saúde

**Avaliação da atividade anti-*Candida* do chá verde
dos Açores**
**Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Cláudia Daniela Pereira Costa

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de Estudos Integrados)

Orientador: Professora Doutora Branca Maria Cardoso Monteiro da Silva
Co-orientador: Professora Doutora Ana Palmeira de Oliveira

Covilhã, junho de 2013

“Nós somos o que fazemos repetidamente, a excelência não é um feito, e sim, um hábito”

Aristóteles

Agradecimentos

Apesar deste relatório de estágio, pela sua finalidade académica, ser um trabalho individual, há contributos de natureza diversa que se tornaram indispensáveis à realização do mesmo. Por essa razão agradeço:

À Professora Doutora Banca Silva, pela orientação, pela competência científica, pela disponibilidade, pelos conselhos e por todo o incentivo ao longo desta etapa.

À Professora Doutora Ana Palmeira de Oliveira, minha co-orientadora, pela oportunidade que me deu de integrar numa equipa de investigação, pela disponibilidade, pelo conhecimento transmitido e pelas sugestões relevantes feitas durante toda a orientação.

A toda a equipa do Centro de Investigação em Ciências da Saúde - UBI, em especial ao Carlos Gaspar e a toda a equipa do laboratório de microbiologia, que tanto me apoiaram e ensinaram durante o trabalho investigacional.

Ao Professor Doutor Marco Alves, ao Professor Doutor Pedro Oliveira e à Dr.^a Catarina Ferreira pela cooperação e contributo dado ao trabalho investigacional.

À *Plantações de Chá Gorreana, Lda* (ilha de S. Miguel, Açores) pelo fornecimento das amostras de chá, fundamentais para a elaboração deste trabalho.

À Dr.^a Susana Carvalho, supervisora do estágio em Farmácia Hospitalar, bem como a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Tondela-Viseu pelos conhecimentos transmitidos, pelo tempo dispensado ao longo do meu período de estágio.

À Dr.^a Madalena Nery e à Dr.^a Helena Moura pela supervisão durante o meu estágio em Farmácia Comunitária, ao Doutor António Moura e a toda a equipa da Farmácia Nery pelo acolhimento e pela paciência demonstrada.

A todos os meus colegas de curso, em especial à Marta, à Pati e à Raquel pelo apoio incondicional e pelos momentos passados ao longo destes cinco anos de curso.

A ti Nuno, por seres um pilar na minha vida, pela paciência e pelo apoio nos momentos mais difíceis.

E por último agradecer à minha família, em especial aos meus pais, irmã, cunhado e sobrinho por todos os valores transmitidos, pelo apoio e pelo suporte que sempre foram na minha vida.

Resumo

A minha experiência profissionalizante obtida no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas englobou três vertentes: Investigação Laboratorial, Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária.

Os principais objetivos da investigação laboratorial foram determinar o perfil fitoquímico do extrato aquoso do chá verde dos Açores, investigar a sua atividade antimicrobiana contra estirpes de *Candida spp.* e elucidar o seu mecanismo de ação.

O perfil fitoquímico foi determinado utilizando a espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de prótons. A atividade anti-*Candida* foi estudada em trinta e seis espécies de *Candida* sendo uma delas uma estirpe de coleção (*C. albicans* ATCC10231) e as restantes estirpes clínicas isoladas de casos agudos e recorrentes de candidíase vulvovaginal. A microscopia de fluorescência confocal foi utilizada para avaliar a interação entre o extrato aquoso do chá verde dos Açores e as estirpes de *Candida*.

Os derivados das catequinas constituem os principais compostos encontrados no extrato de chá verde dos Açores (108 g/kg) sendo o (-)-epigalocatequina-3-galato (EGCG), um potente agente antimicrobiano, o composto principal. O extrato exibiu uma atividade fungistática contra todas as estirpes de *Candida* testadas. As imagens da microscopia confocal mostraram que a *C. krusei* na presença de chá verde dos Açores tornou-se metabolicamente inativa.

Neste estudo preliminar, o chá verde dos Açores, rico em derivados de catequinas, mostrou ser uma fonte natural, de baixo custo, com potencial para aplicação em infeções provocadas por *Candida*, especialmente aquelas causadas por *C. glabrata*, *C. guilliermondii* and *C. sphaerica*.

O estágio em Farmácia Hospitalar foi realizado nos serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Tondela-Viseu durante sete semanas (de 4 de Fevereiro a 22 de Março de 2013). Este relatório de estágio pretende descrever as competências técnico-científicas inerentes a este serviço de saúde, a estrutura e metodologia na sua atividade diária, bem como relatar as tarefas que foram acompanhadas e efetuadas.

O estágio em Farmácia Comunitária foi realizado na Farmácia (Viseu) que decorreu num período de doze semanas, num total de 520 horas (de 25 de março a 12 de junho de 2013). O relatório de estágio relativamente a esta componente pretende abordar o funcionamento deste serviço de saúde, desde a receção de encomendas, gestão e administração, dispensa de medicamentos, aconselhamento e prestação de cuidados de saúde até à descrição do papel do farmacêutico enquanto agente de saúde pública e como especialista do medicamento.

Palavras-chave

Atividade anti-*Candida*; Chá verde dos Açores; *Camellia sinensis*; Candidíase Vulvovaginal; Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária.

Abstract

My professional experience acquired with the Master's degree integrated in Pharmaceutical Sciences comprised three components: Laboratorial research, Hospital Pharmacy and Communitarian Pharmacy.

The main purposes of this laboratorial research were to determine the metabolomic profile of the aqueous extract of green tea from Azores (Portugal), to investigate its antimicrobial activity against *Candida* spp. and to elucidate about its mechanism of action. The metabolomic profile was determined by using Proton Nuclear Magnetic Resonance (^1H NMR) Spectroscopy. The anti-*Candida* activity was studied upon thirty six *Candida* strains: one collection strain (*C. albicans* ATCC10231) and thirty five clinical strains isolated from acute and recurrent cases of vulvovaginal candidosis. Confocal fluorescence microscopy was used to evaluate the interaction between Azorean green tea aqueous extract and *Candida* strains.

Catechin derivatives constitute the main compounds found in Azorean green tea extract (108 g/kg) and its major compound was (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a potent antimicrobial agent. The extract exhibited a fungistatic activity against all tested *Candida* strains. Confocal microscopy images showed that *C. krusei* became metabolically inactive in the presence of Azorean green tea extract.

In this preliminary study, green tea from Azores, rich in catechin derivatives, stands up as an inexpensive natural product with potential phytomedicinal application in *Candida* mucocutaneous infections, especially those caused by *C. glabrata*, *C. guilliermondii* and *C. sphaerica*.

The Hospital Pharmacy traineeship was conducted in Viseu Hospital Pharmaceutical Services for seven weeks (between February 4th and March 22th of 2013). This traineeship report is intended to describe the technical and scientific skills inherent to this health service, the structure and methodology in their daily activity and reporting tasks that were followed and performed.

The Communitarian Pharmacy traineeship was conducted at Nery Pharmacy (Viseu) for twelve weeks, a total of 520 hours (March 25th to June 12th of 2013). The traineeship report on this component aims to address the operation of the health service, from receipt of orders, management and administration, dispensing medications, counseling and provision of health care and to describe the role of the pharmacist as a public health official and as a drug specialist.

Keywords

Anti-*Candida* activity; Azorean green tea; *Camellia sinensis*; Vulvovaginal Candidosis; Hospital Pharmacy; Communitarian Pharmacy.

Índice

Capítulo I - Investigação - Avaliação da atividade anti- <i>Candida</i> do chá verde dos Açores	1
1. Considerações gerais	1
2. Revisão bibliográfica	1
2.1. Candidíase Vulvovaginal	1
2.1.1. Epidemiologia e patofisiologia	2
2.1.2. Grupos e fatores de risco	4
2.1.3. Tratamento	5
2.2. Chá (<i>Camellia sinensis</i> (L.))	6
2.2.1. Origem, produção e consumo	6
2.2.2. Composição química	8
2.2.3. Efeitos terapêuticos	9
2.3. Chá verde e a Candidíase Vulvovaginal	10
2.3.1. Mecanismo de ação	10
2.4. Chá verde dos Açores	11
3. Objetivos	11
4. Materiais e Métodos	12
4.1. Preparação do extrato aquoso de chá verde dos Açores	12
4.2. Determinação do perfil fitoquímico recorrendo à RMN- ¹ H	13
4.3. Espécies de <i>Candida</i> spp.	13
4.4. Estudo de suscetibilidade antifúngica	13
4.5. Microscopia Confocal	15
5. Resultados	16
5.1. Perfil fitoquímico determinado por RMN- ¹ H	16
5.2. Atividade antifúngica	17
5.3. Microscopia confocal	19
6. Discussão	19
7. Conclusão e perspectivas futuras	22
8. Publicações resultantes do trabalho	23
9. Referências bibliográficas	24

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	31
1. Introdução	31
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	32
2.1. Aprovisionamento	32
2.2. Seleção e Avaliação de Fornecedores.....	34
2.3. Receção e Armazenamento dos Produtos Adquiridos	34
3. Distribuição	34
3.1. Distribuição a Doentes em Ambulatório	35
3.1.1. Casos Especiais de Cedência de Medicação	38
3.1.2. Circuito Especial dos Hemoderivados	39
3.2. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.....	39
3.3. Distribuição Tradicional (Clássica)	42
3.3.1. Reposição por <i>Stocks</i> Nivelados	43
3.3.2. Psicotrópicos e Estupefacientes	43
3.3.3. Distribuição Personalizada	44
4. Farmacotecnia	45
4.1. Preparação de Medicamento Manipulados Citotóxicos.....	45
4.2. Preparação de Medicamentos Manipulados Não-estéreis e Estéreis (não Citotóxicos)	49
4.2.1. Manipulados Estéreis (não Citotóxicos).....	51
4.2.2. Manipulados Não- estéreis	51
4.3. Preparação de Nutrição Parentérica	52
5. Ensaio Clínicos	52
6. Farmacovigilância	53
7. Comissões Técnicas.....	53
8. Informação e Documentação	54
9. Conclusão	54
10. Referências bibliográficas.....	55
Capítulo III- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	57
1. Introdução	57
2. Organização da Farmácia	57

2.1.	Enquadramento legislativo da Farmácia Comunitária em Portugal.....	57
2.2.	Recursos humanos e suas funções	59
2.3.	Localização da Farmácia e horário de funcionamento.....	60
2.4.	Espaço físico da farmácia	60
2.4.1.	Espaço exterior	61
2.4.2.	Espaço interior	61
2.4.2.1.	Área de atendimento ao público e de exposição	62
2.4.2.2.	Gabinetes de atendimento personalizado	63
2.4.2.3.	Área de receção de encomendas e armazenamento	63
2.4.2.4.	Posto do <i>FarmaDrive</i>	64
2.4.2.5.	Laboratório de manipulados	64
2.4.2.6.	Biblioteca - Informação e documentação científica	65
2.5.	Equipamento informático	66
3.	Medicamentos e outros produtos de saúde	67
3.1.	Definição de conceitos	67
4.	Aprovisionamento e armazenamento	70
4.1.	Aprovisionamento	70
4.1.1.	Aquisição dos produtos farmacêuticos.....	70
4.1.1.1.	Aquisição a laboratórios.....	71
4.1.1.2.	Aquisição a armazenistas	71
4.1.2.	Receção e conferência de encomendas	72
4.2.	Marcação de preços	73
4.3.	Armazenamento	74
4.4.	Controlo de prazos de validade	74
4.5.	Devoluções.....	74
5.	Dispensa de medicamentos	75
5.1.	Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	75
5.2.	Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial.....	78
5.3.	Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica e automedicação	79
5.4.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	80
5.4.1.	Produtos cosméticos e de higiene corporal	80

5.4.2.	Produtos dietéticos para alimentação especial	81
5.4.3.	Produtos dietéticos infantis	81
5.4.4.	Fitoterapia e suplementos alimentares.....	82
5.4.5.	Medicamentos de uso veterinário	83
5.4.6.	Dispositivos médicos	83
6.	Outros cuidados de saúde prestados na farmácia.....	83
6.1.	Determinação de parâmetros bioquímicos fisiológicos	84
6.1.1.	Glicémia capilar	84
6.1.2.	Colesterol total e triglicéridos	85
6.2.	Medição da tensão arterial	86
6.3.	Administração de injetáveis	87
7.	Preparação de medicamentos	88
7.1.	Preparações extemporâneas.....	89
8.	Interação farmacêutica - utente - medicamento	89
8.1.	VAIORMED	89
8.2.	Troca de seringas	90
8.3.	Farmacovigilância	90
9.	Contabilidade e gestão	91
9.1.	Processamento de receituário e faturação	91
9.2.	Documentos contabilísticos e princípios fiscais	92
10.	Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ).....	93
11.	Conclusão	94
12.	Referências bibliográficas.....	95
Anexos	97

Lista de Figuras

Capítulo I

Figura 1. Estrutura química das principais catequinas do chá verde.....	8
Figura 2. Embalagem do chá verde dos Açores-Gorreana.	12
Figura 3. Extrato liofilizado de chá verde dos Açores.	12
Figura 4. Determinação da CMI em microplacas de 96 poços.....	14
Figura 5. Determinação da CML.	15
Figura 6. Espectro de RMN- H^1 do extrato de chá verde dos Açores.....	17
Figura 7. Imagens da microscopia confocal da <i>C. krusei</i> (MP16) sob efeito do extrato aquoso de chá verde dos Açores numa concentração letal (CML = 10mg/mL).	20

Capítulo II

Figura 1. Atividades desenvolvidas pelo Farmacêutico Hospitalar.....	31
--	----

Capítulo III

Figura 1. Aspeto exterior das instalações da Farmácia Nery.....	61
Figura 2. Área de atendimento ao público (esquerda) e área de exposição (direita).....	63
Figura 3. Sala técnica de laboratório.....	65

Lista de Tabelas

Capítulo I

Tabela 1. Perfil fitoquímico do extrato de chá verde dos Açores.....	16
Tabela 2. Atividade anti- <i>Candida</i> do extrato de chá verde dos Açores.	18

Capítulo III

Tabela 1. Documentos/registos obrigatórios para envio ao INFARMED relativamente a estupefacientes e psicotrópicos.....	79
Tabela 2. Valores de referência da glicémia capilar.	85
Tabela 3. Valores de referência do colesterol total e triglicéridos.....	86
Tabela 4. Valores de referência da tensão arterial.....	87
Tabela 5. Resumo de documentos a enviar a cada entidade para fecho de faturação e receituário.	92

Lista de Acrónimos

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistentes Operacionais
ARS	Administração Regional de Saúde
AT	Assistentes Técnicos
AUE	Autorização de Utilização Especial
BI	Bilhete de Identidade
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
BPM	Batimentos por Minutos
CA	Comissão de Antibióticos
CA	Concelho de Administração
CC	Cartão do Cidadão
CCI	Comissão de Controlo de Infeção
CDTC	Centro de Documentação Técnica e Científica
CE	Comissão de Ética
CEDIME	Centro de Documentação e Informação de Medicamentos da ANF
CFL	Câmara de Fluxo Laminar
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CFU	Colony Forming Unit
CHTV	Centro Hospitalar Tondela-Viseu, EPE
CICS	Centro de Investigação em Ciências das Saúde
CIM	Centro de Informação e Documentação Nacional da Ordem dos Farmacêuticos
CIVS	Cylindrical Intravacuolar Structures
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMI	Concentração Mínima Inibitória
CML	Concentração Mínima Letal
CNV	Neovascularização coroideia patológica
CVV	Candidíase Vulvovaginal
CVVR	Candidíase Vulvovaginal Recorrente
DCI	Designação Comum Internacional
DL	Decreto-Lei
EC	(-)-epicatequina
ECG	(-)-epicatequina-3-galhato
EGC	(-)-epigallocatequina
EGCG	(-)-epigallocatequina-3-galhato
F	Farmacêuticos
FDS	Fast Dispensing System
FEFO	First Expired, First Out
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
IM	Intramuscular
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDCA	Plan-Do-Check-Act
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
q.b.p	quanto baste para
RMN-H	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
SBR	Sabourad
SC	Subcutaneo
SF	Serviços Farmacêuticos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SGQ	Sistema de Gestão da Qualidade
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TDT	Técnicos de Diagnóstico de Terapêutica
UCPC	Unidade Centralizada de Preparações de Citotóxicos
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo I - Investigação - Avaliação da atividade anti-*Candida* do chá verde dos Açores

1. Considerações gerais

Nas últimas décadas a incidência de infeções fúngicas provocadas pelas espécies de *Candida* e por outros fungos oportunistas tem aumentado dramaticamente [1-5]. O tratamento disponível para este tipo de infeções é muito limitado, além disso a maioria dos antifúngicos disponíveis clinicamente têm vários inconvenientes em termos de toxicidade, eficácia e custo [5-8]. A toxicidade deve-se à semelhança estrutural entre as células humanas e as fúngicas, pois ambas são eucariotas e apresentam processos metabólicos evoluídos. Nestes casos, a seletividade dos agentes antifúngicos torna-se reduzida [9]. Além disso, estes fármacos têm sido utilizados de uma forma indiscriminada, levando a um aumento da frequência de estirpes resistentes, o que por sua vez leva a uma perda da eficácia destes agentes antifúngicos [5, 6]. A procura de novas estratégias eficazes para o tratamento destas infeções torna-se, hoje mais do que nunca, uma necessidade considerando o aumento do número de indivíduos imunodeprimidos que apresentam maior propensão para este tipo de infeções [6, 8].

Uma das abordagens possíveis pode ser a utilização de plantas medicinais e/ou edíveis, pois têm sido consideradas uma fonte de agentes antimicrobianos [6-8, 10, 11]. Estas não são apenas úteis para quem a medicina tradicional é a única fonte de cuidados de saúde, mas também constituem uma boa fonte de novos fármacos devido à sua diversidade em fitoquímicos [6]. Portanto, os compostos naturais com propriedades bioativas tornam-se uma alternativa economicamente interessante para combater as resistências emergentes aos antifúngicos clássicos [8, 11].

2. Revisão bibliográfica

2.1. Candidíase Vulvovaginal

A Candidíase Vulvovaginal (CVV) é uma infeção da vulva e da vagina que é causada pelas espécies de *Candida*. Estas, em condições apropriadas, aceleram o processo de multiplicação e expressam fatores de virulência, culminando numa invasão da mucosa e levando a uma CVV sintomática [12-16]. A infeção é clinicamente caracterizada pela presença de prurido, ardor, dispareunia, leucorreia e disúria, sendo o primeiro o sintoma mais associado a esta patologia, no entanto, o mesmo não é patognomónico da CVV [17-21]. Devido a este facto é importante que o diagnóstico seja feito com base nos sintomas, no exame microscópico e na cultura de exsudados vaginais [17, 21].

A *Candida* é um fungo dimorfo da flora microbiana humana que se pode apresentar tanto na forma de levedura (unicelular) como filamentosa (multicelular). A forma unicelular, também denominada de blastóporo ou blasconídea, constitui a forma resistente do fungo e é responsável pela colonização assintomática. Já a forma filamentosa tem a capacidade de invadir os tecidos e provocar a sintomatologia desta infecção [16, 22]. Para além do trato geniturinário, a *Candida* pode também estar presente na pele, no aparelho gastrointestinal e no aparelho respiratório [8].

2.1.1. Epidemiologia e patofisiologia

Têm sido descritas mais de 200 espécies de *Candida*, mas apenas 10% estão associadas a infeções em humanos. Essas infeções podem ser apresentadas de diversas formas, desde inofensivas aftas bucais e vaginais até infeções sistémicas em doentes imunodeprimidos [2, 12, 23, 24].

Pensa-se que, a seguir às infeções bacterianas, a CVV seja a segunda maior causa responsável por vulvovaginites e estima-se que afete entre 70 a 75% das mulheres, pelo menos uma vez na vida, e que dessas 40 a 50% podem vir a sofrer episódios de recorrência [17-19]. Das 200 espécies de *Candida* conhecidas a *Candida albicans*, com uma frequência de 80-90%, é a estirpe com maior frequência na ginecologia [16, 17, 19]. Outras espécies, denominadas *C. não-albicans*, como a *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* são responsáveis por 10-20% dos casos [17]. Embora esta percentagem seja reduzida comparativamente à da *C. albicans* tem-se notado um crescente aumento na frequência de isolamento de *C. não-albicans* [19]. Esta situação é de grande preocupação pois estas espécies, geralmente, tendem a ser mais resistentes aos antifúngicos clássicos e têm sido associadas a episódios de recorrência [16].

De um modo geral o processo de patogénese da *Candida* processa-se em três passos:

1. Adesão - é um dos passos mais importantes no estabelecimento da infeção. As adesinas que se encontram à superfície da *Candida* têm a capacidade de aderir às mucosas e às células do hospedeiro bem como modular a sua resposta imunitária [8, 22, 25, 26]. Pensa-se que a adesão da *C. albicans* é superior à das outras espécies, o que pode explicar a maior frequência desta espécie neste tipo de infeções [16, 17, 19]. Existem situações que podem promover e facilitar a adesão, como por exemplo: ambientes ricos em estrogénio, gestação e o consumo de anticoncetivos orais de alta dosagem [16];
2. Germinação - depois da adesão, a levedura produz tubos germinativos e forma as hifas ou pseudo-hifas, esta conversão da levedura para a forma filamentosa é necessária para que a *Candida* seja capaz de penetrar e invadir o epitélio vaginal [24, 27]. As hifas neste passo apresentam uma característica muito importante, o

tigmotropismo (sentido de tato), que é a capacidade direcionada de invadir os tecidos à procura de nutrientes [22, 24, 28];

3. Invasão do epitélio - a invasão vai levar à libertação de substâncias tais como as prostaglandinas e bradicininas com capacidade de promover o processo inflamatório a nível local [16].

Para ajudar na adesão, na invasão e na destruição do tecido do hospedeiro as espécies de *Candida* libertam enzimas hidrolíticas como as proteases e as fosfolipases que ajudam na destruição das membranas celulares e assim contribuem para a resistência contra a defesa do organismo [8, 24-26, 28]. Outro fator que também influencia na patogenia deste fungo é a capacidade que as espécies de *Candida* têm para alternar entre diferentes formas fenotípicas, ou seja, a capacidade para alterar a estrutura da superfície da célula em resposta às condições ambientais. Este facto faz com que seja ainda mais difícil o reconhecimento para o sistema imunitário [12, 25, 26, 28]. Um estudo refere ainda que a hidrofobicidade da superfície das células se mostra relevante no passo inicial de colonização (adesão) e na formação de biofilmes [8, 29].

A *Candida* pode viver na forma de células isoladas (planctónicas) ou em comunidades tridimensionais de leveduras, hifas e pseudo-hifas incorporadas numa matriz de substâncias poliméricas extracelulares [30]. Esta comunidade tridimensional é denominada de biofilme e é uma estratégia de sobrevivência da *Candida*, uma vez que promove a proteção contra os ataques do meio ambiente e do sistema imunitário [8, 12, 30, 31]. Além disso, estudos demonstram que os biofilmes aumentam significativamente a resistência aos agentes antifúngicos comuns [8, 12, 26, 30, 31].

Esta diversidade de fatores de virulência facilita a adaptação ao meio ambiente do hospedeiro nas diferentes fases de infeção, atuando de forma sinérgica para promover a resistência e a sobrevivência do fungo [12, 32].

Quando uma mulher apresenta pelo menos quatro episódios de CVV num período de um ano está perante uma Candidíase Vulvovaginal Recorrente (CVVR) [17]. Esta atinge normalmente mulheres em idade reprodutiva e pensa-se que afete entre 5-8% da população feminina. Nos Estados Unidos é a segunda maior causa de vaginite crónica e os seus sintomas têm demonstrado um impacto negativo na vida das mulheres que sofrem esta patologia quer no trabalho quer nas suas vidas sociais [33].

Têm sido estudadas hipóteses para explicar os episódios de recorrência de CVV. Contudo, este processo é complexo e pouco entendido [34]. O reservatório intestinal tem sido uma teoria muito refutada, pois existem estudos que referem que as espécies de *Candida* encontradas em exsudados retais são semelhantes às encontradas em exsudados vaginais, mas outros estudos têm demonstrado pouca relação entre culturais vaginais e retais de doentes com CVVR [17, 34]. O contacto sexual também pode ser uma causa para o aparecimento de CVVR, uma vez que uma colonização assintomática com *Candida spp.* é quatro vezes maior em homens parceiros de mulheres infetadas do que os que não apresentem parceiras infetadas.

No entanto, esta teoria ainda é muito controversa [17, 34]. Outra hipótese mais bem aceita é a de que algumas estirpes persistem na vagina após tratamento e que, como são em pequeno número, não são detectadas nas culturas vaginais e voltam a infetar semanas ou meses mais tarde. Esta teoria é suportada pelo facto de que em mais de dois terços das recorrências as estirpes isoladas antes e depois do tratamento com antifúngicos eram idênticas [17].

A ausência de uma completa erradicação por um tratamento adequado e a existência de estirpes resistentes que causam falha na terapêutica podem estar implicadas no aumento da virulência micótica e por conseguinte episódios de recorrência [16].

Quanto à defesa do nosso organismo, uma das defesas mais importantes é sem dúvida a presença de *Lactobacilos* na flora vaginal, este constitui a barreira defensiva mais importante frente à Candidíase. Os *Lactobacilos* atuam de três formas [16, 17]:

1. Em primeiro lugar apresentam um mecanismo de competição pelo substrato/alimento com os fungos;
2. Em segundo, são capazes de bloquear os recetores epiteliais para os fungos e desta forma inibem a adesão da *Candida* ao epitélio vaginal;
3. Em último lugar os *Lactobacilos* são capazes de produzir uma substância capaz de inibir a germinação das micelas (bacteriocinas).

O papel dos *Lactobacilos* pode ainda ser explicado quando o tratamento com antibióticos desencadeia uma CVV, devido à depleção da flora vaginal [16].

2.1.2. Grupos e fatores de risco

Como previamente mencionado, condições que alterem os níveis de glicose, especialmente situações de hiperglicemia, podem potenciar o desencadeamento da CVV. Exemplo dessas condições são a gravidez, a terapia de reposição hormonal, o uso de contraceptivos orais e a diabetes não controlada [13]. Os sintomas de vaginites são mais frequentes em mulheres grávidas do que aquelas que não estão, este estado predispõe tanto a candidíase primária como a recorrente [16, 17]. O estado de hiperestrogenismo que está associado à gravidez, ao uso de contraceptivos orais de alta dosagem e a terapias de reposição hormonal, vai aumentar os níveis de glicogénio na vagina. Este por sua vez é uma fonte de carbono para a *Candida* se multiplicar e iniciar o seu processo de patogénese [13, 16, 17]. A diabetes *mellitus* esta também associada a uma incidência significativa em vaginites e quando descontrolada predispõe para situações de CVVR [17]. Esta situação é provocada pelas alterações metabólicas que levam mais uma vez ao aumento dos níveis de glicogénio que vão favorecer o crescimento das estirpes de *Candida* e a sua adesão ao epitélio vaginal [19].

Outros fatores, como ter hábitos de higiene inadequados, usar roupa íntima justa e/ou sintética e utilizar antibióticos de largo espetro, também têm contribuído para o aparecimento de CVV [13, 14]. Os hábitos de higiene inadequados promovem a contaminação fecal da zona vaginal e o uso de vestuário justo e/ou sintético proporciona o aumento da

humidade das zonas genitais e por conseguinte um aumento das infeções vaginais [14]. A taxa de colonização da vagina aumenta cerca de 10 a 30% quando a mulher está a tomar antibióticos [17]. Um estudo refere ainda que a duração do uso de antibióticos está diretamente relacionada com o aumento da prevalência de infeções por *Candida spp.* [19]. Este facto é devido à eliminação da flora bacteriana, em particular de *Lactobacillus spp.* que como em cima já foi referido, podem prevenir a colonização e germinação da *Candida spp.* [16, 17]. Doentes imunodeprimidos (doentes com cateteres intravenosos, com nutrição parentérica, transplantados, a fazer quimioterapias citotóxicas e a utilizar antibióticos de largo espectro e doentes infetados com o HIV) pelo facto de apresentarem o sistema imunitário mais debilitado também constituem um grupo de risco para a CVV [8, 19].

2.1.3. Tratamento

Normalmente as infeções provocadas por fungos são tratadas com antifúngicos, a escolha destes depende da extensão da infeção e do estado imunitário do doente.

As mulheres assintomáticas não devem receber tratamento farmacológico, apenas algumas modificações no estilo de vida devem ser reforçadas de forma a eliminar os fatores que predispõem para a CVV, nomeadamente a restrição na dieta de açúcar refinado, a utilização de roupa interior apropriada, dar preferência aos anticoncetivos de mais baixa dosagem e não utilizar antibióticos de forma indiscriminada [17, 34].

O arsenal terapêutico para o tratamento de infeções fúngicas é limitado pelo grupo dos azóis e dos polienos, que devem a sua atividade antifúngica ao facto de inibirem a síntese e interagirem de forma direta com o ergosterol, respetivamente. O ergosterol é um dos componente principais da membrana celular dos fungos e é responsável pela estabilidade e integridade da célula [35].

A CVV responde bem aos agentes antifúngicos tópicos. Em Portugal os que estão disponíveis para o tratamento desta patologia são os imidazoles (clotrimazol, econazol, isoconazol, fentilconazol, sertaconazol, tioconazol) e a nistatina (polieno) que pode ser utilizada isoladamente ou em associação com outros anti-infecciosos [36]. Todos os agentes tópicos são bem tolerados, no entanto uma sensação de ardor tem sido relatada com o uso destes azóis. De notar que a maior parte destes agentes são medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) [36].

Para infeções mais resistentes estão disponíveis por via oral ou parentérica (IV) os triazóis (fluconazol e itraconazol) e como 2º linha o cetoconazol (imidazol). A anfotericina B, um polieno, é o antifúngico de mais largo espectro de atividade. O voriconazol (triazol) e a caspofungina (equinocandina) são dois novos antifúngicos recentemente aprovados. Quer a anfotericina B quer estes últimos fármacos desempenham um papel relevante no tratamento das infeções fúngicas sistémicas graves em meio hospitalar [37].

O problema com o uso de agentes antifúngicos, para além da toxicidade e do custo, é o desenvolvimento de resistência das estirpes de *Candida* ao tratamento [35]. Este aumento é muito devido à prescrição inadequada de agentes antifúngicos e ao facto de a maioria ser de venda livre, o que propicia o abuso no seu consumo. Esta resistência das estirpes de *Candida*, principalmente em relação ao grupo dos azóis, é um processo multifatorial que pode ser resultado da associação de vários mecanismos de ação [1, 38, 39]. Também tem sido demonstrado que a exposição prolongada a agentes antifúngicos pode levar a uma superexpressão dos genes responsáveis pelos mecanismos de resistência e levar a uma resistência cruzada a outros azóis [39].

A resistência aos azóis pode ser mediada por modificações no alvo terapêutico, presença de bombas de efluxo e alteração na composição da membrana fúngica. Os azóis têm como alvo o citocromo P450 lanosterol 14 α -desmetilase, que é uma enzima responsável pela conversão do lanosterol em ergosterol. A expressão exagerada e a alteração desta enzima por mutação têm sido implicadas em episódios de resistência aos antifúngicos azóis, fazendo com que a enzima apresente uma menor afinidade para o fármaco e que seja necessário uma maior quantidade de fármaco para exercer atividade. O efluxo ativo é um importante mecanismo de resistência que vai reduzir a concentração intracelular dos azóis dentro da levedura. Uma diminuição do teor de fármaco dentro da célula também pode ser resultado da mudança na permeabilidade da membrana por modificação da composição de esteróis e fosfolípidos, levando a uma fraca penetração dos azóis através da membrana fúngica [1, 38-40].

2.2. Chá (*Camellia sinensis* (L.))

2.2.1. Origem, produção e consumo

O chá, a infusão preparada a partir das folhas secas da planta *Camellia sinensis*, é uma das bebidas mais antigas e mais amplamente consumida em todo o mundo [41, 42]. De acordo com uma lenda Chinesa, a descoberta do chá foi feita por Sheng Nung. Este imperador estava à sombra da árvore do chá, e enquanto o seu servo estava a ferver água (pois ele mandava ferver toda a água que bebia com medo dos “micróbios”), uma brisa fez com que algumas folhas caíssem na taça, mudando a água de cor. O Sheng Nung surpreendido com tal acontecimento decidiu provar o preparado e ficou encantado com o agradável sabor e propriedades revitalizantes. Este imperador Chinês proclamou que a bebida tinha sido “enviada do céu” e foi assim que se descobriu o chá [43-45]. Hoje em dia, o chá é cultivado em mais de trinta países em todo o mundo, mas a China continua a ser o principal produtor, seguido da Índia, Kenia, Sri Lanka, Indonésia, Turquia e Vietnam [43, 45-47]. Este arbusto perene da família Theaceae apresenta duas grandes variedades classificadas botanicamente de acordo com o tamanho da folha: *C. sinensis* var. *sinensis*, a variedades de folhas pequenas que cresce extensivamente na China e Japão, e a *C. sinensis* var. *assamica*, a variedade das folhas grandes, que predomina na Índia [43, 48].

O chá é cultivado preferencialmente em regiões que apresentam alto teor de humidade, temperaturas amenas e solos ácidos. No entanto, também pode ser cultivado em áreas ao nível do mar ou em altitudes de 2000 m acima do nível do mar [43, 49].

Os portugueses foram os responsáveis pela introdução do chá na Europa, em 1560, através das trocas que mantinham com Macau. Desta forma, o chá foi levado para outros países da Europa, contudo, desde a última década do século XIX o único local onde se produz chá na Europa é na ilha de S. Miguel (arquipélago dos Açores, Portugal) [41, 42, 48, 50, 51].

Hoje em dia as formas comercialmente mais comuns são a não-fermentada (chá verde), semi-fermentada (chá *oolong*) e fermentada (chá preto) [52]. Cerca de 20% do total de chá produzido é utilizado na forma de chá verde, a qual é principalmente consumida na China e no Japão. Cerca de 78% é consumido na forma de chá preto, sendo o tipo de chá mais consumido pelos europeus [43, 46, 51, 53, 54]. No entanto o consumo do chá verde pelos europeus tem vindo a aumentar, muito devido à associação do seu consumo com benefício para a saúde [54].

Estes tipos de chá apresentam diferentes composições (perfis fenólicos) e diferentes propriedades organolépticas (cor e sabor), uma vez que são submetidos a diferentes processos de fabrico. Após a colheita, as folhas se não forem secas rapidamente começam a murchar e o processo de oxidação ocorre através de enzimas específicas. Este processo de oxidação de catequinas, geralmente seguido de polimerização, é comumente chamado de “fermentação” e pode ser interrompido numa fase preliminar, por aquecimento, o qual vai inibir a polifenol oxidase, enzima responsável pelo fenómeno [43].

Na produção do chá verde, as folhas são submetidas a ar seco quente ou vapor para inativar a enzima polifenol oxidase, prevenindo assim a oxidação e polimerização das catequinas. De seguida as folhas são enroladas, secas e seleccionadas. O resultado final é um produto seco e estável com a composição muito semelhante à das folhas frescas de *Camellia sinensis* [43, 46, 47, 54].

Na produção de chá *oolong* e preto, as folhas frescas vão secando lentamente até que o seu teor de humidade seja reduzido para cerca de metade do peso original das folhas. As folhas “murchas” são enroladas e esmagadas para promover a oxidação e polimerização das catequinas, uma vez que a enzima polifenol oxidase se encontra dentre dos vacúolos das células [43, 46, 47]. Durante esse processo, as catequinas são convertidas em teaflavinas (dímeros) e tearubiginas (polímeros), mudando a cor e o sabor do chá [46]. A principal diferença entre estes dois tipos de chá, é o grau de oxidação e polimerização dos polifenóis, sendo maior no chá preto [43, 46, 47].

2.2.2. Composição química

A composição química das folhas de chá depende de vários fatores, incluindo o clima, a origem geográfica, estação do ano, as práticas culturais, a época de colheita e da idade da planta [43, 46, 55, 56].

O chá verde apresenta a composição química semelhante à das folhas, uma vez que nenhum processo “fermentativo” ocorre. É uma bebida de composição complexa, pois contém mais de 2000 compostos, entre eles encontram-se os compostos fenólicos (ex. catequinas e os seus derivados), metilxantinas (ex. cafeína, teofilina e teobromina), hidratos de carbono (açúcares, fibras), proteínas, aminoácidos livres (L-teanina), vitaminas, compostos voláteis, lípidos e elementos inorgânicos (ex. flúor, manganês e alumínio) [43, 47-49, 53, 57].

Os compostos fenólicos parecem ser o grupo mais importante, constituindo cerca de 30% do peso seco do extrato aquoso [43, 46, 47, 53]. Este grupo além de ser o mais abundante nas folhas de chá parece ser o grupo responsável pelas propriedades bioativas associadas ao chá verde [43, 47, 49]. Dentro desta classe, o grupo mais representativo é o dos 3-flavanóis, também conhecidos como catequinas. São compostos monoméricos que possuem uma estrutura carbonada C6-C3-C6 e são compostos por dois anéis aromáticos (A e B) [43, 46, 47, 49] (Fig.1). As principais catequinas encontradas no chá verde são: (-)-epicatequina (EC), (-)-epicatequina-3-galato (ECG), (-)-epigallocatequina (EGC), e (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG). Este último composto é a catequina mais abundante no chá verde e as suas capacidades de promoção para a saúde têm sido extensivamente estudadas por vários autores [43, 49, 51, 53, 56].

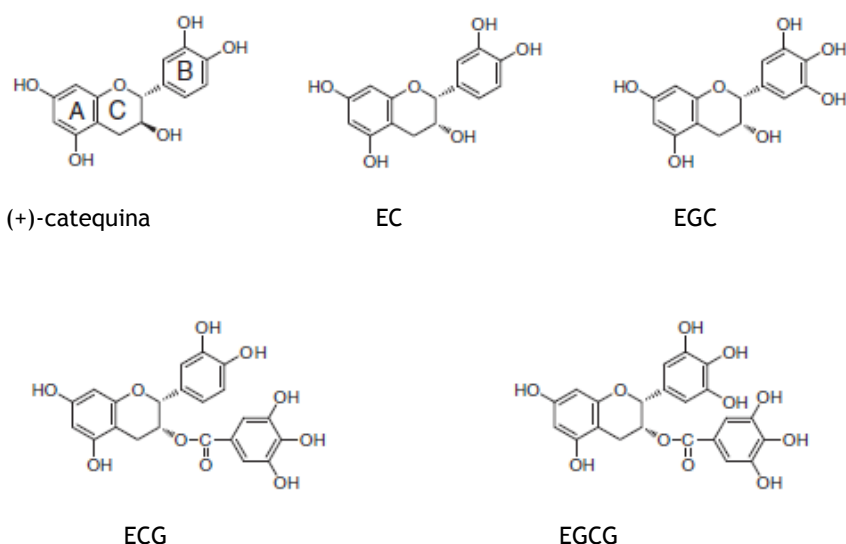


Figura 1. Estrutura química das principais catequinas do chá verde. (-)-Epicatequina, (-)-epigallocatequina, (-)-epicatequina-3-galato e epigallocatequina-3-galato (EGCG), sendo a última a catequina mais abundante. Adaptado de [58].

Além dos compostos polifenólicos, o chá apresenta outros constituintes de igual interesse para a saúde humana, tais como a cafeína, a teofilina, a teobromina e a L-teanina [43]. Os efeitos estimulantes do chá verde sobre o sistema nervosa central, cardiovascular e renal têm sido atribuídos à presença de metilxantinas- cafeína, teofilina e teobromina [59, 60]. A cafeína é a metilxantina predominante, compreendendo cerca de 3-6% do peso seco do extrato aquoso [43, 61]. As folhas de *Camellia sinensis* contêm cerca de 17% em compostos de azoto, sob a forma de aminoácidos livres [62]. A L-teanina é o aminoácido principal e é responsável pela sensação de relaxamento após a ingestão de chá [48, 63, 64]. Este aminoácido é ainda considerado como marcador químico do chá, uma vez que é exclusivo desta espécie botânica [63, 64].

2.2.3. Efeitos terapêuticos

O chá desde sempre despertou curiosidade, já nas culturas antigas ele era utilizado empiricamente para prevenir e tratar várias doenças, tais como doenças cardiovasculares, inflamações, diabetes, asma, diarreia, bem como pelo seu poder estimulante e pelo seu preço relativamente baixo [41-43, 49]. Contudo, só nos últimos anos é que a medicina convencional começou a explorar os benefícios do chá verde para a saúde e seria arrojado estar a explicitar todas as suas propriedades benéficas, pois elas são muito vastas, passam pela sua atividade antioxidante [49, 54, 65-69], anticancerígena [58, 64, 67, 68], antimutagénica [65], antidiabética [58], antimicrobiana [55, 58, 69], bem como propriedades hipocolesterolémicas [68], anti-hipertensivas [68], de proteção da saúde oral [54] e proteção contra doenças cardiovasculares [66, 68].

A atividade antioxidante é a sua propriedade mais estudada e aparentemente a mais relevante e está correlacionada com o seu elevado teor em compostos fenólicos, que por sua vez vão proteger as células do organismo dos efeitos nocivos dos radicais livres [68, 69]. Quando a quantidade de radicais livres deixa de estar em equilíbrio com a quantidade de antioxidantes presentes no organismo, as células são afetadas, o que vai contribuir para o aparecimento de determinadas doenças crónicas, tais como cancro, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas [49, 68]. O chá verde pode também diminuir o risco cardiovascular através da redução do colesterol, inibição da peroxidação lipídica e prevenção da agregação plaquetária [49, 70, 71].

A procura de alimentos funcionais para a prevenção de doenças crónicas é um dos principais desafios de hoje em dia. O cancro representa um grande problema para a saúde pública e a dieta alimentar é um dos principais fatores de risco, que pode ser alterado [72]. Por esse facto muitas pesquisas foram desenvolvidas com o fim de descobrir compostos naturais benéficos na prevenção e tratamento de alguns tipos de cancro. De facto, alguns estudos mostram a atividade do chá verde e dos seus polifenóis na proteção e/ou como terapêutica contra muitos tipos de cancro, nomeadamente o da pele, pulmões, trato digestivo (cavidade oral, esófago, estomago, intestino), bexiga, fígado, pâncreas, próstata, entre outros [47, 49,

64, 73]. Esses estudos sugerem ainda que a atividade quimiopreventiva e quimioterápica do chá verde advêm da sua atividade antioxidante [49, 73]. No entanto, outros estudos mostram a influência do chá verde na capacidade de inibição da proliferação, na angiogênese, bem como na indução da paragem do ciclo celular e apoptose [47, 74, 75].

Outros benefícios têm sido associados ao consumo desta bebida. No entanto, o mesmo não deve ultrapassar certos limites, pois alguns efeitos colaterais podem ser observados, nomeadamente hepatotoxicidade, absorção do ferro diminuída, *stress* oxidativo ou precipitação de enzimas digestivas [76].

2.3. Chá verde e a Candidíase Vulvovaginal

As folhas de *Camellia sinensis* são constituídas por vários metabolitos secundários, principalmente polifenóis (catequinas) e metilxantinas (cafeína, teofilina e teobromina) que podem estar envolvidos no sistema de defesa contra o ambiente e contra insetos, bactérias, fungos e vírus. Além das propriedades acima referidas, o chá verde apresenta atividade antimicrobiana, nomeadamente contra estirpes de *Candida* [69, 77, 78]. O consumo de chá verde a longo prazo pode resultar na absorção e retenção de quantidades suficientes de compostos fenólicos para exercer efeitos antimicrobianos benéficos no ser humano [55].

Turchetti *et al.* referem que a *Camellia sinensis* possui um espectro antimicótico alargado e o mais importante é que apresenta atividade contra espécies não-*albicans* (*C. glabrata*) resistentes aos antifúngicos clássicos (cetoconazol e fluconazol) [77]. Outro estudo mostra que a atividade antimicótica contra a *C. albicans* foi maior no chá não-fermentado do que no semi-fermentado ou fermentado [69]. A combinação do principal composto do chá verde-EGCG- com agentes antifúngicos (anfotericina B e fluconazol) também se mostrou eficaz na inibição do crescimento da *C. albicans* resistente ao fluconazol, o que indica o efeito sinérgico entre as catequinas e os antifúngicos clássicos [78-80]. Outros estudos demonstraram que o EGCG consegue retardar a formação e manutenção do biofilme de *Candida* [81].

Estes estudos têm demonstrado eficácia *in vitro* do extrato de chá verde e do seu principal constituinte (EGCG) simples ou em combinação com agentes antifúngicos, sobre as estirpes de *Candida*, principalmente sobre a *C. albicans*. Han *et al.* estudaram o efeito anti-*Candida* do EGCG simples ou em combinação com a anfotericina B *in vivo*. Os resultados demonstram, tal como os estudos *in vitro*, que o composto principal do chá verde possui atividade contra as estirpes de *Candida* e apresenta um efeito sinérgico quando em combinação com anfotericina B [82].

2.3.1. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação para o chá verde apresentar esta atividade antifúngica ainda não está completamente entendido, pois é difícil atribuir a atividade a um só composto, visto que estamos perante uma mistura complexa. No entanto alguns estudos relatam que o EGCG se

mostrou eficaz na inibição da di-hidrofolato-redutase, uma enzima chave na produção de purinas e pirimidinas. Por inibir a síntese de folatos nas células de *Candida*, o EGCG pode inibir a produção de ergosterol. Segundo os autores, o EGCG ao inibir indiretamente a via de síntese de ergosterol através da interferência do ciclo dos folatos pode ser a razão pelo sinergismo entre o EGCG e os antimicóticos clássicos [80].

2.4. Chá verde dos Açores

Poucos autores se têm dedicado ao estudo do chá produzido em Portugal (ilha de São Miguel). Segundo Batista *et al.* o chá açoriano apresenta um alto teor de EGCG e de L-teanina e baixo de cafeína quando comparado com os chás de outras origens geográficas [41, 42, 48]. Essa composição química parece refletir a sua origem geográfica, o clima, o tipo de solo (vulcânico) e as técnicas agrícolas.

Segundo o proprietário da empresa Gorreana, Hermano Mota, o clima dos Açores ajuda a planta do chá porque lhe dá a água que ela necessita. “Temos chuvas bem distribuídas ao longo do ano. O chá precisa de pelo menos, 30 milímetros de água por mês. Felizmente não temos geadas, que queimam as folhas e o sol não é demasiado intenso, há sempre umas nuvens. Além disso, o solo argiloso e ácido dá origem a um chá muito perfumado e de travo agradável. O Chá Gorreana é ainda apreciado por ser um produto ecológico, livre de pesticidas, herbicidas e fungicidas. Nos países onde há a estação das chuvas, há mosquitos e a mosca do chá, que picam ou mordem o gomo terminal e a folha não se desenvolve. Daí que têm de fazer aplicações de inseticidas. Por outro lado, nos países da estação seca, há o aranhaço vermelho, que também tem de ser combatido com inseticidas. E às vezes ainda precisam de usar fungicidas. Nós não temos nem a estação seca nem a da chuva” [50].

3. Objetivos

O presente trabalho laboratorial tem como objetivo principal avaliar a atividade do extrato aquoso de chá verde dos Açores contra 36 estirpes de *Candida* responsáveis pela CVV. Assim, pretende-se:

- Determinar o perfil fitoquímico do extrato aquoso do chá verde dos Açores através de Ressonância Magnética Nuclear de Protão (RMN H^1);
- Investigar a sua atividade antimicrobiana contra estirpes obtidas de casos clínicos agudos e recorrentes de CVV;
- Elucidar a interação entre o extrato de chá verde dos Açores e as estirpes de *Candida* através de microscopia confocal.

4. Materiais e Métodos

4.1. Preparação do extrato aquoso de chá verde dos Açores

As amostras de chá verde dos Açores (Fig.2) foram cedidas pela Plantações de Chá Gorreana, Lda (S. Miguel, Açores). As folhas de chá foram colhidas nas plantações da ilha de S. Miguel a 29 de Setembro de 2011 e processadas de imediato (lote 12 N 272 11G/L). As folhas de chá verde foram sujeitas a infusão (1g/100mL) durante 5 minutos, de acordo com as instruções do rótulo (Fig.2). De seguida o extrato aquoso foi filtrado através de uma membrana de acetado de celulose (0.2 μm) (VWR, Pensilvânia, EUA) utilizando uma seringa estéril. Após arrefecimento, o extrato foi congelado (-20°C) e de seguida liofilizado recorrendo a um ScanVac CoolSafe Freeze Dryer™ (Labogene, Dinamarca).



Figura 2. Embalagem do chá verde dos Açores-Gorreana.

A liofilização é um processo no qual a água é eliminada por sublimação (passagem direta do estado sólido para o gasoso) através de um controlo da pressão de vapor de água (0 Pa) e temperatura (-110°C) [83]. Esta técnica apresenta mais vantagens que as técnicas convencionais (secagem por estufa, túneis de ar quente e fornos) pois é um processo de desidratação com o mínimo de *stress* térmico e o produto final apresenta uma estrutura e composição intata (Fig.3). A liofilização consiste em três processos independentes: congelamento, secagem primária (sublimação) e secagem secundária [83, 84]. Esta técnica é largamente usada na indústria farmacêutica para prolongar o tempo de armazenamento de fármacos, especialmente os de origem proteica [84].



Figura 3. Extrato liofilizado de chá verde dos Açores.

O rendimento da extração foi de 26 ± 0.5 % e o extrato final liofilizado foi mantido num exsiccador ao abrigo da luz.

Aquando da realização dos ensaios, o extrato de chá verde dos Açores liofilizado foi redissolvido em água desmineralizada obtendo-se uma solução *stock* de 40 mg/mL. Esta foi diluída sucessivamente com água esteril desmineralizada e obteve-se uma gama de concentrações de trabalho (0.02-20 mg/mL).

4.2. Determinação do perfil fitoquímico recorrendo à RMN-H¹

Estas análises foram realizadas pelo Prof. Doutor Marco Alves e pelo Prof. Doutor Pedro Oliveira. O espectro de RMN-H¹ foi adquirido de acordo com o descrito em Alves *et al.* utilizando um espectrofotômetro BrukerAvance 600 MHz [85].

4.3. Espécies de *Candida* spp.

A atividade antifúngica do extrato de chá verde dos Açores foi testada relativamente a 36 estirpes de *Candida* spp., uma *C. albicans* de coleção (*American Type Culture Collection strain-10231*) e 35 estirpes de casos clínicos: *C. albicans* (n=11); *C. glabrata* (n=6); *C. guilliermondii* (n=2); *C. krusei* (n=2); *C. lipolytica* (n=1); *C. parapsilosis* (n=6); *C. sphaerica* (n=2) e *C. tropicalis* (n=5). As estirpes clínicas foram isoladas de casos agudos e recorrentes de CVV, tendo sido previamente caracterizadas por testes de API 32C (BioMérieux, França) (estes resultados não constam deste trabalho laboratorial). Após a identificação, as estirpes foram conservadas em meio *Brain-Heart Broth* (Difco Laboratories, Detroit, MI, EUA) adicionado de glicerol a 5% e mantidas a -70°C.

Antes de se proceder aos ensaios, as estirpes foram descongeladas e subcultivadas em Sabourad agar (SBR, Himedia Laboratories, Mumbai, India) e incubadas a 37°C durante 48 horas, desta forma assegura-se a pureza e a viabilidade das estirpes usadas.

4.4. Estudo de suscetibilidade antifúngica

A atividade anti-*Candida* do extrato de chá foi avaliada através da determinação da concentração mínima inibitória (CMI) e da concentração mínima letal (CML).

Para a determinação da CMI foi adotado o protocolo do micrométodo descrito na norma CLSI M27-A3 (2008)- “*Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para a Determinação da Sensibilidade de Leveduras à Terapia Antifúngica*” [86]. Este descreve a sensibilidade das leveduras que causam infeções fúngicas, nomeadamente as espécies de *Candida* spp., aos agentes antimicrobianos. A mesma norma define que CMI é “a concentração mais baixa de um agente antimicrobiano que impede crescimento visível de um microrganismo no teste de sensibilidade por diluição em ágar ou caldo” [86].

Deste modo, tal como descrito no ponto 4.3, efetuou-se a subcultura das estirpes a testar e após o crescimento preparou-se uma suspensão do inoculo em água estéril com a ajuda de agitação (*vórtex*) para obter uma densidade ótica de 0.5 MacFarland. Este procedimento fornece uma suspensão-padrão de leveduras contendo $(1-5) \times 10^6$ células por mL. A suspensão de trabalho é produzida posteriormente fazendo uma diluição de 1:100 seguida de uma diluição 1:20 da suspensão-padrão com meio líquido RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, Sintra, Portugal), resultando numa concentração final de 5.0×10^2 - 2.5×10^3 células/mL [86].

A suspensão de trabalho (diluição de 1:20) é utilizada para preencher a microplaca de 96 poços juntamente com as diluições sucessivas do extrato de chá verde dos Açores. Em cada poço é colocado 100 μ L da suspensão de trabalho e 100 μ L da diluição do extrato de chá o que vai consequentemente resultar numa diluição de 1:2 da concentração de extrato. Foram também incluídos controlos de crescimento das estirpes (controlo positivo) e controlo de esterilidade dos meios e compostos usados (controlo negativo). Esta placa é colocada posteriormente a 37°C em condições aeróbicas numa estufa durante 48 horas. No entanto, as leituras são realizadas após 24 horas e depois às 48 horas por avaliação visual do crescimento em cada concentração testada (Fig.4). O MIC é definido como a concentração mais baixa que previne visualmente o crescimento.

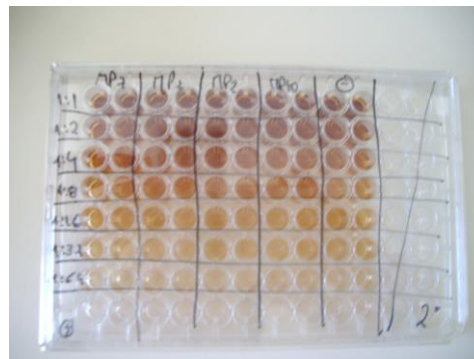


Figura 4. Determinação da CMI em microplacas de 96 poços. Cada poço contém 100 μ L da suspensão de trabalho (1:20) da estirpe a estudar e 100 μ L da diluição do extrato de chá. Estão incluídos controlos positivos e controlos negativos. O ensaio é realizado em duplicado.

A Concentração Mínima Letal (CML) foi determinada de acordo com o descrito por Canto *et al.* [87]. Após a incubação de 48 horas, plaqueou-se 100 μ L de cada poço que aparentemente não tinha crescimento nítido numa placa de SBR agar (Fig.5). As placas são incubadas em condições aeróbicas a 37°C durante 24 horas e considera-se CML aquelas em que não houve formação de colónias (CFU).

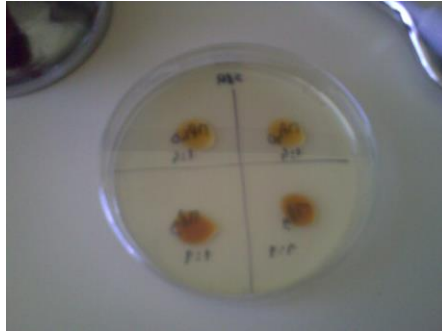


Figura 5. Determinação da CML. Placa de SBR agar com 100 μ L dos poços que não apresentavam crescimento aparente. Ensaio realizado em duplicado.

Este tipo de teste em diluição é mais sensível do que os de difusão e permite avaliar melhor a potência dos compostos/extratos analisados, além disso ainda se consegue uma melhor reprodutibilidade, uma vez que permite determinar valores de CMI e CML, podendo avaliar o efeito fungistático e/ou fungicida do composto/extrato antimicrobiano a testar [21].

É importante referir que os ensaios foram realizados em duplicado e foram considerados os resultados concordantes de três experiências independentes.

4.5. Microscopia Confocal

A interação entre o extrato de chá verde dos Açores com a *C. krusei* (MP16) foi estudada utilizando a microscopia fluorescente confocal. Para isso utilizaram-se dois marcadores, o FUN-1 e o Calcofluor White. O FUN-1 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) tem sido utilizado como indicador da viabilidade metabólica das espécies de fungos [88]. Uma vez dentro da célula é distribuído no citoplasma resultando numa coloração brilhante verde/amarelo. Nas células metabolicamente ativas o FUN-1 é convertido em estruturas cilíndricas intravasculares (CIVS) vermelhas/alaranjadas. Por outro lado, nas células com o metabolismo debilitado o corante permanece no citoplasma de uma forma difusa [88-91]. Adicionalmente, também foi utilizado Calcofluor White (Sigma-Aldrich, Buchs, Suíça) que se liga à quitina e tem sido muito utilizado para destacar a parede dos fungos [92].

A suspensão de células de *Candida* foi preparada utilizando o tampão HEPES (10mM, pH 7.2) suplementado com 2% de glicose a partir de uma cultura de 24 horas de *C. krusei* em SBR agar. O tampão é utilizado para assegurar que as estirpes se encontrem metabolicamente ativas durante a experiência [92]. A concentração celular foi ajustada para $(1-5) \times 10^6$ células/mL, depois a suspensão foi centrifugada a 5000 xg durante 5 minutos. O *pellet* foi tratado com chá verde dos Açores na CML (10 mg/mL) e incubado a 37°C durante 1 hora. Depois da incubação, as células foram novamente centrifugadas a 5000 xg (5 minutos) e “lavadas” com tampão HEPES suplementado com 2% de glicose para evitar qualquer interferência com depósitos de chá verde. As células tratadas foram posteriormente marcadas

com 5 µL de FUN-1 e 2.5 µL de Calcofluor *White* num ambiente protegido da luz, durante 30 minutos.

Foram incluídos controlos, o controlo positivo (células viáveis) que representa as células de leveduras incubadas sob condições similares às anteriores mas na ausência de extrato de chá verde dos Açores e o controlo negativo (células não viáveis) em que em vez de se colocar o extrato de chá verde utiliza-se o 2-propanol para induzir a morte celular. Tal como no procedimento anterior, também os controlos são marcados com FUN-1 e Calcofluor *White* durante 1 hora. Após a coloração, as leveduras foram protegidas da luz e colocadas numa lâmina para serem analisadas num microscópio invertido Zeiss (LSM-710, Zeiss) sobre uma amplitude de x630. Esta análise foi feita com a colaboração do Carlos Gaspar e da Dr.^a Catarina Ferreira, responsável pelo laboratório de microscopia confocal.

5. Resultados

5.1. Perfil fitoquímico determinado por RMN-H¹

O espectro de RMN-H¹ mostra a composição quantitativa e qualitativa do extrato de chá verde dos Açores (Fig.6 e Tabela 1). Dos treze compostos encontrados, quatro são derivados de catequinas - EC, EGC, ECG e EGCG, uma metilxantina - cafeína, cinco aminoácidos livres - L-teanina, alanina, isoleucina, leucina e valina, dois carboidratos - glicose e sacarose e um ácido orgânico - lactato. A classe mais representativa foi a das catequinas (107.9 g/kg), sendo o EGCG o mais abundante (43.5 g/kg, correspondente a 40.3% do total de derivados de catequina) (Tabela 1). A cafeína e sacarose também se encontraram em quantidades consideráveis (22.4 e 40.5 g/kg, respetivamente). O teor de L-teanina é baixo (2.1 g / kg)

Tabela 1. Perfil fitoquímico do extrato de chá verde dos Açores

Compostos	Quantidade ^a	Desvio-padrão
Glucose	9.8	0.39
Sucrose	40.5	2.09
Lactato	0.4	0.04
Alanina	0.7	0.06
Caffeina	22.4	0.77
L-Teanina	2.1	0.14
EC	31.6	3.29
EGC	32.8	1.90
EGCG	43.5	0.38

^a Média (g/kg de extrato)

(EC) (-)-epicatequina; (EGC) (-)-epigallocatequina; (ECG) (-)-epicatequina-3-galato; (EGCG) (-)-epigallocatequina-3-galato.

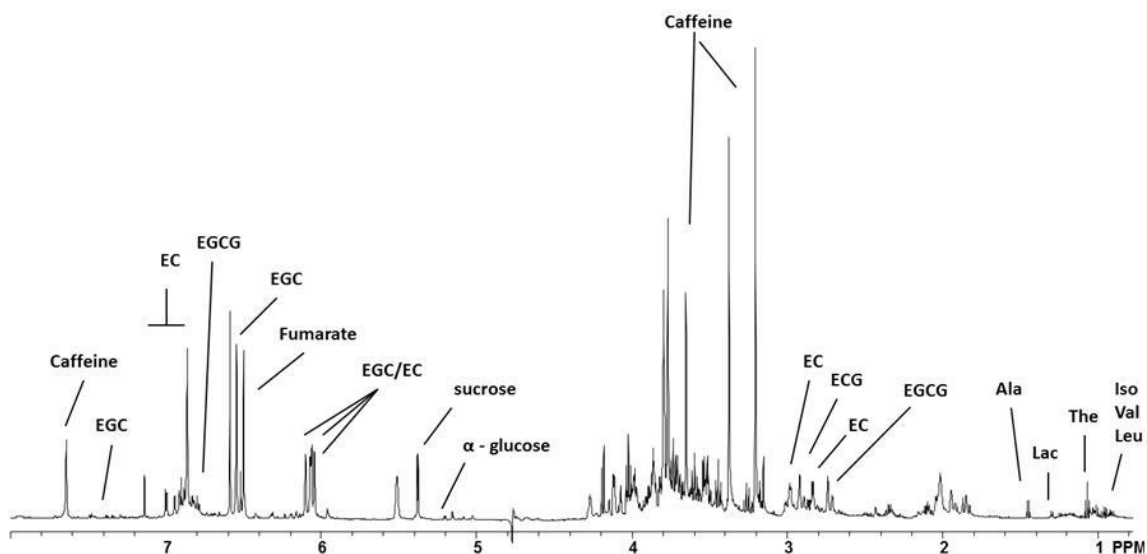


Figura 6. Espectro de RMN- H^1 do extrato de chá verde dos Açores. (EC) (-)-epicatequina; (EGC) (-)-epigallocatequina; (ECG) (-)-epicatechin-3-galato; (EGCG) (-)-epigallocatequina-3-galate; (Ala) alanina; (The) teanina; (Val) valina; (Leu) leucina; (Iso) isoleucina; (Lac) lactato.

5.2. Atividade antifúngica

Os resultados do efeito antifúngico do extrato de chá verde dos Açores sobre as estirpes de *Cândida* são apresentados na Tabela 2. O extrato aquoso de chá verde dos Açores mostrou atividade fungistática contra todas as estirpes testadas e atividade fungicida contra as espécies de *C. krusei*, *C. lipolytica* e *C. sphaerica*. De facto, para estas estirpes o extrato de chá verde apresentou valores de CML (10 mg/mL), contudo estes resultados foram muito superiores aos correspondentes valores da CMI (0.08 e 0.64 mg/mL).

Geralmente, os valores da CMI variaram entre 0.02 e 2.56 mg/mL. Apenas foram observados valores mais elevados para as espécies de *C. tropicalis* (MIC entre 10 e 20 mg/mL). As outras estirpes estudadas mostraram-se sensíveis ao extrato aquoso de chá verde dos Açores, sendo a *C. glabrata* (MIC entre 0.02 e 0.64 mg/mL), *C. guilliermondi* (CMI de 0.08 mg/mL), *C. krusei* (CMI entre 0.32 e 0.64 mg/mL), *C. lipolytica* (CMI de 0.64 mg/mL) e *C. sphaerica* (CIM de 0.08 mg/mL) as mais sensíveis. A *C. parapsilosis* e a *C. albicans* exibiram um perfil intermédio (MIC entre 0.64 e 2.56 mg/mL). A estirpe de coleção *C. albicans* (ATCC 10231) foi mais suscetível ao extrato de chá verde (CMI de 0.32 mg/mL) do que os isolados clínicos de *C. albicans* (CIM entre 0.64 e 2.56 mg/mL).

Tabela 2. Atividade anti-*Candida* do extrato de chá verde dos Açores.

Estirpe	Origem	CMI	CML
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	Coleção	0.32	-
<i>C. albicans</i> MP14	Clínica	2.56	-
<i>C. albicans</i> MP25	Clínica	1.28	-
<i>C. albicans</i> MP26	Clínica	1.28	-
<i>C. albicans</i> MP27	Clínica	0.64	-
<i>C. albicans</i> MP24	Clínica	0.64	-
<i>C. albicans</i> AP25A	Clínica	0.64	-
<i>C. albicans</i> AP25B	Clínica	0.64	-
<i>C. albicans</i> AP26B	Clínica	0.64	-
<i>C. albicans</i> AP33A	Clínica	1.28	-
<i>C. albicans</i> AP40A	Clínica	1.28	-
<i>C. albicans</i> AP41A	Clínica	1.28	-
<i>C. glabrata</i> MP7	Clínica	0.02	-
<i>C. glabrata</i> MP8	Clínica	0.04	-
<i>C. glabrata</i> MP31	Clínica	0.64	-
<i>C. glabrata</i> MP28	Clínica	0.32	-
<i>C. glabrata</i> MP29	Clínica	0.08	-
<i>C. glabrata</i> MP30	Clínica	0.08	-
<i>C. guilliermondii</i> MP1	Clínica	0.08	-
<i>C. guilliermondii</i> MP2	Clínica	0.08	-
<i>C. krusei</i> MP16	Clínica	0.32	10
<i>C. krusei</i> MP17	Clínica	0.64	10
<i>C. lipolytica</i> MP40	Clínica	0.64	10
<i>C. parapsilosis</i> MP12	Clínica	1.28	-
<i>C. parapsilosis</i> MP9	Clínica	0.64	-
<i>C. parapsilosis</i> MP32	Clínica	1.28	-
<i>C. parapsilosis</i> MP33	Clínica	1.28	-
<i>C. parapsilosis</i> MP35	Clínica	2.56	-
<i>C. parapsilosis</i> MP34	Clínica	1.28	-
<i>C. sphaerica</i> AP27B	Clínica	0.08	10
<i>C. sphaerica</i> AP35B	Clínica	0.08	10
<i>C. tropicalis</i> MP5	Clínica	10	-
<i>C. tropicalis</i> MP37	Clínica	20	-
<i>C. tropicalis</i> MP38	Clínica	20	-
<i>C. tropicalis</i> MP39	Clínica	20	-
<i>C. tropicalis</i> MP36	Clínica	20	-

CMI (Concentração Mínima Inibitória) e CML (Concentração Mínima Letal) foram determinados por microdiluição e estão expressos em mg/mL (w/v). Os ensaios foram realizados em duplicado e os resultados foram obtidos com bases em três experiências independentes concordantes.

5.3. Microscopia confocal

A microscopia de fluorescência confocal foi usada para elucidar as alterações celulares nas leveduras induzidas pelo extrato de chá verde dos Açores. A *C. krusei* foi escolhida porque, para além de ser uma das estirpes mais suscetíveis ao extrato de chá verde dos Açores, é também uma estirpe resistente aos agentes antifúngicos clássicos e a sua incidência tem aumentado ao longo dos anos [17, 93, 94]. Os resultados estão presentes na Fig. 7.

As estruturas vermelhas/laranjas podem ser observadas na maioria das células viáveis, principalmente na região vacuolar. Neste estudo essas estruturas podem ser observadas na Figura 7G, correspondente ao controlo positivo (células viáveis), ou seja, sem o tratamento de chá verde dos Açores. Nas células não viáveis (Figura 7H), o FUN-1 encontra-se disperso no citoplasma com uma coloração fluorescente muito intensa, mas não existe a formação de CIVS.

Os resultados das células de *C. krusei* tratadas com o extrato aquoso (Fig. 7I) apresentaram-se semelhantes ao controle negativo, pois não se formaram CIVS, o que sugere que as células estão metabolicamente inativas na presença do chá verde dos Açores. De forma a contrastar as estirpes foi utilizado o Calcofluor *White* que se liga à quitina fazendo com que as paredes da *C. krusei* apareçam com uma coloração azul fluorescente (Fig. 7A, 7B, 7C, 7J, 7L, 7K).

6. Discussão

O chá verde de diversas origens geográficas tem sido caracterizado pelo seu alto teor em derivados de catequinas [41, 48, 51]. O presente estudo foi de encontro aos de mais, pois a classe de catequinas foi o principal grupo fitoquímico presente no extrato aquoso de chá verde dos Açores. Além disso, o composto antimicrobiano EGCG também é a principal catequina presente no chá verde português.

O perfil fitoquímico do extrato de chá verde dos Açores já tinha sido previamente descrito por Batista *et al.* (1998) e por Petisca *et al.* (2009). O perfil qualitativo obtido neste estudo por RMN- H^1 (Fig.6) está de acordo com o perfil fenólico obtido por HPLC previamente reportado por esses autores [41, 51]. As diferenças no perfil quantitativo podem ser devidas à utilização de diferentes condições de extração (solventes, temperaturas, tempos de extração e relação folhas/água) e de diferentes métodos analítico. Também a variabilidade natural das plantas devido às diferentes condições climáticas, diferentes técnicas de colheita ou práticas agrícolas podem contribuir para essas diferenças quantitativas [51, 55, 95].

Tanto quanto se sabe, é a primeira vez que o perfil metabolómico do chá verde desta origem geográfica é determinado através da RMN- H^1 . A RMN- H^1 é reconhecida como uma das principais metodologias analíticas que permite uma visão completa do perfil metabolómico do extrato de plantas [96].

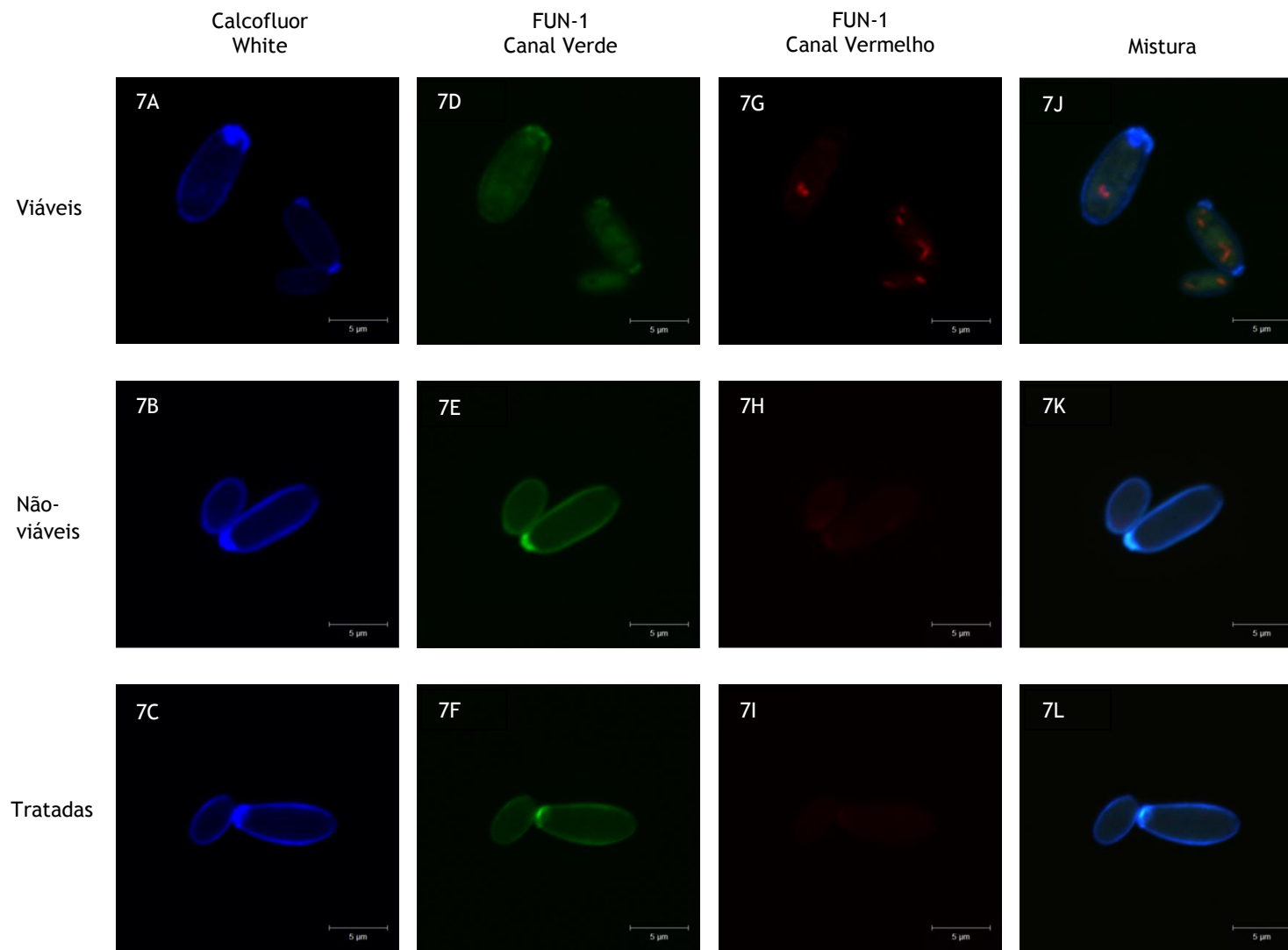


Figura 7. Imagens da microscopia confocal da *C. krusei* (MP16) sob efeito do extrato aquoso de chá verde dos Açores numa concentração letal (CML = 10mg/mL).

Os fungos são microrganismos importantes na etiologia de diversas doenças em humanos. Entre os mais importantes encontra-se as leveduras pertencentes ao género de *Candida*, responsáveis pela CVV [97]. Para o tratamento de CVV um pequeno número de moléculas antifúngicas estão disponíveis, além disso o uso abusivo destes agentes tem aumentado o número de casos de resistência [5-8]. Novas e fiáveis alternativas são necessárias para suprimir a resistência aos antifúngicos, a toxicidade e o custo desta terapêutica [5, 7, 98, 99].

Os extratos vegetais têm sido amplamente utilizados pela medicina, representando cerca de 30% dos agentes terapêuticos e mostrando-se como uma alternativa valiosa e económica de compostos com atividade antimicrobiana [89, 100-102]. Além disso, as terapias alternativas que incluem extratos de plantas são frequentemente utilizadas pelas mulheres para tratar vaginites crônicas [103, 104].

O presente estudo demonstra que o extrato aquoso de chá verde dos Açores exibiu uma atividade fungistática contra todas as estirpes de *Candida* testadas (Tabela 2).

Segundo Duarte *et al.* (2005) a atividade antimicrobiana de um extrato vegetal pode ser classificado mediante os valores de CMI, desta forma [105]:

- Valores de CMI ≤ 0.5 mg/mL - fortes inibidores;
- $0.6 \leq$ CMI ≤ 1.5 mg/mL - inibidores moderados;
- CMI $\geq 1,6$ mg/mL - fracos inibidores.

Perante este estudo pode-se considerar que o chá verde dos Açores é um forte inibidor para onze estirpes (CMI entre 0.02 e 0.32 mg/mL) e um inibidor moderado para dezoito estirpes (MIC entre 0.64 e 1.28 mg/mL). Adicionalmente, se tivermos em conta o trabalho de Eloff (2004), o extrato aquoso de chá verde dos Açores mostrou uma atividade extraordinária sobre oito estirpes (MIC entre 0.02 e 0.08 mg/mL): *C. glabrata* MP7, *C. glabrata* MP8, *C. glabrata* MP29, *C. glabrata* MP30, *C. guilliermondii* MP1, *C. guilliermondii* MP2, *C. sphaerica* AP27B e *C. sphaerica* AP35B [106].

As infeções provocadas por estirpes não-*albicans* têm aumentado, bem como a resistência ao grupo dos azóis por parte de algumas dessas estirpes (*C. krusei* e *C. glabrata*) [107-109]. Este facto enfatiza a necessidade de desenvolver e validar novas estratégias terapêuticas que apresentem diferentes mecanismos de ação e/ou mecanismos de prevenção da resistência [7].

Vários estudos têm demonstraram a atividade antimicrobiana do chá verde, contudo nenhum se dedicou a uma variedade tão grande de estirpes de *Candida* como o presente estudo. Na verdade, esta é a primeira vez que a atividade anti-*Candida* de chá verde é testada para tantas estirpes clínicas, cujo isolamento foi feito a partir de casos agudos e recorrentes de CVV.

De acordo com Almajano *et al.* (2008), o chá verde possui uma potente atividade antimicrobiana, nomeadamente contra a *C. albicans* [69]. No presente estudo, apenas uma estirpe de *C. albicans* (MP14) apresentou baixa suscetibilidade ao extrato de chá verde dos Açores. Para além desta, também outras estirpes, *C. parapsilosis* MP35 (MIC de 2.56 mg/mL) e todas as cinco estirpes de *C.*

tropicalis (valores de CMI entre 10 e 20 mg/mL), exibiram um perfil de resistência ao extrato aquoso. A resistência da *C. tropicalis* à *Camellia sinensis* já tinha sido reportada por Turchetti *et al.* (2005) [77]. O mesmo estudo mostrou que o extrato das folhas de *Camellia sinensis* possui uma ampla atividade antimicótica contra os fungos resistentes ao cetoconazol, nomeadamente a *C. glabrata* (CMI de 1.2 mg/mL) que é intrinsecamente resistente a esse antifúngico clássico [77]. Portanto, o extrato de chá verde dos Açores apresenta um efeito mais potente sobre a *C. glabrata* (valores de MIC entre 0.02 e 0.64 mg/mL) do que o efeito descrito por estes autores. A CMI do extrato de chá verde dos Açores para a estirpe da coleção (ATCC 10231) foi de 0.32 mg/mL, um valor menor do que o referente às estirpes clínicas de *C. albicans*. Este fato também já tinha sido reportado por outros investigadores [11].

Alguns autores têm-se dedicado ao estudo da atividade antifúngica da *Camellia sinensis* e/ou das suas catequinas, contudo o mecanismo de ação do chá verde ainda não se encontra completamente compreendido [69, 78, 80]. A fim de elucidar melhor o mecanismo de ação foi utilizado a microscopia confocal. Os resultados demonstraram que na presença do extrato aquoso de chá verde dos Açores (CML de 10 mg/mL) a *C. krusei* (MP16) encontra-se metabolicamente inativa. O FUN-1, um corante fluorescente específico de leveduras, foi utilizado como indicador da viabilidade metabólica das células de *Candida*. A formação de CIVS depende tanto da integridade da membrana plasmática como da capacidade metabólica das leveduras viáveis [88, 92]. Nas células metabolicamente ativas (Fig. 7G), o FUN-1 é transportado do citosol para o vacúolo e forma-se os CIVS. Estas estruturas não aparecem nas células de levedura não viáveis, ou seja metabolicamente inativas (Fig. 7H).

Os CIVS não foram detetados nas células de *C. krusei* tratadas com extrato aquoso de chá verde (Fig. 7I), o que indica uma diminuição na atividade metabólica da *C. krusei*. Apesar da viabilidade reduzida, não houve distorções aparentes da arquitetura celular, pois a parece das células está bem definida através da marcação com o Calcofluor *White*.

7. Conclusão e perspectivas futuras

Os resultados obtidos neste estudo preliminar indicam que o chá verde dos Açores é uma excelente fonte de compostos com propriedades antifúngicas. Trata-se de um produto natural, de baixo custo e com alto potencial de aplicação medicinal, nomeadamente no tratamento e/ou prevenção da Candidíase vulvovaginal, especialmente quando causada por *C. glabrata*, *C. guilliermondii* e *C. sphaerica*.

No futuro, o estudo poderá ser alargado para outros microrganismos também responsáveis por infeções vaginais, tais como: *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Trichomonas vaginalis*, entre outros.

Em relação à composição química do chá verde dos Açores, neste estudo apenas se analisaram extrato proveniente de um lote. Seria por isso, conveniente estudar a variabilidade entre lotes, o efeito que o tempo de extração tem na composição final do extrato e a utilização de outros

solventes na extração. Todos esses fatores influenciam na composição final do extrato e é importante definir qual o processo que permite a obtenção de uma composição fitoquímica mais favorável.

8. Publicações resultantes do trabalho

- Comunicação sob a forma de Poster no *VII Annual CICS Symposium 2012*, Covilhã (Anexo 1);
- Comunicação sob a forma de Poster no *11º Encontro de Química dos Alimentos*, Bragança 16-19 de Setembro de 2012 (Anexo 2);

9. Referências bibliográficas

1. Mishra, N.N., et al., *Pathogenicity and drug resistance in Candida albicans and other yeast species. A review.* Acta Microbiol Immunol Hung, 2007. **54**(3): p. 201-35.
2. Eggimann, P., J. Garbino, and D. Pittet, *Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients.* Lancet Infect Dis, 2003. **3**(11): p. 685-702.
3. Pfaller, M.A. and D.J. Diekema, *Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond Candida albicans and Aspergillus fumigatus.* J Clin Microbiol, 2004. **42**(10): p. 4419-31.
4. Horn, F., et al., *Systems biology of fungal infection.* Frontiers in Microbiology, 2012. **3**.
5. Hemaiswarya, S., A.K. Kruthiventi, and M. Doble, *Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases.* Phytomedicine, 2008. **15**(8): p. 639-52.
6. Abad, M.J., M. Ansuategui, and P. Bermejo, *Active antifungal substances from natural sources.* ARKIVOC, 2007: p. 116-145.
7. Pauli, A., *Anticandidal low molecular compounds from higher plants with special reference to compounds from essential oils.* Med Res Rev, 2006. **26**(2): p. 223-68.
8. Sardi, J.C., et al., *Candida species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options.* J Med Microbiol, 2013. **62**(Pt 1): p. 10-24.
9. Martinez-Rossi, N.M., N.T. Peres, and A. Rossi, *Antifungal resistance mechanisms in dermatophytes.* Mycopathologia, 2008. **166**(5-6): p. 369-83.
10. Cravotto, G., et al., *Phytotherapeutics: an evaluation of the potential of 1000 plants.* J Clin Pharm Ther, 2010. **35**(1): p. 11-48.
11. Cruz, M.C., et al., *Antifungal activity of Brazilian medicinal plants involved in popular treatment of mycoses.* J Ethnopharmacol, 2007. **111**(2): p. 409-12.
12. Schulze, J. and U. Sonnenborn, *Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents.* Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(51-52): p. 837-42.
13. Rodrigues, M.T., L.Z. Simões, and C.G. Diniz, *Clinical, microbiological and therapeutic aspects of vulvovaginal candidiasis and recurrent vulvovaginal candidiasis: importance of regional surveys.* HU Revista 2009. **35**(3): p. 175-181.
14. Holanda, A.A.R., et al., *Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante.* Rev Bras Ginecol Obstet, 2007. **29**(1): p. 3-9.
15. Rossi, T.D., et al., *Interactions Between Candida albicans and Host.* Ciências Biológicas e da Saúde, 2011. **32**(1): p. 15-28.
16. Barrenetxea Ziarrusta, G., *[Vulvovaginal candidiasis].* Rev Iberoam Micol, 2002. **19**(1): p. 22-24.
17. Sobel, J.D., *Vulvovaginal candidosis.* Lancet, 2007. **369**(9577): p. 1961-71.
18. Mashburn, J., *Vaginal infections update.* J Midwifery Womens Health, 2012. **57**(6): p. 629-34.

19. Grigoriou, O., et al., *Prevalence of clinical vaginal candidiasis in a university hospital and possible risk factors*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006. **126**(1): p. 121-5.
20. Mendling, W. and J. Brasch, *Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society*. Mycoses, 2012. **55 Suppl 3**: p. 1-13.
21. Palmeira-de-Oliveira, A., et al., *Anti-Candida activity of essential oils*. Mini Rev Med Chem, 2009. **9**(11): p. 1292-1305.
22. Chaffin, W.L., et al., *Cell wall and secreted proteins of Candida albicans: identification, function, and expression*. Microbiol Mol Biol Rev, 1998. **62**(1): p. 130-80.
23. McCullough, M.J., B.C. Ross, and P.C. Reade, *Candida albicans: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation*. Int J Oral Maxillofac Surg, 1996. **25**(2): p. 136-44.
24. Kumamoto, C.A. and M.D. Vences, *Alternative Candida albicans lifestyles: growth on surfaces*. Annu Rev Microbiol, 2005. **59**: p. 113-33.
25. Calderone, R.A. and W.A. Fonzi, *Virulence factors of Candida albicans*. Trends Microbiol, 2001. **9**(7): p. 327-35.
26. Yang, Y.L., *Virulence factors of Candida species*. J Microbiol Immunol Infect, 2003. **36**(4): p. 223-8.
27. Carlisle, P.L. and D. Kadosh, *Candida albicans Ume6, a filament-specific transcriptional regulator, directs hyphal growth via a pathway involving Hgc1 cyclin-related protein*. Eukaryot Cell, 2010. **9**(9): p. 1320-8.
28. Murray, P.R., K.S. Rosenthal, and M.A. Pfaller, *Pathogenesis of Fungal Disease in Medical Microbiology* E. Mosby, Editor 2005: Philadelphia, Pennsylvania p. 709-716.
29. Blanco, M.T., et al., *[Cell surface hydrophobicity as an indicator of other virulence factors in Candida albicans]*. Rev Iberoam Micol, 2010. **27**(4): p. 195-9.
30. Tobudic, S., et al., *Antifungal susceptibility of Candida albicans in biofilms*. Mycoses, 2012. **55**(3): p. 199-204.
31. Ramage, G., et al., *Candida biofilms: an update*. Eukaryot Cell, 2005. **4**(4): p. 633-8.
32. Rodrigues, A.G., et al., *Expression of plasma coagulase among pathogenic Candida species*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(12): p. 5792-3.
33. Nyirjesy, P., et al., *Causes of chronic vaginitis: analysis of a prospective database of affected women*. Obstet Gynecol, 2006. **108**(5): p. 1185-91.
34. Watson, C. and H. Calabretto, *Comprehensive review of conventional and non-conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2007. **47**(4): p. 262-72.
35. Martins, H.P., et al., *Efficacy of fluconazole and nystatin in the treatment of vaginal Candida species*. Acta Derm Venereol, 2012. **92**(1): p. 78-82.

36. *Medicamentos de aplicação tópica na vagina- Anti-infecciosos.* [cited em 2013, 27 Maio]; Available from:
<http://www.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=nistatina&x=0&y=0&rb1=0>.
37. *Medicamentos anti-infecciosos- Antifúngicos.* [cited em 2013, 27 Maio]; Available from:
<http://www.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=cetoconazol&x=0&y=0&rb1=0>.
38. Sanglard, D., et al., *Multiple resistance mechanisms to azole antifungals in yeast clinical isolates.* Drug Resist Updat, 1998. 1(4): p. 255-65.
39. Ghannoum, M.A. and L.B. Rice, *Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance.* Clin Microbiol Rev, 1999. 12(4): p. 501-17.
40. Kontoyiannis, D.P. and R.E. Lewis, *Antifungal drug resistance of pathogenic fungi.* Lancet, 2002. 359(9312): p. 1135-44.
41. Baptista, J.A.B., J.F.d.P. Tavares, and R.C.B. Carvalho, *Comparison of catechins and aromas among different green teas using HPLC/SPME-GC.* Food Research International, 1998. 31(10): p. 729-736.
42. Baptista, J.A.B., J.F. da P Tavares, and R.C.B. Carvalho, *Comparative Study and Partial Characterization of Azorean Green Tea Polyphenols.* Journal of Food Composition and Analysis, 1999. 12(4): p. 273-287.
43. Moderno, P.M., M. Carvalho, and B.M. Silva, *Recent patents on Camellia sinensis: source of health promoting compounds.* Recent Pat Food Nutr Agric, 2009. 1(3): p. 182-92.
44. Schmitz, W., et al., *Green tea as a chemoprotector.* Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, 2005. 26(2): p. 119-130.
45. Wheeler, D.S. and W.J. Wheeler, *The Medicinal Chemistry of Tea.* Drug Development Research 2004. 61: p. 45-65.
46. Mukhtar, H. and N. Ahmad, *Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health.* Am J Clin Nutr, 2000. 71(6 Suppl): p. 1698S-702S; discussion 1703S-4S.
47. Silva, B., *Gree tea and its impact on human health: myth or true?*, in *Tea Consumption and Health* G. Banerjee, Editor 2012, Nova Science Pub Incorporated: New York. p. 23-38.
48. Baptista, J., et al., *Comparison of Azorean tea theanine to teas from other origins by HPLC/DAD/FD. Effect of fermentation, drying temperature, drying time and shoot maturity.* Food Chemistry, 2012. 132(4): p. 2181-2187.
49. Dufresne, C.J. and E.R. Farnworth, *A review of latest research findings on the health promotion properties of tea.* J Nutr Biochem, 2001. 12(7): p. 404-421.
50. *Um chá nos Açores.* 2002 [cited em 2013 Maio 27]; Available from:
<http://www.portais.ws/chagorreana/>.
51. Petisca, C., et al., *Brewing practices to maximise levels of catechins and other compounds with functional properties in Azorean green tea infusions: comparison with composition of canned green tea drinks.* Journal of Foodservice, 2009. 20(5): p. 241-249.

52. Banerjee, G., *Tea Consumption and Health* 2012: Nova Science Pub Incorporated.
53. Taheri, M. and R. Sariri, *Medicinal and Pharmaceutical Potentialities of Tea (Camellia sinensis L.)*. Pharmacologyonline, 2011. 1: p. 487-505.
54. Cabrera, C., R. Artacho, and R. Gimenez, *Beneficial effects of green tea--a review*. J Am Coll Nutr, 2006. 25(2): p. 79-99.
55. Friedman, M., *Overview of antibacterial, antitoxin, antiviral, and antifungal activities of tea flavonoids and teas*. Mol Nutr Food Res, 2007. 51(1): p. 116-34.
56. Pastore, R.L. and P. Fratellone, *Potential health benefits of green tea (Camellia sinensis): a narrative review*. Explore (NY), 2006. 2(6): p. 531-9.
57. Sharangi, A.B., *Medicinal and therapeutic potentialities of tea (Camellia sinensis L.) - A review*. Food Research International, 2009. 42(5-6): p. 529-535.
58. Suzuki, Y., N. Miyoshi, and M. Isemura, *Health-promoting effects of green tea*. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2012. 88(3): p. 88-101.
59. James, J., *Caffeine & Health*, 1991, Academic Press Inc: San Diego. p. 24-32; 63-85.
60. Kakuda, T., et al., *Inhibiting effects of theanine on caffeine stimulation evaluated by EEG in the rat*. Biosci Biotechnol Biochem, 2000. 64(2): p. 287-93.
61. Carvalho, M., et al., *Green tea: a promising anticancer agent for renal cell carcinoma*. Food Chemistry, 2010. 122: p. 49-54.
62. Bagchi, D., *Green tea: Antioxidant power to fight disease*, in *Keats Good Health Guide* 1999, Keats Publishing (NTC/Contemporary Publishing Group): Los Angeles.
63. Graham, H.N., *Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry*. Prev Med, 1992. 21(3): p. 334-50.
64. Yang, C.S., P. Maliakal, and X. Meng, *Inhibition of carcinogenesis by tea*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2002. 42: p. 25-54.
65. Bunkova, R., I. Marova, and M. Nemecek, *Antimutagenic properties of green tea*. Plant Foods Hum Nutr, 2005. 60(1): p. 25-9.
66. Erba, D., et al., *Effectiveness of moderate green tea consumption on antioxidative status and plasma lipid profile in humans*. J Nutr Biochem, 2005. 16(3): p. 144-9.
67. Yang, C.S., et al., *Tea and cancer prevention: molecular mechanisms and human relevance*. Toxicol Appl Pharmacol, 2007. 224(3): p. 265-73.
68. Clement, Y., *Can green tea do that? A literature review of the clinical evidence*. Prev Med, 2009. 49(2-3): p. 83-7.
69. Almajano, M.P., et al., *Antioxidant and antimicrobial activities of tea infusions*. Food Chemistry, 2008. 108(1): p. 55-63.
70. Mak, J.C., *Potential role of green tea catechins in various disease therapies: progress and promise*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2012. 39(3): p. 265-73.
71. Sharangi, A., *Medicinal and therapeutic potentialities of tea (Camellia sinensis L.) - A review*. Food Research International 2009. 42: p. 529-35.
72. Zeng, Y.W., et al., *Strategies of functional food for cancer prevention in human beings*. Asian Pac J Cancer Prev, 2013. 14(3): p. 1585-92.

73. Lecumberri, E., et al., *Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) as adjuvant in cancer therapy*. Clin Nutr, 2013.
74. Carlson, J.R., et al., *Reading the tea leaves: anticarcinogenic properties of (-)-epigallocatechin-3-gallate*. Mayo Clin Proc, 2007. **82**(6): p. 725-32.
75. Fresco, P., et al., *New insights on the anticancer properties of dietary polyphenols*. Med Res Rev, 2006. **26**(6): p. 747-66.
76. Jain, A., et al., *Tea and human health: The dark shadows*. Toxicol Lett, 2013. **220**(1): p. 82-87.
77. Turchetti, B., et al., *In vitro antimycotic activity of some plant extracts towards yeast and yeast-like strains*. Phytother Res, 2005. **19**(1): p. 44-9.
78. Hirasawa, M. and K. Takada, *Multiple effects of green tea catechin on the antifungal activity of antimycotics against Candida albicans*. J Antimicrob Chemother, 2004. **53**(2): p. 225-9.
79. Park, B.J., et al., *Antifungal susceptibility of epigallocatechin 3-O-gallate (EGCg) on clinical isolates of pathogenic yeasts*. Biochem Biophys Res Commun, 2006. **347**(2): p. 401-405.
80. Navarro-Martinez, M.D., F. Garcia-Canovas, and J.N. Rodriguez-Lopez, *Tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits ergosterol synthesis by disturbing folic acid metabolism in Candida albicans*. J Antimicrob Chemother, 2006. **57**(6): p. 1083-92.
81. Evensen, N.A. and P.C. Braun, *The effects of tea polyphenols on Candida albicans: inhibition of biofilm formation and proteasome inactivation*. Can J Microbiol, 2009. **55**(9): p. 1033-9.
82. Han, Y., *Synergic anticandidal effect of epigallocatechin-O-gallate combined with amphotericin B in a murine model of disseminated candidiasis and its anticandidal mechanism*. Biol Pharm Bull, 2007. **30**(9): p. 1693-6.
83. Iyer, N. and P. Hanwante. *The art of lyophilisation*. 2008 [cited em 2013, 27 Maio]; Available from:
<http://pharma.financialexpress.com/20081231/ipcspecial17.shtml>.
84. Crommelin, D.J.A., *Formulation of Biotech Products, Including Biopharmaceutical Considerations*, in *Pharmaceutical Biotechnology 2007*. p. 67-94.
85. Alves, M.G., P.J. Oliveira, and R.A. Carvalho, *Substrate selection in hearts subjected to ischemia/reperfusion: role of cardioplegic solutions and gender*. NMR Biomed, 2011. **24**(9): p. 1029-37.
86. CLSI, *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts.*, in *Approved Standard M27-A32008*: Wayne, PA, USA.
87. Canton, E., et al., *Minimum fungicidal concentrations of amphotericin B for bloodstream Candida species*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2003. **45**(3): p. 203-6.
88. Pina-Vaz, C., et al., *Susceptibility to fluconazole of Candida clinical isolates determined by FUN-1 staining with flow cytometry and epifluorescence microscopy*. J Med Microbiol, 2001. **50**(4): p. 375-82.

89. Zuzarte, M., et al., *Antifungal activity of phenolic-rich Lavandula multifida L. essential oil*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012. **31**(7): p. 1359-66.
90. Pinto, E., et al., *Antifungal activity of the clove essential oil from Syzygium aromaticum on Candida, Aspergillus and dermatophyte species*. J Med Microbiol, 2009. **58**(Pt 11): p. 1454-62.
91. Millard, P.J., et al., *Development of the FUN-1 family of fluorescent probes for vacuole labeling and viability testing of yeasts*. Appl Environ Microbiol, 1997. **63**(7): p. 2897-905.
92. Henry-Stanley, M.J., R.M. Garni, and C.L. Wells, *Adaptation of FUN-1 and Calcofluor white stains to assess the ability of viable and nonviable yeast to adhere to and be internalized by cultured mammalian cells*. J Microbiol Methods, 2004. **59**(2): p. 289-92.
93. Harrington, B. and D. Williams, *Rapid, presumptive identification of Torulopsis (Candida) glabrata and Candida krusei using calcofluor white*. Labmedicine, 2007. **38**: p. 227-31.
94. Krcmery, V. and A.J. Barnes, *Non-albicans Candida spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance*. J Hosp Infect, 2002. **50**(4): p. 243-60.
95. Reto, M., et al., *Chemical composition of green tea (Camellia sinensis) infusions commercialized in Portugal*. Plant Foods Hum Nutr, 2007. **62**(4): p. 139-44.
96. Ohno, A., et al., *Characterization of tea cultivated at four different altitudes using ¹H NMR analysis coupled with multivariate statistics*. J Agric Food Chem, 2011. **59**(10): p. 5181-7.
97. Sullivan, D.J., et al., *Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of Candida dubliniensis and Candida albicans*. FEMS Yeast Res, 2004. **4**(4-5): p. 369-76.
98. Abad, M., M Ansuategui, and P. Bermejo, *Active antifungal substances from natural sources*. ARKIVOC, 2007: p. 116-45.
99. Kingsbury, J.M., J. Heitman, and S.R. Pinnell, *Calcofluor white combination antifungal treatments for Trichophyton rubrum and Candida albicans*. PLoS One, 2012. **7**(7): p. e39405.
100. Palmeira-de-Oliveira, A., et al., *The anti-Candida activity of Thymbra capitata essential oil: effect upon pre-formed biofilm*. J Ethnopharmacol, 2012. **140**(2): p. 379-83.
101. Singh, D., et al., *Antimicrobial activity of some promising plant oils, molecules and formulations*. Indian J Exp Biol, 2012. **50**(10): p. 714-7.
102. Modarresi-Chahardehi, A., et al., *Screening antimicrobial activity of various extracts of Urtica dioica*. Rev Biol Trop, 2012. **60**(4): p. 1567-76.
103. Nyirjesy, P., et al., *Alternative therapies in women with chronic vaginitis*. Obstet Gynecol, 2011. **117**(4): p. 856-61.
104. Palmeira-de-Oliveira, A., et al., *Are Plant Extracts a Potential Therapeutic Approach for Genital Infections?* Current medicinal chemistry, 2013.
105. Duarte, M.C., et al., *Anti-Candida activity of Brazilian medicinal plants*. J Ethnopharmacol, 2005. **97**(2): p. 305-11.

106. Eloff, J.N., *Quantification the bioactivity of plant extracts during screening and bioassay guided fractionation*. *Phytomedicine*, 2004. **11**(4): p. 370-1.
107. Marichal, P., et al., *Origin of differences in susceptibility of Candida krusei to azole antifungal agents*. *Mycoses*, 1995. **38**(3-4): p. 111-7.
108. Costa-de-Oliveira, S., et al., *A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2008. **27**(5): p. 365-74.
109. Shahid, Z. and J.D. Sobel, *Reduced fluconazole susceptibility of Candida albicans isolates in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: effects of long-term fluconazole therapy*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2009. **64**(3): p. 354-6.

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Segundo o *Decreto-Lei n.º 44 204/1962, de 2 de fevereiro*, designa-se por Farmácia Hospitalar o “conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber sendo estas atividades exercidas através de Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH)” [1].

Independentemente do tamanho e da complexidade do Hospital, o tratamento farmacológico é, sem dúvida, parte integrante do sucesso terapêutico do doente. Neste sentido, é importante que cada hospital apresente uma farmácia bem estruturada e organizada, que garanta o uso adequado e racional dos medicamentos. A Farmácia Hospitalar é portanto uma área multidisciplinar onde o Farmacêutico se torna um elemento-chave dentro da equipa de saúde e onde tem oportunidade de integrar vários setores (Fig. 1), quer dentro da farmácia, quer fora dela. O Farmacêutico ocupa o seu papel na assistência terapêutica, sendo o responsável pela validação e dispensa de medicamentos a doentes internados e em ambulatório, visando sempre a eficácia da terapêutica, bem como os seus custos associados. Pode ainda desenvolver atividades ligadas à produção de manipulados, integrar comissões técnicas do hospital e assegurar, sempre que necessário, o apoio clínico aos diversos serviços.

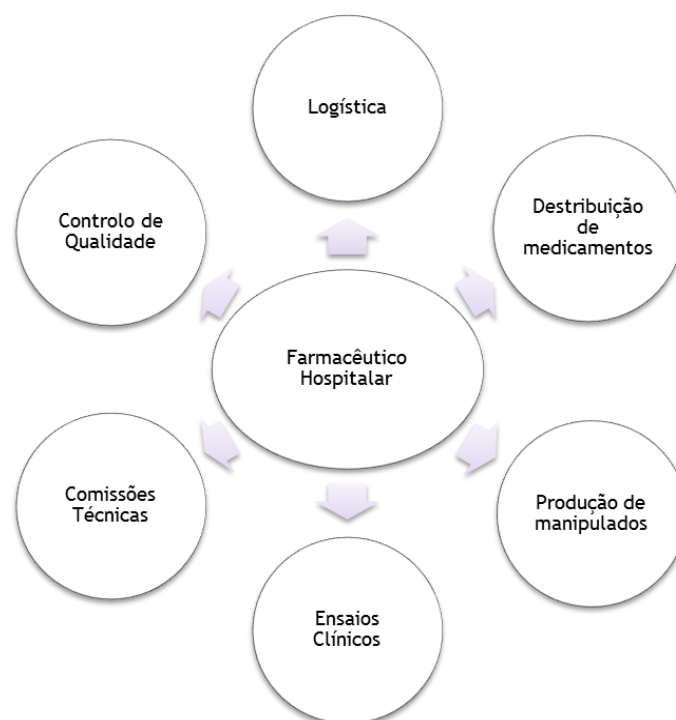


Figura 1. Atividades desenvolvidas pelo Farmacêutico Hospitalar, adaptado de [5].

A natureza e especificidade do conhecimento tido pelo Farmacêutico é uma mais-valia para a Farmácia Hospitalar e para o hospital onde está inserido, pois desta forma consegue-se atingir uma prestação de serviços de saúde com maior qualidade [2-4].

O presente relatório pretende resumir os conhecimentos práticos e teóricos que fui adquirindo ao longo do estágio nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, EPE (CHTV) que decorreu num período de 7 semanas (de 4 de Fevereiro a 22 de Março de 2013).

O CHTV é um centro hospitalar que engloba o Hospital Cândido de Figueiredo (Tondela) e o Hospital São Teotónio (Viseu). Pretende abranger todo o distrito de Viseu e todos os seus concelhos.

O SF do CHTV encontra-se localizado no piso 1 do hospital e é constituído por uma equipa de 13 Farmacêuticos (F), 12 Técnicos de Diagnóstico de Terapêutica (TDT), 7 Assistentes Operacionais (AO) e por 3 Assistentes Técnicos (AT). O serviço encontra-se dividido em áreas bem identificadas: Dose unitária; Receção de encomendas; Ensaio clínicos; Sala de lavagens; Reembalagem; Laboratório estéril; Laboratório não-estéril; Câmara fria; Armazém geral; Distribuição tradicional; Ambulatório; Gabinetes, da diretora e administrativos.

Portanto, este relatório de estágio vai abordar as competências técnico-científicas inerentes a este Serviço de Saúde, a estrutura e metodologia na sua atividade diária, bem como descrever as tarefas que foram acompanhadas e efetuadas. Para tal baseei-me principalmente no Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar (2005) [3], no Manual da Farmácia Hospitalar (1999) [2], em toda a legislação vigente e também em procedimentos internos do CHTV [6].

2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

A gestão de medicamentos é o conjunto de procedimentos realizados pelos SFH, que garantem o bom uso e dispensa dos medicamentos em perfeitas condições aos doentes do hospital. A gestão de medicamento compreende várias fases, começando na sua seleção, aquisição e armazenamento, passando pela distribuição e acabando na administração ao doente [3].

2.1. Aprovisionamento

A seleção de fármacos é, hoje mais que nunca, um aspeto que assume grande importância tendo em conta a diversidade de ofertas do mercado farmacêutico e a conjuntura atual que condiciona o orçamento disponível. Aquando da seleção de medicamentos é necessário não só contemplar as necessidades terapêuticas dos doentes mas também optar por medicamentos economicamente mais vantajosos, desta forma obtém-se um arsenal terapêutico atualizado, eficaz e com um menor impacto económico no orçamento dos SF [3].

A seleção de medicamentos que vão fazer parte do *stock* dos SF tem em conta o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) bem como nas suas adendas resultantes das diretrizes da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT).

O FHNM é uma publicação oficial de caráter obrigatório para os prescritores nos hospitais integrados no Sistema Nacional de Saúde (SNS). Consiste num texto orientador feito por peritos, que traduz a escolha seletiva perante uma larga oferta de medicamentos, de valor variável e muitas vezes resultante apenas de uma indústria comercialmente agressiva. Este formulário apresenta os medicamentos necessários a uma terapêutica adequada à generalidade dos hospitais [7].

A aquisição dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, é da responsabilidade do diretor dos SF. Este tem responsabilidade de definir metodologias de compras de forma a assegurar que as necessidades dos doentes são satisfeitas e que os medicamentos e dispositivos médicos estão em conformidade com os requisitos especificados. É necessário também assegurar que os documentos de compra estejam formalizados por via de contrato estabelecido [6]. No que se refere à aquisição, esta é realizada através da abertura de concursos legislados e que estão dependentes dos limites financeiros anuais. Desta forma, existem vários tipos de concursos: concurso público centralizado, com base em catálogos da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), concurso público limitado, negociações diretas com o laboratório, consultas diretas ao titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), compras urgentes a fornecedores locais (ex. farmácias) e empréstimo a outros hospitais [2].

Escolhido o tipo de aquisição, o ponto de encomenda para cada produto farmacêutico deve ser definido, este pode depender de alguns parâmetros: tipo de produto (A, B ou C); previsão anual; históricos de necessidades do hospital; *stocks* existentes; falha na reposição por parte dos fornecedores e necessidades pontuais do hospital. É posteriormente emitida uma nota de encomenda que deve ser enviada por *fax* ao fornecedor.

A análise ABC é um método de classificação dos produtos por importância, tendo por base as quantidades utilizadas e o seu valor (A - produtos de maior importância, valor ou quantidade; B - produtos de importância, quantidade ou valor intermédio; C - produtos de menor importância, valor ou quantidade). Esta análise é uma ferramenta de gestão que determina a necessidade de aquisição dos artigos [8].

Além da aquisição dos produtos em cima referidos, pode também ser necessário uma aquisição de medicamentos que necessitem de uma Autorização de Utilização Especial (AUE), ou seja, aqueles medicamentos que não possuem AIM em Portugal e que apresentem benefícios clínicos reconhecidos. Neste caso é necessário um pedido de AUE ao Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) pelo diretor clínico, este tem caráter temporário e meramente transitório. Segundo a *Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março*, estes medicamentos devem ser imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias quando não tenham equivalentes em Portugal e não apresentem alternativa terapêutica [9].

Neste setor foi possível compreender todo o processo de seleção e aquisição de medicamentos, acompanhar a atividade do F na aquisição de produtos, na emissão de pedidos de compra/notas de encomenda, na execução de pontos de encomenda e previsões de consumos.

2.2. Seleção e Avaliação de Fornecedores

Depois da escolha do método de aquisição é importante a seleção de fornecedores. Esta escolha tem por base os preços e condições dos pagamentos, os prazos de entrega da encomenda, a capacidade/tempo de resposta a solicitações, a apresentação de certificados/declarações de qualidade ou conformidade e se apresentam serviço pós-venda. É muito importante que os fornecedores apresentem um sistema de gestão de qualidade certificado (ISO 9001) e que apresentem assistência técnica. Sendo que é obrigatório a disponibilização da ficha técnica de produto e das fichas de dados de segurança dos produtos químicos [6].

2.3. Receção e Armazenamento dos Produtos Adquiridos

A receção é efetuada por um TDT e implica a conferência quantitativa e qualitativa das encomendas rececionadas, também é conferida a guia de remessa com a nota de encomenda, após esta conferência é efetuada a entrada no *stock* informático. Os derivados do plasma e matérias-primas devem ser acompanhados dos certificados de análise e, caso seja possível, da ficha de dados de segurança. Os hemoderivados devem também fazer-se acompanhar dos certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED ficando estes arquivados em *dossiers* específicos [6].

De seguida procede-se ao armazenamento dos produtos farmacêuticos e dispositivos médicos de forma a garantir as condições necessárias de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança. Desta forma, os produtos são encaminhados para o armazém geral ou para a câmara frigorífica, sendo que os produtos termolábeis têm prioridade. A distribuição encontra-se por ordem alfabética e devidamente identificada pela Designação Comum Internacional (DCI). Os antibióticos, antirretrovirais, nutrição entérica e parentérica, e citotóxicos encontram-se armazenados em estantes separadas, por uma questão organizacional. Além disso, os injetáveis de grande volume, os desinfetantes e os inflamáveis são também armazenados à parte. Os estupefacientes e psicotrópicos implicam um armazenamento individualizado num cofre fechado para o maximizar a segurança. Os citotóxicos são armazenados num local próprio devidamente identificado, onde existe um *kit* de derrame. Toda a medicação que seja termolábil é armazenada na câmara frigorífica onde está disposta por ordem alfabética, sendo que os medicamentos citotóxicos se encontram à parte e a placa identificadora do princípio ativo é vermelho.

Uma regra muito importante no armazenamento é “o primeiro a sair é o primeiro a expirar”.

3. Distribuição

A distribuição é uma das áreas onde a atividade farmacêutica é mais visível e onde mais vezes se estabelece um contacto com os serviços clínicos do hospital [3]. Tem como principal objetivo

assegurar a validação da prescrição médica e verificar o cumprimento do plano terapêutico. Deste modo os erros associados à dispensa e administração de medicamentos diminuem e a adesão por parte do doente aumenta. A distribuição é o processo que permite assegurar uma utilização segura, eficaz e racional do medicamento quer em doentes em internamento quer em regime de ambulatório.

Na distribuição de medicamentos a nível hospitalar, segundo as Boas Práticas em Farmácia Hospitalar (1999) do Colégio da Especialidade da Ordem dos Farmacêuticos devem ser consideradas [2]:

- A distribuição a doentes em regime de ambulatório;
- A distribuição a doentes em regime de internamento (Sistema de Reposição de Stocks Nivelados, Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária);
- A distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial (estupefacientes, psicotrópicos, benzodiazepinas, hemoderivados).

3.1. Distribuição a Doentes em Ambulatório

Segundo o manual das Boas práticas em Farmácia Hospitalar “a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório, por parte dos SF, surge da necessidade de ser fazer face a situações de emergência em que o fornecimento dos mesmos não possa ser assegurado pelas farmácias comunitárias, bem como da necessidade de vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas, e terapêuticas prescritas em estabelecimentos de cuidados de saúde diferenciados” [2].

O serviço de ambulatório do CHTV está disponível das 9h até às 18h de segunda a sexta-feira, situa-se separado da restante área da farmácia e é constituído por uma sala de espera e uma sala de trabalho que assegura toda a privacidade e confidencialidade do atendimento. Nesta sala encontram-se armazenados os medicamentos a fornecer por ordem alfabética quer em condições de temperatura ambiente (20-25°C), quer em condições de refrigeração (2-8°C). Alguns medicamentos ou pelo seu elevado valor monetário ou pelo facto de a sua dispensa não ser tão comum, podem ainda encontrar-se noutros locais, como o cofre ou o armazém geral (ex. Talidomina, Lenalidomina, Fator VIII, entre outros).

A distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório é efetuada por Farmacêuticos com formação adequada. Este deve ser capaz de analisar a viabilidade da prescrição médica sobre os aspetos farmacêuticos e farmacológicos, ou seja, se o fármaco é o mais adequado ao doente, se existe uma duplicação de fármaco, interações entre outros fármacos e/ou alimentos, contraindicações e se a quantidade prescrita pelo médico é a mais adequada. O farmacêutico deve também assegurar a informação, o controlo e o cumprimento das regras de preparação dos medicamentos prescritos [3]. Para esta tarefa encontra-se disponível um sistema informático - Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM) - que permite a receção de prescrições *online* efetuadas pelo médico e ter informação atualizada sobre o doente. Esta informação passa pelo nome do utente, número do processo (quando existe), morada,

contacto telefónico, médico prescritor, diagnóstico/patologia, histórico dos medicamentos dispensados e quem os efetuou, entre outras informações úteis para uma melhor compreensão do estado do doente.

Os medicamentos que estão disponíveis em ambulatório e são fornecidos gratuitamente estão legislados para o devido efeito [10]. Estes são dispensados principalmente a doentes de consulta externa e em hospital de dia, mas tudo depende do tipo de valências do hospital e do número de doentes assistidos em ambulatório. Além dos medicamentos referidos em cima podem ainda ser fornecidos gratuitamente medicamentos a doentes com patologias crónicas ao qual a situação foi avaliada e aprovada pelo Concelho de Administração (CA). No CHTV essas situações passam por doentes do foro oncológicos, hepatite B e planeamento familiar. Em situações excecionais pode, também, haver dispensa a doentes aquando da alta, para continuação de tratamento em ambulatório, em casos onde os medicamentos sejam de uso exclusivo hospitalar [6].

Os medicamentos dispensados aos doentes devem ser sempre corretamente embalados e etiquetados. O ideal é que a dispensa seja feita nas embalagens fornecidas pela indústria, caso não seja possível os medicamentos deverão ser reembalados nos SF, em recipientes adequados que assegurem a proteção mecânica, estanquicidade, proteção da luz e do ar, de modo a preservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica. Na etiqueta devem conter o nome do hospital; a data da dispensa; o prazo de validade; o nome genérico, dosagem, forma farmacêutica, via de administração e quantidade dispensada; posologia e nome do médico e farmacêutico.

Para a dispensa destes medicamentos é necessário portanto que o médico do CHTV faça a prescrição devidamente preenchida, que pode ser manuscrita ou eletrónica. Pode ainda aparecer situações em que a prescrição médica seja proveniente de consultas especializadas noutros hospitais ou consultórios particulares, essa situação refere-se a medicamentos biológicos utilizados no tratamento de artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas. Nesta situação é necessário verificar se a clínica se encontra certificada para o devido efeito [11].

Na primeira visita do doente ao ambulatório dos SF é entregue um “Cartão de Terapêutica” no qual é identificado o utente, o processo do mesmo, bem como o horário e contacto telefónico dos SF. Sempre que o doente se voltar a deslocar ao ambulatório deve-se fazer acompanhar pelo referido cartão para que o farmacêutico tenha acesso à sua terapêutica. Após a dispensa da medicação o cartão deve ser atualizado com o dia e a quantidade que foi cedida ao doente, em algumas situações pode ainda ser marcada a próxima visita (ex. a Triptorrelina é uma injeção que é cedida de 91 em 91 dias e a informação da próxima cedência/toma é colocada no cartão). A prescrição médica deve, sempre que possível, ser informatizada, embora ainda se registem algumas prescrições manualmente. Estas estão sempre sujeitas a um maior viés e requerem por parte do farmacêutico uma atenção redobrada. As prescrições são validadas pelo F, sendo que, no caso de alguma dúvida ou não conformidade se contacta o médico para o devido esclarecimento.

Normalmente, a prescrição farmacológica além da denominação comum internacional (DCI), da dose e da frequência, tem indicado a duração do tratamento ou a data da próxima consulta. Este tipo de informação é importante para se saber a quantidade de medicamento que o doente necessita até à próxima consulta. Contudo, segundo a *Circular Normativa n.º 01/CD/2012 de 30 novembro* a medicação só pode ser cedida para um período de 30 dias, sendo assim, os doentes vão passar a ter que se deslocar mensalmente à farmácia hospitalar para adquirir a sua medicação [12]. Segundo a mesma normativa, esta medida veio para normalizar o processo de cedência de medicamentos em meio hospitalar, para minimizar o impacto económico deste tipo de medicação, mas principalmente porque o acompanhamento do Farmacêutico nestas situações é extremamente necessário. O seguimento do Farmacêutico é importante por razões de segurança, uma vez que alguns dos medicamentos dispensados apresentam margens terapêuticas muito estreitas e exigem a monitorização frequente. Em relação à cedência de medicamentos para a utilização em domicílio a mesma Circular refere que deve existir um envolvimento responsabilizado do doente. Neste âmbito, o doente/cuidador deve assinar (pelo menos uma vez) um termo de responsabilidade em que declara ter recebido toda a informação relativamente ao bom uso e conservação do medicamento, e também de forma a se responsabilizar pela sua boa utilização, transporte e armazenamento. Esta situação torna-se mais crítica para o caso de medicamentos que necessitam de frio para a sua conservação (ex. Epoetinas, Adalimumab, Etarnecept, Golimumab, entre outros), é necessário portanto inculcar aos doentes que se façam sempre acompanhar de um acumular de gelo que lhes foi cedido na primeira visita. Sempre que necessário o Farmacêutico presta informações necessárias sobre a medicação do doente (para que serve o medicamento, via e forma de administração, condições de armazenamento, interações com outros medicamentos ou alimentos).

Além da avaliação da prescrição o F tem um papel fundamental no aconselhamento ao doente promovendo a correta utilização dos medicamentos e esclarecendo quaisquer dúvidas [3]. Na informação prestada ao utente deve ser sempre considerado o seu nível de literacia, sendo importante em algumas situações privilegiar a comunicação verbal, contudo esta pode ser reforçada com informação escrita (ex. folhetos informativos, escrever posologia na embalagem do medicamento, entre outros).

Depois da cedência de toda a medicação é feito o registo informaticamente no processo do doente, sendo posteriormente fornecido um número de imputação a cada cedência. As receitas eletrónicas ficam disponíveis informaticamente, já as receitas manuscritas são arquivadas por ordem alfabética, de acordo com a especialidade nas respetivas pastas sendo retiradas as receitas antigas. Caso a receita por algum motivo fique pendente essa situação é identificada no canto superior direito como “Pendente” [6].

É importante também a questão da faturação, ou seja, todas as receitas em que os encargos sejam da responsabilidade de qualquer subsistema de saúde, empresa, seguradora ou outra entidade pública é enviado para os serviços financeiros do hospital. O Farmacêutico tem também

um papel importante neste sentido, pois deve ter conhecimento de quais os serviços/medicamentos que devem ser para faturar (ex. o Riluzol é sempre enviado para a faturação).

O Farmacêutico tem também um papel importante no aprovisionamento do ambulatório, deve fazer um balanço das faltas e do consumo dos medicamentos, avaliar as dispensas previstas e apontar no “livro de faltas” para posterior reposição dos mesmos em tempo oportuno para o tratamento dos utentes.

Em caso de devolução da medicação deve ser identificado o doente através do n.º de processo/nome e indicado o motivo da devolução. Devem ser conhecidas as condições de armazenamento do medicamento e caso este esteja de acordo com as exigências requeridas deve proceder-se à devolução informática e armazenamento adequado.

Além dos arquivos em cima mencionados é importante referir que tal como em todos os serviços também são arquivados os registos de erros.

Durante o período que estive neste setor foi-me dado a conhecer a legislação em vigor que suporta a distribuição em ambulatório, bem como a dispensa gratuita de medicamentos. Presenciei a todas as etapas de cedência de medicação, como a validação da prescrição médica, do aconselhamento ao doente e da prestação de informações úteis sobre a sua terapêutica. Ainda durante este período visitei a enfermaria da unidade de diálise, levando a medicação mensal estipulada para este serviço e foi-me explicado de uma forma resumida o processo de hemodiálise e de diálise peritoneal.

3.1.1. Casos Especiais de Cedência de Medicação

Medicamentos Biológicos: este tipo de medicação pode ser fornecida a nível hospitalar quer seja um utente seguido no CHTV quer seja de uma clínica externa caso se trate de um doente com artrite reumatoide, espondilose anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular ou psoríase em placas. É necessário verificar se o local de onde provem a receita faz parte da lista de consultas certificadas. Deve-se arquivar o relatório da consulta e caso se trate da primeira cedência deve ainda ser arquivado a fotocópia do Bilhete de Identidade (BI) ou Cartão do Cidadão (CC), fotocópia do cartão de utente, solicitar e anotar a morada e o n.º de telefone do utente [6,11]. É necessário ainda preencher, após a cedência de cada medicação um ficheiro: “registo mínimo, janeiro a dezembro” com a data, número do processo do doente, nome do medicamento e lote. Esta lista é importante para reportar mensalmente ao INFARMED [11].

Talidomida: a prescrição deve vir acompanhada de um “Formulário de autorização de prescrição do programa de prevenção de gravidez *Thalidomide Colgene*” preenchido pelo médico prescriptor [6].

Tive oportunidade de ver estes dois circuitos, de acompanhar a cedência da Talidomida e analisar a sua prescrição bem como o preenchimento do registo dos medicamentos biológicos.

3.1.2. Circuito Especial dos Hemoderivados

Quando os medicamentos são feitos a partir de plasma ou sangue humano, são realizados alguns passos para prevenir a transmissão de infeções aos doentes. Estes incluem a seleção cuidada dos dadores para exclusão dos que possam ter infeções. Os fabricantes destes medicamentos também incluem, nas etapas de fabrico, passos no processamento do plasma e sangue humano para inativação/remoção de vírus [13].

Esta medicação encontra-se portanto sujeita a um controlo especial e está regulamentada pelo *Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro*, em que define os procedimentos de registo da requisição, distribuição e administração, com o fim de identificar eventuais causalidades entre a administração terapêutica deste tipo de medicamentos e a deteção de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue [14].

Os certificados de autorização de utilização de lote dos medicamentos derivados do sangue ou do plasma, encontram-se arquivados numa capa para o devido efeito, esta encontra-se organizada por produto, onde contem os certificados de “autorização de utilização de lote” (autorizado pelo INFARMED). Quando este certificado é recebido aponta-se no mesmo a data, a quantidade de produto e o número de encomenda, bem como a assinatura de quem procedeu à sua receção. O certificado apresenta informação tais como: o n.º de lote; o nome comercial; dosagem/quantidade; substancia ativa; tipo de embalagens; número de AIM e identificação do endereço do titular; prazo de validade do lote; data do certificado europeu de libertação de lote. É ainda anexado a esta ficha um exemplar do rótulo dos hemoderivados com indicação do lote, da validade, informações de conservação, n.º do certificado, do fornecedor e do fabricante. Este rótulo é utilizado para identificar todos os produtos deste género. No ato da dispensa é completamente preenchido com o nome do doente e o serviço prescritor, este procedimento é extremamente importante.

Portanto, torna-se fundamental que o farmacêutico neste setor intervenha com o intuito de promover a adesão à terapêutica, garantindo a eficácia da mesma e minimizando o desperdício de medicamentos que por vezes são de elevado custo.

3.2. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A distribuição de medicamentos em sistema de dose unitária surge como um imperativo de [3]:

- Aumentar a segurança no circuito do medicamento;
- Conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes;
- Diminuir os riscos de interações;
- Racionalizar melhor a terapêutica;
- Redução dos desperdícios.

Para que este sistema seja aplicável é necessário que haja uma distribuição diária de medicamento por doente, para um período de 24 h [3]. A prescrição chega aos SF por via eletrónica (*online*) ou manualmente (folha de antibiótico) e a validação origina a dispensa da medicação de um determinado doente. Aquando da validação o Farmacêutico pode dar indicação que determinado medicamento é para ser atribuído por doente, ou então por serviço através da distribuição tradicional (ex. injetáveis de grande volume, colírios, pomadas, xaropes, medicação de SOS, insulinas, entre outros).

A prescrição deve estar devidamente preenchida com a data, identificação do doente e do médico, designação do medicamento por DCI, forma farmacêutica, dose, unidades, via de administração, frequência, quantidade e outras informações consideradas relevantes como diagnóstico, alergias e justificações caso seja necessário (ex. oseltamivir e antibióticos).

Por vezes também é necessário calcular o número de ampolas necessárias para enviar para o serviço, bem como avaliar a estabilidade das mesmas após a diluição. Este cálculo é feito tendo em conta a velocidade de perfusão e a dose administrada prescritas pelo médico. O F deve consultar bibliografias adequadas e atualizadas caso tenha alguma dúvida.

Portanto, a distribuição em dose unitária começa com a validação de todas as prescrições médicas, que são revistas e validadas pelo F. Qualquer questão relacionada com a prescrição é resolvida de imediato com o prescritor. É necessário assegurar a viabilidade e coerência da prescrição médica, tendo em conta o perfil farmacoterapêutico do doente, bem como possíveis duplicações, doses incorretas, possíveis alergias, interações com outros fármacos e/ou alimentos e se apresenta justificação quando é necessário. É também importante que a chegada da unidade seja a tempo útil dos respetivos serviços clínicos.

Após a validação, o F procede à elaboração dos mapas de distribuição para o circuito de dose unitária de cada serviço de internamento, sendo este enviado para os sistemas semiautomatizados KARDEX e FDS (*Fast Dispensing System*). A preparação das gavetas é depois realizada sob responsabilidade dos TDT's afetos a esta área.

Quer o KARDEX quer o FDS encontram-se numa sala destinada à preparação das cassetes dos serviços, esta sala também está munida de um *stock* com todos os medicamentos que são necessários nesse serviço, quer para o abastecimento dos sistemas semiautomáticos quer para o fornecimento de medicamentos que não sejam fornecidos pelo KARDEX nem pelo FDS.

O KARDEX é um sistema robotizado que efetua a dispensa dos medicamentos por princípio ativo, indicando a localização dos medicamentos, a quantidade e o doente em questão. Para a reembalagem de formas orais sólidas está também disponível o sistema FDS, este fornece os medicamentos por doente. Este processo é realizado com mangas adequadas para o devido efeito, desta forma é assegurada estanquicidade, proteção mecânica, proteção da luz e do ar, preservando a integridade e a atividade farmacológica da fórmula oral [6]. Para além disso, o fracionamento e a reembalagem só é permitida quando não ocorrem alteações nas propriedades,

tanto da formulação, como do fármaco (farmacocinéticas e farmacodinâmicas) assim, são reembalados [6]:

- Medicamentos orais sólidos que não são comercializados pela indústria nas doses prescritas;
- Medicamentos orais sólidos fornecidos pela indústria farmacêutica em embalagens múltiplas, sendo necessário reembalá-los individualmente;
- Outros medicamentos orais sólidos (comprimidos inteiros e capsulas) não fotossensíveis e não termolábeis que permitem uma preparação mais célere da medicação individual em dose unitária.

O prazo de utilização de medicamentos reembalados tem em conta o prazo de validade da embalagem original sendo igual a 25% da validade remanescente até ao máximo de 6 meses. Os medicamentos reembalados além do prazo de utilização são identificados pelo princípio ativo (DCI), dosagem e lote de fabrico [6]. Um fator muito importante a ter em conta na utilização do FDS, é que só se pode utilizar medicamentos específicos de um dado laboratório, pois é necessário uma prévia calibração para o devido efeito. A limpeza do FDS também é um processo importante, esta é feita mediante especificações do aparelho, pode ser feita diariamente para algumas partes como quinzenalmente para outras.

A reembalagem de medicamentos orais sólidos além da distribuição individual diária em dose unitária é também utilizada em doentes em regime de ambulatório quando necessário. Estes sistemas semiautomáticos permitem diminuir a ocorrência de erros, tempo de preparação e racionalização dos diversos *stocks* nas unidades de distribuição, melhorando assim a qualidade global da distribuição de medicamentos.

A identificação das gavetas das cassetes é também um parâmetro muito importante, é realizado antes de se começar a colocar a medicação. As gavetas são identificadas por serviço, nome do doente, n.º do processo, n.º da cama, bem como o dia da distribuição.

A medicação que por razões físicas não pode ser distribuída nas gavetas é devidamente identificada por doente e por serviço. Por sua vez, é de realçar que a medicação de conservação em frigorífico é retirada do mesmo imediatamente antes do envio do serviço. A entrega da medicação é então realizada por um AO dos SF [6].

Cada serviço de enfermaria tem uma hora estipulada, estabelecida com os SFH, para a entrega dos medicamentos por dose unitária. Até essa hora são constantemente verificadas as alterações da prescrição como sendo altas, transição de serviço/mudança de cama e internamento de novos doentes. Desta forma o TDT procede às alterações nas gavetas respetivas. Caso a medicação já tenha sido enviada, a distribuição é feita de forma personalizada, ou seja, individualmente para o doente. Após a saída da medicação para os serviços, os auxiliares trazem as cassetes do dia anterior e as devoluções de medicamentos não administrados devem ser contabilizadas e revertidas informaticamente no perfil do doente.

Outra função que está associada à distribuição em dose unitária é a reposição dos armazéns avançados, isto é, reposição dos *stocks* de apoio à dose unitária. É efetuada automaticamente através da geração de um pedido às 11 h das segundas, terças, quartas e sextas-feiras. Este *stock* está pré-definido e é enviado juntamente com as cassetes do respetivo serviço, com a indicação de “*stock* avançado”.

Fora do horário de funcionamento da farmácia, é apenas cedido medicação de caráter urgente, que se encontre sem *stock* nos serviços clínicos, para esta situação encontra-se um F de prevenção. No CHTV ao fim de semana e feriados a dose unitária deve ser preparada em duplicado.

Relativamente a este setor acompanhei a interpretação e validação da prescrição médica, o perfil farmacoterapêutico de cada doente, tive oportunidade de ver a interação entre Farmacêutico-Médico, Farmacêutico-Enfermeiro na resolução de problemas relativamente à prescrição. Tive contacto com a folha da prescrição de antibiótico e com as justificações relativamente a este tipo de terapêutica. No que diz respeito ao enchimento das gavetas das cassetes dos serviços clínicos, tive oportunidade de integrar no FDS, KARDEX e na distribuição da medicação que não é feita por nenhum destes sistemas semiautomáticos. Também participei na distribuição do *stock* de apoio à unidose e na devolução de terapêutica dos serviços.

3.3. Distribuição Tradicional (Clássica)

Tal como em cima já foi mencionado este serviço pretende assegurar todos aqueles pedidos que não são assegurados pela dose unitária, tais como soros, desinfetantes e antissépticos, pomadas, xaropes, injetáveis de grande volume, entre outros. Esta área engloba a reposição de *stocks* dos serviços, a reposição de *stocks* por níveis e ainda é responsável pelo circuito dos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes. É constituída por uma sala, que se encontra ao lado do armazém geral, essa sala é munida de prateleiras com os medicamentos organizados por ordem alfabética consoante a DCI, no entanto os antibióticos, antídotos, colírios e pensos encontram-se separados da restante medicação por uma questão de organização.

Existe um mapa semanal, com os dias específicos para a satisfação dos pedidos de cada serviço. O pedido é efetuado, idealmente, uma vez por semana, no entanto pedidos urgentes de cada serviço e pedidos de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes podem ser pedidos diariamente. Ao sábado e domingo apenas são atendidos pedidos urgentes.

Para cada serviço é definido um *stock* quantitativo e qualitativo entre Farmacêutico, Diretor do Serviço e Enfermeiro chefe. O pedido de reposição desses *stocks* é efetuado *online* ou através de papel, posteriormente é emitida a “listagem de *Picking* para aviamento” caso seja um pedido *online*. O pedido é atendido e é enviado para o serviço em questão por um AO. O atendimento dos desinfetantes/antissépticos é feito no próprio dia de cada serviço e o pedido dos soros é efetuado

no dia anterior ao do serviço. Depois de ser efetuado a conferência dos pedidos, deve ser assegurado o débito de consumo ao respetivo serviço [6].

Tendo em conta a conjuntura atual, a necessidade de rentabilizar os recursos e evitar desperdícios é fundamental. Assim, os SF do CHTV podem aceitar ofertas de profissionais do hospital, doentes ou familiares com o intuito de serem aproveitados e usados pela instituição. É necessário uma validação cuidada no que diz respeito a lotes e prazos de validade, em verificar se o medicamento se encontra em boas condições. A este nível, tive a oportunidade de participar neste circuito, no que se refere à triagem das ofertas recebidas e ao respetivo registo quantitativo e qualitativo.

Neste serviço existe ainda um “meio de transporte” quer de medicação quer de receitas, o sistema de transporte pneumático, que utiliza o vácuo para fazer chegar ao destino correto. Ao lado deste sistema está uma lista com os locais de destino do serviço (cada um tem um número específico).

3.3.1. Reposição por *Stocks* Nivelados

Também este sistema é definido por *stocks* pré-definidos, no entanto, neste sistema, existem carros onde os medicamentos bem identificados são armazenados. Este serviço é assegurado para os seguintes serviços clínico:

- Obstetrícia A (quinta-feira);
- Bloco Operatório (segunda-feira);
- Obstetrícia B/ginecologia (quinta-feira);
- Urgência obstétrica e ginecológica (segunda-feira).

Os carros são levados para os SF, semanalmente, é posteriormente emitido um documento com os níveis pré-definidos dos *stocks* de cada medicamento e depois é conferido manualmente quantas unidades faltam para perfazer o *stock* pretendido.

3.3.2. Psicotrópicos e Estupefacientes

No CHTV o circuito dos psicotrópicos e estupefacientes é assegurado pela distribuição tradicional, esta pode ser feita de duas formas:

- Distribuição aos serviços de internamento, mediante o sistema de reposição de *stock*;
- Cedência individualizada a utentes, através de uma requisição individual para determinado período de tempo, desde que a medicação pretendida seja de uso exclusivo hospitalar.

Cada serviço clínico tem um *stock* previamente definido (quantidade e qualidade). O levantamento é efetuado presencialmente aos SF pelo Enfermeiro, mediante apresentação da prescrição em duplicado em papel e do destacável da ficha de controlo de cada medicamento devidamente preenchida para reposição de *stock*. Este destacável faz-se corresponder ao cabeçalho com a mesma numeração que se encontra em arquivo nos SF na sala do cofre. Assim, é

restituído o *stock* pretendido, devendo ficar registado no cabeçalho (já agrafado ao destacável) o n.º de saída informática da requisição. É também elaborada uma nova ficha de controlo, sendo o destacável enviado aos serviços para respetivo registo e o cabeçalho fica arquivado na farmácia [6].

Na ficha de controlo de *stock* por medicamento, existente no cofre, é registado a data, o lote do medicamento em causa, tendo em atenção ao prazo de validade do medicamento, serviço prescriptor, n.º informático atribuído à requisição do serviço e a quantidade remanescente.

A cedência individualizada a doentes externos aplica-se, particularmente a doentes de consulta da dor, hospital de dia ou de consulta externa, desde que o medicamento seja de uso exclusivo hospitalar. Neste caso é entregue ao próprio doente ou a alguém que o represente, sendo a requisição assinada por quem recebe de acordo com os requisitos legais exigidos. Tal como na situação anterior faz-se a saída informaticamente, por lote, tendo em atenção ao prazo de validade do medicamento, regista-se o n.º na receita e arquia-se em pasta própria.

É também importante referir que trimestralmente é enviado ao INFARMED o movimento de estupefacientes e psicotrópicos.

Todos estes requisitos são necessários para um melhor controlo deste tipo de medicação, embora não seja a única. O Mifegyne[®], uma anti-hormona cuja ação consiste em bloquear os efeitos da progesterona, uma hormona que é necessária para a continuação da gravidez, devido à sua cedência ser tão restrita é de igual forma controlada.

Nesta parte além do acompanhamento da cedência de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes e de tomar conhecimento da legislação associada a este tipo de distribuição [15], tive ainda oportunidade de acompanhar um inventário e ter a noção da importância do mesmo, para rastrear erros. Este tipo de medicação tem uma legislação especial: *Lei n.º 45/96 de 22 de janeiro*, que define a execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos.

3.3.3. Distribuição Personalizada

Na distribuição tradicional, normalmente os medicamentos são fornecidos por serviço e não por doente, mas em situações específicas, como é o caso de medicamentos extra-formulário a cedência de medicamentos específicos para um dado doente pode ser feita. É necessário que exista um extra-formulário devidamente autorizado pelo CA em que apresente as devidas justificações (ex. sugamadex[®]). Também se pode vender um medicamento (a preço de aquisição) que não seja de uso exclusivo hospitalar, uma vez que se comprove (por carimbo) que em 3 farmácias diferentes o referido medicamento está esgotado.

4. Farmacotecnia

A evolução dos Cuidados de Saúde determina uma prestação de Cuidados Farmacêuticos cada vez mais dirigidos ao doente, o que pode levar a uma adaptação da terapêutica farmacológica. Nem sempre a indústria farmacêutica dá resposta a essa necessidade de adaptação, ou seja, um ajuste da terapêutica pode levar a uma necessidade de fracionamento de doses, a partir de formas farmacêuticas já existentes no mercado (ex. papeis medicamentosos) ou a partir da criação de novas formas farmacêuticas adaptadas aos doentes (ex. xarope para crianças). Neste sentido torna-se importante que a Farmácia Hospitalar integre nos seus serviços uma área de Produção e Controlo- a Farmacotecnia. Esta área é onde são efetuadas as preparações farmacêuticas que são destinadas ao tratamento de doentes específicos ou com patologias específicas. A farmacotecnia assegura uma maior qualidade e segurança na preparação de medicamentos, tem uma resposta às necessidades específicas de determinados doentes, colmatando situações onde não existe disponibilidade por parte do mercado fornecedor [2-4].

A farmacotecnia no CHTV é constituída por duas áreas, um laboratório para a preparação de manipulados estéreis e outro para preparação de manipulados não estéreis. Por sua vez o laboratório estéril é constituído por uma sala de apoio e uma antecâmara que faz ligação com duas salas “limpas” cada uma com uma Câmara de Fluxo Laminar (CFL) e onde o ar é filtrado através de filtros HEPA. Numa das salas “limpas” encontra-se uma CFL vertical, em que a pressão da câmara é negativa e é útil para a preparação de manipulados citotóxicos. Na outra sala encontra-se uma CFL horizontal, em que a pressão na câmara é positiva e é utilizada para a preparação de manipulados que não sendo citotóxicos necessitem de um ambiente asséptico (ex.: imiglucerase, cefuroxima, talco esterilizado, entre outros). O controlo da pressão torna-se então um parâmetro muito importante que deve ser vigiado e controlado, quer no interior da câmara quer no interior da sala e da antecâmara.

A sala dos não estéreis é equipada com todo o material necessário à boa preparação dos manipulados: balança, matérias-primas, banho termostaticado, provetas, local de lavagem de material com água corrente, almofarizes de vidro e de porcelana, material de pesagem, entre outros.

4.1. Preparação de Medicamento Manipulados Citotóxicos

A manipulação de fármacos citotóxicos de formas centralizada nos SF, veio permitir uma maior racionalização da utilização desses fármacos, uma melhor gestão dos riscos e dos stocks. Assim, é da competência do Farmacêutico Hospitalar, a preparação e a distribuição adequada dos diferentes ciclos de quimioterapia que são prescritos pelo médico diariamente [3].

Os protocolos de quimioterapia normalmente são administrados em ciclos de tratamento, tanto pode ser apenas referente a um fármaco como pode ser a associação de vários fármacos. A combinação das quimioterapias normalmente é designada por siglas, e devido ao facto de estes

tratamentos serem tão agressivos, esses protocolos também incluem pré-medicação para combater esses efeitos adversos. Todos estes tratamentos são individualizados e a necessidade de se ajustar a dose para cada doente é fundamental [6].

Esta medicação além de ser agressiva para o próprio doente torna-se também tóxica para quem o está a manipular, desta forma o seu manuseamento deve obedecer a algumas regras de segurança. A reconstituição de formas farmacêuticas citotóxicas deve ser efetuada em zonas destinadas para o efeito e por pessoal com preparação técnica adequada, utilizando equipamento de proteção como vestuário protetor, luvas específicas para a preparação de citotóxicos e máscara. A maioria destes fármacos apresenta efeitos teratogénicos pelo que não devem ser manuseados por grávidas ou mulheres a amamentar [3].

No CHTV este setor ainda não se encontra informatizado, portanto a prescrição é rececionada pelo farmacêutico em formato de papel, através de um modelo próprio do hospital “folha de terapêutica/hospital de dia”. É importante verificar se a prescrição se encontra bem preenchida e assinada pelo médico. O médico por sua vez faz a prescrição segundo protocolos definidos por *guidelines* nacionais e internacionais para a patologia em causa. A posologia estabelecida para cada citotóxico será em função da superfície corporal do doente e/ou peso, e de eventuais reduções devidamente expressas na prescrição. A prescrição pode ainda conter informações adicionais, que considere necessário à segurança da preparação/administração dos citotóxicos [3,6].

Após a receção da prescrição o farmacêutico analisa o pedido para verificar a sua coerência e segurança, no que diz respeito às dosagens das substâncias ativas e à inexistência de incompatibilidade e interações que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente. Quando surgem dúvidas é contactado o médico prescriptor. Se o próximo ciclo já ficou “agendado” é importante confirmar o pedido com os serviços clínicos no próprio dia, mediante nova prescrição. Todos os protocolos que impliquem 5 dias de terapêutica serão agendados, sempre que possível, de segunda a sexta-feira [3,6].

Após a receção e validação por parte do farmacêutico responsável, é anotado na agenda a hora e receção da prescrição e são elaborados rótulos de identificação da medicação. Estes devem ser em duplicado e devem conter [6]: Nome do doente; Serviço; Data de administração; Medicamento; Dose total e volume correspondente; Volume de diluição; Volume final; N.º de mecanográfico do Farmacêutico responsável. Estes rótulos servem de base para a preparação dos tabuleiros da quimioterapia. Qualquer anomalia ou erro detetado deve ser descrito referenciado em modelos para o efeito.

A preparação dos medicamentos manipulados citotóxicos tem início quando estiver validado aproximadamente 80% das prescrições previstas. Antes do início da preparação é necessário:

- Que se retire do *stock* o número de embalagens dos citotóxicos necessários para os tratamentos mediante as prescrições validadas (os citotóxicos encontram-se no armazém

geral, num armário bem identificado). É registado o lote e a validade de cada medicamento utilizado por doente;

- Que se coloque os citotóxicos em tabuleiros inox para o transporte para a sala de apoio da Unidade Centralizada de Preparações de Citotóxicos (UCPC);
- Retirar toda a cartonagem dos medicamentos citotóxicos;
- Colocar os frascos/ampolas de cada medicamento num tabuleiro em inox, de forma a assegurar a separação por princípio ativo;
- Colocar os solventes de reconstituição, soros de diluição e sistemas de administração a utilizar (infusores);
- Fazer uma primeira descontaminação ao *transfer* com álcool a 70° e colocar lá o restante material descontaminado.

A descontaminação de frascos de soro e de todo o material que entra na sala branca é feita uma primeira vez á entrada do *transfer* e uma segunda no momento da utilização para a preparação. Para o interior da câmara entram dois TDT's, o manipulador e o adjunto devidamente equipados, que podem alternar entre si. Os TDT's devem iniciar a limpeza da CFL com álcool a 70° e com uma compressa limpar o excesso de álcool. Para assegurar a estabilização do fluxo de ar da câmara deve aguardar-se 5-10 minutos para começar a manipular.

A preparação é feita por medicamento, começando preferencialmente pelos anticorpos monoclonais e dando prioridade aos tratamentos com tempo de administração mais prolongado. A ordenação da sequência da preparação está sob a responsabilidade do farmacêutico [6].

A preparação de citotóxicos deve seguir técnicas assépticas e existem algumas regras básicas que devem ser cumpridas:

- Realizar apenas movimentos indispensáveis e de um modo lento;
- A preparação de citotóxicos no interior da câmara deve ser efetuada na sua área central (“zona de separação de fumos”), permitindo uma recirculação de ar adequada, impedindo a poluição do ambiente que se pretende preservar;
- Sempre que se troque de medicamento, limpar a bancada de trabalho com uma compressa limpa embebida em álcool a 70°;
- É obrigatório que a janela do *transfer* apenas seja aberta de um lado quando a outra se encontra fechada;
- Não espirrar, tossir ou assoar-se junto à CFL;
- Não se deve trabalhar na CFL quem apresentar infeções, sobretudo das vias respiratórias.

As preparações prontas são colocadas do lado direito da CFL. O TDT de apoio procede à rotulagem do saco/seringa contendo o citotóxico preparado e coloca-o no respetivo saco protetor (saco preto) previamente rotulado pelo F. Durante a preparação o TDT verifica sempre se o produto é o correspondente ao pretendido e inspeciona alterações físicas que possam indicar incompatibilidade ou degradação. No caso de se ter detetado algumas anomalias é informado o

Farmacêutico responsável que desencadeará as ações corretivas necessárias. Para além da dupla verificação de volumes medidos (pelo técnico manipulador e pelo de apoio) deverão ser registados diariamente os volumes remanescentes dos fármacos [6].

Após validação pelo farmacêutico as preparações são seladas e colocadas dentro de carros de transporte identificados para o devido efeito (símbolo do *biohazard*/citotóxico) e é contactado o serviço requisitante para que este proceda ao levantamento da medicação.

Idealmente, os fármacos citotóxicos deveriam ser acondicionados em oncofrascos (frascos revestidos com folha de plástico e com o fundo reforçado), conferindo uma dupla proteção (contaminação e queda). No entanto, esta situação não invalida a hipótese da ocorrência de um derrame, queda ou contacto accidental. Como tal, devem estar instituídas normas e procedimentos de forma a orientar o manuseamento deste tipo de embalagens e é imprescindível a existência de um *kit* de derramamento, com as respetivas instruções de utilização. Durante o estágio foi-me dado a conhecer o *kit*, bem como os locais da sua existência (no armazém geral ao lado dos citotóxicos e na sala de apoio da UCPC [16,17]).

Todo o material utilizado e em contacto com os citotóxicos é acondicionado em contentores apropriados existentes na CFL do lado direito. Este material compreende agulhas, filtros de arejamento (*spikes*), seringas e ampolas com restos de solução que não permitem o aproveitamento. Todas as materiais/resíduos não citotóxicos (ex. invólucros dos sacos) são acondicionados em sacos transparentes. No final do trabalho, os TDT's removem os contentores e sacos com material contaminado e não contaminado e transportam-nos para a antecâmara. Já na antecâmara, é fechado o saco contendo o material de vestuário irrecuperável (batas, luvas, mascara e touca). Todos os resíduos tóxicos são encaminhados para o circuito da inceneração.

No final da sessão de trabalho é registado o número total de preparações efetuadas e o tempo de exposição dos TDT's. O registo do consumo dos medicamentos citotóxicos e a pré-medicação cedida é efetuado através do programa SGICM ao serviço requisitante e ao doente, respetivamente, pelo farmacêutico ou TDT [6].

Outras responsabilidades do Farmacêutico:

- Fornecimento individualizado da terapêutica adjuvante, pré-medicação e citotóxicos orais, bem como respetivo débito informático por doente;
- Controlo do *stock* de citotóxicos e requisição de material de consumo clínico;
- Contacto e interligação com o corpo clínico e enfermagem;
- Registar erros detetados em qualquer fase do circuito;
- Verificação de falta de medicamentos e materiais clínicos.

O controlo microbiológico compreende o controlo do ar, de superfícies e do pessoal. A monitorização microbiológica é realizada na primeira semana de cada mês (preferencialmente às segundas-feiras) no interior e exterior da câmara. Nas restantes segundas-feiras é efetuado apenas controlo microbiológico das placas correspondentes á monitorização do interior da câmara. O

farmacêutico identifica as placas de contacto com o local da colheita em que vai ser efetuado, entregando-as aos TDT's.

Semanalmente às sextas-feiras, no final do trabalho, é feito uma limpeza mais profunda da CFL com ANIOS® ou outro produto para o mesmo efeito de acordo com a política instituída pela CCI [6].

Neste setor tive oportunidade de ver todos os passos, desde a validação da prescrição, efetuar contas das dosagens específicas para cada doente, organização de todo o material necessário à preparação dos citotóxicos, como sendo soros, glicose, água para a reconstituição de alguns citotóxicos. Tive oportunidade ainda de acompanhar todo o procedimento da manipulação, de verificar algumas especificidades de alguns citotóxicos. Acompanhei a Farmacêutica ao hospital de dia, tive oportunidade de me aperceber da interligação entre Farmacêuticos, Enfermeiros e Médicos, que nesta área é fundamental para o bom funcionamento do serviço e ainda da importância do F para resolver questões práticas colocadas pelos Médicos/Enfermeiros. Ainda tive oportunidade de acompanhar a realização de um dos indicadores de qualidade desta área, todos os meses é apontado o n.º de casos de erros detetados e depois faz-se um rácio contabilizando o n.º de preparações (n.º de casos de erros/ n.º de preparações).

4.2. Preparação de Medicamentos Manipulados Não-estéreis e Estéreis (não Citotóxicos)

As preparações de manipulados dirigem-se na sua grande maioria a recém-nascidos, doentes pediátricos, doentes idosos e a doentes com patologias específicas. As fórmulas magistrais foram durante muitos anos a única via para a elaboração de fórmulas medicamentosas. Com o desenrolar da indústria farmacêutica essas preparações foram começando a diminuir, bem como a personalização de cada fórmula farmacêutica. Para algumas populações, nomeadamente a pediatria, este aspeto é mais preocupante, pois são muito poucos os fármacos adaptados a esta população. Neste sentido é importante que o hospital se encontre preparado para a elaboração de manipulados solicitados pelos médicos [18].

A prescrição é rececionada pelo F ou pelo TDT informaticamente ou em papel. O original da prescrição em papel ou a impressão da prescrição informática são arquivados em pastas próprias para o devido efeito que se encontram no laboratório. A validação do pedido é feita pelo F, este analisa e verifica a coerência e a segurança da prescrição no que diz respeito à dose e à inexistência de incompatibilidades e interações que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente. Efetua todos os cálculos necessários para a preparação do manipulado com as indicações terapêuticas. Caso surjam dúvidas é contactado o prescritor.

No laboratório são encontradas capas com as fichas técnicas dos manipulados existentes no serviço, quer de preparações estéreis, quer das preparações não-estéreis, portanto quando surge um pedido de manipulado é necessário verificar a existência da mesma para o medicamento em causa. Caso não exista, o Farmacêutico analisa a viabilidade da prescrição do manipulado em

causa, relativamente à existência de uma fórmula de preparação do medicamento, caso encontre uma que seja adequada elabora a ficha técnica do manipulado.

A ficha técnica do manipulado apresenta a data da realização/revisão, informações relativamente aos componentes do preparado, os materiais/instrumentos que são necessários, o modo de preparação, bem como a descrição em termos de características organolépticas que o manipulado deve apresentar no final. A ficha ainda contém um exemplo do rótulo do produto, a indicação do manipulado, a estabilidade e conservação e como deve ser feito o acondicionamento. É também, sempre que possível, colocado a fonte bibliográfica que se utilizou para realizar a ficha técnica. Ainda no mesmo arquivo (depois das fichas técnicas de produtos) existe uma ficha de preparação do manipulado, que tem que ser preenchida sempre que se faz uma preparação do manipulado bem como o respetivo rótulo. Essa ficha é preenchida com:

- A data da preparação;
- Designação atribuída à preparação a efetuar com a indicação da concentração (se aplicável);
- Quantidade a preparar;
- Fórmula farmacêutica, onde deve estar descritas todas as matérias-primas a utilizar e respetivas quantidades, lotes, validades e quantidade pesada/medida;
- Número do lote do manipulado;
- Especificidade do equipamento usado;
- Modo de preparação, com todos os passos que devem ser realizados;
- Ensaio de verificação bem como todas as especificações associadas;
- Material de embalagem, com indicação do n.º de lote, tipo de embalagem, capacidade do recipiente, material de embalagem;
- Prazo de utilização e condições de conservação.

Todos os passos da ficha devem ser preenchidos pelo Farmacêutico supervisor e pelo manipulador (TDT), desta forma tudo o que foi feito e por quem foi feito fica registado. No final da ficha existe um parâmetro da conformidade do manipulado, se é aprovado ou rejeitado. Ainda na preparação de manipulados é necessário preencher uma folha com o registo dos lotes dos manipulados. Este registo apresenta de uma forma cronológica todos os manipulados realizados no serviço. Este lote atribuído aos medicamentos manipulados é alfanumérico sendo que o primeiro dígito do lote é uma letra do alfabeto e esta é introduzida sequencialmente, diariamente. Os seis dígitos seguintes são numéricos e correspondem ao dia da preparação por ordem: ano, mês e dia (ex. o segundo manipulado do dia 21 de Fevereiro de 2013 teria o seguinte lote: B130221).

Quer para as preparações estéreis quer para as não estéreis o acondicionamento e rotulagem são feitos da melhor maneira para garantir a estabilidade do preparado, deve também permitir identificar corretamente o produto. Na rotulagem devem conter as seguintes informações:

- Nome do doente (caso se aplique) e data de preparação;
- Composição com respetivas quantidades

- N.º do lote atribuído ao manipulado;
- Prazo de utilidade;
- Forma farmacêutica e via de administração;
- Outras observações como: nome do hospital e condições de armazenamento.

Todo o material deve ser descartado corretamente, o material em contacto com produtos químicos e os medicamentos rejeitados devem ser colocados no saco vermelho, com a exceção do material corto-perfurante que são acondicionados em recipientes específicos [6].

A preparação só é finalizada após o controlo do F, que deve verificar as características organolépticas, verificar massa/volume do medicamento a dispensar e registar os resultados dessas verificações na respetiva ficha de preparação do manipulado.

Após a preparação do medicamento é contactado o serviço requisitante para que este proceda ao levantamento do medicamento, é posteriormente debitado o consumo do respetivo medicamento através do programa SGICM ao doente (ex.: Nistatina) ou serviço caso se destine à utilização de vários doentes (ex. citrato de cafeína).

É importante que antes do início da preparação do medicamento manipulado seja assegurado as condições ambientais eventualmente exigidas pela natureza do medicamento a preparar, de acordo com o definido na respetiva ficha de preparação do manipulado.

4.2.1. Manipulados Estéreis (não Citotóxicos)

Tal como nos preparados citotóxicos todas as condições de assepsia têm que ser mantidas, no entanto o preparado é feito em CFL horizontal. Algumas preparações que tive oportunidade de acompanhar foram a da Cefuroxime, Vancomicina, Ceftazidima entre outras. Acompanhei também todo o processo de validação da prescrição bem com da execução de cálculos necessários.

4.2.2. Manipulados Não- estéreis

Estes manipulados já não necessitam de um ambiente estéril para a sua preparação, no entanto deve ser assegurado antes do início da preparação se:

- São respeitadas as condições ambientais eventualmente exigidas pela natureza do medicamento a preparar (ex.: *hot* para a preparação de uma solução aquosa de ácido acético);
- Estão disponíveis todas as matérias-primas, corretamente rotuladas e com prazos de validade em vigor, bem como os equipamentos necessários à preparação do manipulado (de acordo com a ficha de preparação).

Durante o estágio tive oportunidade de acompanhar a preparação de diversos manipulados, tais como solução aquosa de ácido acético, nistatina composta, colutório de anfotericina B, solução de lugol, entre outras. Tive também oportunidade de fazer uma suspensão de trimetropima 1% bem

como realizar os cálculos para a preparação dos manipulados. Ainda sobre os manipulados não-estereis acompanhei o registo de receção de matérias-primas, onde é registado a matéria-prima em questão, a fórmula química, peso molecular, condições de armazenamento, data de receção, n.º da fatura, fornecedor, n.º de lote, prazo de validade, quantidade recebida. É muito importante ainda que as matérias-primas se façam acompanhar do boletim de análises e sempre que possível de uma ficha de dados de segurança da mesma.

Outros arquivos que se encontram no laboratório: Arquivo das prescrições; Legislação; Bibliografia; Formulário galénico português; Ficha de dados de segurança de matérias-primas; Boletins de análises das matérias-primas; Registo de receção de matérias-primas e monografia das matérias-primas; Certificação de qualidade (material de embalagem); Registo de lotes; Registo de erros.

4.3. Preparação de Nutrição Parentérica

Devido às novas alternativas do mercado as bolsas de suporte nutricional no CHTV são preparadas e adicionadas nos serviços prescritores. Nesta parte foi-me dado a conhecer os vários tipos de bolsas tri-compartimentadas (Baxter, Fresenius, B|Braun) bem como as características de cada uma delas. Para a prescrição destas bolsas o aporte de azoto é o parâmetro mais importante, pois elas são identificadas preferencialmente pelas unidades de azoto. A dose depende do gasto de energia, estado clínico do doente e respetiva capacidade para metabolizar os componentes, bem como da energia ou proteínas adicionais. Assim bolsa deve ser escolhida tendo em conta esses fatores, bem como o peso corporal do doente e possíveis restrições hídricas existentes [6].

5. Ensaio Clínicos

Segundo a *Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto*, ensaio clínico é “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” [19].

De acordo com a mesma lei o Farmacêutico Hospitalar é responsável pelo armazenamento e dispensa dos medicamentos experimentais. Este pode também integrar na Comissão de Ética do hospital e neste sentido é responsável pela avaliação dos protocolos associados a cada ensaio clínico. Esta comissão é responsável ainda por assegurar a proteção dos direitos e da segurança dos participantes [3].

Quando se pretende iniciar um ensaio clínico, este deve ser avaliado e autorizado pelo INFARMED. Para além da autorização, esta entidade ainda tem competências no domínio da fiscalização e inspeção do ensaio clínico [19].

No CHTV a área destinada aos ensaios clínicos contem armários fechados com acesso restrito para o armazenamento da medicação, um frigorífico caso a medicação seja termolábil e uma estante com toda a documentação dos ensaios clínicos. Cabe ao Farmacêutico além da avaliação dos *dossiers* de cada ensaio clínico, o controlo de todo o circuito do medicamento, desde a sua receção, armazenamento, preparação, dispensa, devolução e inutilizações, sempre com registos de datas, quantidades, n.º de lote e prazo de validade. É importante que o F nesta área esteja atento a qualquer desvio ao protocolo que possa surgir e relatar ao promotor o sucedido.

Foi possível neste setor conhecer a legislação relativamente aos ensaios clínicos, bem como as atividades desenvolvidas pelo farmacêutico nesta área. Tive oportunidade de ver a receção das amostras dos ensaios e a confirmação das mesmas às entidades responsáveis (que pode ser via internet ou via telefone), a conservação das mesmas, a regularização da ficha de cada participante bem como algumas devoluções.

6. Farmacovigilância

Além dos ensaios clínicos o INFARMED também é responsável pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF). Este visa melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública, através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos [20]. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é definida como o “conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das reações adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos, baseados no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos, após a sua cedência ao doente” [21].

Portanto é da competência do Farmacêutico e de qualquer outro profissional de saúde estar alerta e notificar todas as suspeitas de reações adversas graves, mesmo que já descritas, todas as suspeitas de reações adversas não descritas mesmo que não sejam graves bem como todas as suspeitas de aumento da frequência de reações adversas (graves e não graves).

Apesar de no período do estágio não ter reportado nenhum efeito adverso foi-me dado a conhecer todos os procedimentos bem como a legislação em vigor para o devido efeito.

7. Comissões Técnicas

Segundo o *Decreto-Lei nº 188/2003, de 20 de agosto* os Hospitais têm que apresentar órgãos de apoio técnico, entre elas encontra-se a Comissão de Ética, de Infecção Hospitalar e de Farmácia e de Terapêutica, sendo o Farmacêutico parte integrante destas comissões [22]. No CHTV além da Comissão de Controlo de Infecção (CCI), da Comissão de Ética (CE) e da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) participa ainda na Comissão de Antibióticos (CA).

Embora durante o período de estágio não tenha participado em nenhuma reunião de comissão, tomei conhecimento do enquadramento legal das comissões, das suas constituições e funções.

8. Informação e Documentação

Tive a oportunidade de assistir a uma formação intitulada “Eylea® - aflibercept- uma nova visão para a DIM). DMI húmida é caracterizada por neovascularização coroideia patológica (CNV). A exsudação de sangue e fluido da CNV pode causar espessamento ou edema retiniano e/ou hemorragia sub/intrarretiniana, resultando na perda de acuidade visual. O aflibercept é uma proteína específica que se liga ao Fator de Crescimento Endotelial Vascular-A (VEGF-A) e ao Fator de Crescimento Placentar (PlGF) com mais afinidade do que os seus recetores naturais e, conseqüentemente pode inibir a ligação e ativação destes recetores. Desta forma a espessura da retina diminuiu logo após o início do tratamento bem como o tamanho médio das lesões da CNV [24].

9. Conclusão

Desde o século passado até aos dias de hoje pode-se constatar um crescente aumento da participação do Farmacêutico junto do doente contribuindo desta forma para o sucesso da sua terapêutica [23]. O Farmacêutico surge então como um profissional de saúde tecnicamente qualificado para prevenir, detetar e corrigir problemas relacionados com os medicamentos, melhorando de uma forma geral a qualidade de vida do utente.

Pode-se concluir que o Farmacêutico Hospitalar, enquanto especialista e gestor de terapêutica medicamentosa, destaca-se como uma mais-valia em todo o circuito do medicamento.

O estágio no CHTV deu-me a conhecer todo o funcionamento e organização de um SFH e constatei também que o farmacêutico é um profissional polivalente capaz de integrar várias áreas dentro do Hospital, proporcionou-me uma visão bastante alargada das funções e responsabilidades do Farmacêutico dentro dessas áreas. Foi interessante integrar na prática o conhecimento teórico adquirido ao longo da minha formação académica na dinâmica dos SF do CHTV. Tive oportunidade de contactar com todas as áreas do serviço e participar nas atividades nelas realizadas.

A experiência e o conhecimento adquiridos durante o decorrer do estágio contribuiu para o meu crescimento e servirão de bases para o meu futuro como profissional de saúde.

10. Referências bibliográficas

1. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962. *Regulamento geral da Farmácia hospitalar*. Legislação Farmacêutica Compilada;
2. Farmacêuticos, O.d., Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, 1999;
3. Hospitalar, C.E.d.F., Manual de Farmácia Hospitalar, 2005;
4. Crujeira R, Furtado C, Feio J, Falcão F, *et al.* *Programa do medicamento hospitalar*. Ministério da Saúde. 2007;
5. Publicação do Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, ed. 2, 2010;
6. Serviços Farmacêuticos do CHTV. Procedimentos operativos e internos;
7. INFARMED, Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), ed. 9, 2006;
8. Sinfic. *A Curva ABC e a Gestão de Stocks* [online] [citado a 23 de março 2013] Disponível em: <http://www.sinfic.pt/SinficWeb/displayconteudo.do2?numero=46022>;
9. Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março. *Regulamento sobre Autorizações de Utilização Especial e Excepcional de Medicamentos*. Legislação Farmacêutica Compilada;
10. INFARMED. *Dispensa em Farmácia Hospitalar* [online] [citado a 23 de março 2013] Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/A_VALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacacia_Hospitalar;
11. Diário da República, 2.ª série – n.º 239 – 13 de dezembro de 2010;
12. INFARMED. *Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar*. Circular Normativa n.º 01/CD/2012 de 30 de dezembro;
13. Baxter Médico Farmacêutica. Resumo das Características do Medicamento- Albumina humana. [online] [citado a 25 de março 2013] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41909&tipo_doc=fi
14. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. *Registo de medicamentos derivados de plasma*. Legislação Farmacêutica Compilada;
15. Lei n.º 45/96, de 3 de setembro. *Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes*. Legislação Farmacêutica Compilada;
16. Connor TH, McDiarmid MA. *Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings*. CA: a cancer journal for clinicians. 2006;56(6):354-65. Epub 2006/12/01;
17. NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH (NIOSH). *Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Health Care Settings*. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. National Institute for Occupational Safety and Health. DHHS; 2004;
18. Martínez-Boné ME, Coronado NMJ, Martínez-Boné CCF, Rite ZI, Mier PM, Díaz SM, *et al.* *Formulación magistral en pediatría: Vox Paediatrica*. 2012; XIX(1):30-42;

19. Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto. *Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano*. Legislação Farmacêutica Compilada;
20. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. *Estatuto do Medicamento*. Legislação Farmacêutica Compilada;
21. INFARMED. *Saiba mais sobre Farmacovigilância*. [online] [citado a 25 de março 2013] Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAISSOBRE/SAIBA_MAISSOBRE_ARQUIVO/Farmacovigil%EAncia.pdf;
22. Decreto-Lei nº 188/2003 de 20 de agosto de 2003;
23. Antunes, M.d.O., *A Evolução da Intervenção Farmacêutica Hospitalar: O Papel Atual do Farmacêutico no Universo Hospitalar*, 2008;
24. Laboratórios Bayer Pharma. *Resumo das Características do Medicamento -Eylea*. [online] [citado a 25 de março] Disponível em: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121122124535/anx_124535_pt.pdf

Capítulo III- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

O estágio representa o culminar do estudo e esforço dispensado ao longo do curso e é onde finalmente o estudante de Ciências Farmacêuticas pode pôr em prática todos os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo da sua formação académica. É nesta nova etapa que se inicia o contacto com os utentes e com a realidade quotidiana de uma farmácia comunitária.

As Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) definem que “a farmácia comunitária, dada a sua acessibilidade à população é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde. É um espaço que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade sempre com a maior qualidade” [1].

Um dos principais objetivos da farmácia comunitária passa pela cedência apropriada da medicação, aconselhando sempre o utente de forma a avaliar os resultados clínicos dos mesmos [1]. Neste sentido o farmacêutico exerce um importante papel, pois representa o último elo de ligação entre o medicamento e o utente.

O presente relatório de estágio é referente ao estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Este pretende relatar os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio na Farmácia Nery (Viseu) que decorreu num período de 12 semanas, num total de 520 horas (de 25 de março a 12 de junho de 2013). Durante o período de estágio foi possível a integração numa equipa de trabalho, onde me foi inculcido todos os conhecimentos técnicos e práticos para exercer a atividade farmacêutica numa farmácia de oficina. Portanto, este relatório de estágio pretende abordar as competências técnico-científicas inerentes a este Serviço de Saúde, desde a receção de encomendas, gestão e administração, dispensa de medicamentos, aconselhamento e prestação de cuidados de saúde bem como descrever o papel do farmacêutico enquanto agente de saúde pública e como especialista do medicamento. Para tal baseei-me principalmente nas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (2009), em procedimentos internos da farmácia, bem como em toda a legislação vigente [1,2].

2. Organização da Farmácia

2.1. Enquadramento legislativo da Farmácia Comunitária em Portugal

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) é a entidade que regulamenta a abertura, instalação e fiscalização das Farmácias Portuguesas, além disso é responsável pela avaliação, autorização e inspeção. Controla ainda a produção, distribuição, comercialização e utilização de medicamentos de uso humano e veterinário, incluindo os

medicamentos à base de plantas, homeopáticos e produtos de saúde (cosméticos, higiene corporal e dispositivos médicos). Este organismo com autoridade sobre todo o território nacional assegura o cumprimento da legislação no decorrer da atividade da Farmácia de Oficina [3].

Uma série de alterações legislativas têm marcado os últimos anos da atividade profissional farmacêutica, mais especificamente no que concerne à farmácia comunitária. Estas reformas tiveram como objetivo a liberalização e o aumento da concorrência no setor. Foi liberalizado o local de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), ou seja outras superfícies, além das farmácias, têm permissão para comercializar esta classe de medicamentos [4]. Além da liberalização do mercado de MNSRM, em 2007, deu-se uma reorganização jurídica do setor, a propriedade da farmácia deixou de estar limitada a farmacêuticos, podendo-se estender a pessoas singulares ou a sociedades comerciais [5].

Outros documentos legislativos igualmente importante:

- *Portaria n.º 1427/2007, de 2 de novembro* [6] - Regula as condições e os requisitos da dispensa de medicamentos ao domicílio e através da internet;
- *Portaria n.º 1428/2007, de 2 de novembro* [7] - Define a forma de cumprimento das obrigações legalmente previstas de comunicação entre as farmácias e o INFARMED;
- *Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro* [8] - Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias;
- *Portaria n.º 455-A/2010, de 30 de junho* [9] - Regula a dispensa de medicamentos ao público, em quantidade individualizada, nas farmácias de oficina.

O licenciamento de uma nova farmácia é precedido de um concurso público que determina a atribuição do respetivo alvará, emitido pelo INFARMED. Esta atribuição é prevista pelo *D.L. n.º 307/2007 de 31 de agosto*, juntamente com a *Portaria n.º 352/2012 de 30 de outubro*, este processo é regulado consoante as regras de capitação, a distância entre as farmácias próximas e as necessidades dos utentes na acessibilidade ao medicamento [3,5].

Segundo o mesmo *D.L. n.º 307/2007 de 31 de agosto* “as farmácias não podem ser trespassadas nem a respetiva exploração ser cedida antes de decorridos cinco anos, a contar do dia da respetiva abertura ao público, na sequência de concurso público”. Ficam excluídas desse facto as situações devidamente justificadas perante o INFARMED [5]:

- A morte do proprietário;
- A incapacidade do proprietário;
- A partilha de bens por divórcio ou separação judicial do proprietário;
- A declaração de insolvência do proprietário.

No entanto, a alteração da propriedade da farmácia com mais de cinco anos de abertura pode acontecer por diversas razões, nomeadamente, quando se verifica a transmissão por venda, trespasse, arrendamento, cessão de exploração e constituição de sociedade [10]. Os factos ou negócios jurídicos que impliquem essa alteração da propriedade da farmácia têm que ser

comunicados ao INFARMED, pelo outorgante referido no alvará, ou pelo seu procurador no prazo de 30 dias a contar da respetiva ocorrência ou celebração, para efeitos de averbamento no alvará [5]. A farmácia Nery durante o meu período de estágio passou por essa situação, a equipa foi renovada bem como a direção técnica, que era da responsabilidade da Dr.^a Madalena Nery e passou a ser da Dr.^a Helena Moura.

A atividade farmacêutica caracteriza-se pela responsabilidade e pela independência do exercício profissional, o que traz consequências éticas e morais. Por isso, para além das normas jurídicas específicas, a atividade farmacêutica é ainda regulada pelas normas deontológicas e pelas Boas Práticas de Farmácia. O Código Deontológico foi inserido no Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, aprovado pelo *Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro*, e define os deveres dos profissionais de forma a garantir uma boa prática profissional [11]. O Código Deontológico tem força de lei e regulamenta a conduta ética da atividade farmacêutica. A violação deste código conduz a processo disciplinar instaurado pelos órgãos próprios da Ordem dos Farmacêuticos.

2.2. Recursos humanos e suas funções

Apesar das instalações físicas, dos equipamentos e dos recursos financeiros serem fundamentais numa farmácia de oficina, as pessoas são os recursos humanos que dão corpo e a alma à farmácia, pois esta é uma atividade onde a relação comercial está baseada num modelo de atendimento personalizado. Além disso a farmácia é o último elo na cadeia da prescrição e os colaboradores desta têm a responsabilidade de serem os últimos profissionais de saúde em contacto com o utente, esclarecendo de forma mais adequada quaisquer dúvidas que possam existir sobre a terapêutica instituída e prestando um aconselhamento farmacológico sempre que necessário.

Segundo o *DL n.º 307/2007, de 31 de agosto*, as farmácias dispõem de pelo menos um Diretor Técnico e de outro farmacêutico, sendo que os farmacêuticos devem, tendencialmente, constituir a maioria dos trabalhadores da farmácia. Podendo ser coadjuvados por outros colaboradores devidamente habilitados [5].

Posto isto, a farmácia Nery é constituída, atualmente, pela diretora técnica, a Dr.^a Helena Moura, por um Farmacêutico Adjunto, por uma Técnica de Farmácia e por uma Ajudante Técnica. Outros colaboradores externos à farmácia que nela exercem a sua atividade, através de serviços prestados à farmácia Nery são: a podologista, a nutricionista e o enfermeiro responsável pelo *shiatsu*.

A principal responsabilidade do farmacêutico é zelar pela saúde e bem-estar do utente, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. O aconselhamento sobre o uso racional dos medicamentos é fundamental bem como o seguimento e monitorização dos doentes. Cabe ainda ao farmacêutico supervisionar, verificar e avaliar as tarefas delegadas no pessoal de apoio, intervindo sempre que necessário e garantir que a restante equipa de trabalho

possua formação atualizada para as tarefas que desempenham [1]. Compete então, em especial, ao diretor técnico [5]:

- Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- 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 encontre em condições adequadas de higiene e segurança;
- Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica.

Outras atividades específicas da exclusividade dos farmacêuticos e que me foi permitido observar durante o estágio curricular foram: o contacto com outros profissionais de saúde, controlo de psicotrópicos e estupefacientes e contacto com os centros de informação do medicamento.

Para executar estas atividades o farmacêutico deve manter-se informado a nível científico, ético e legal. A formação continua através de formações científicas, cursos, simpósios, congressos, entre outros, é uma obrigação profissional pois contribuem para a sua atualização profissional e reforço das suas competências [1].

As funções desempenhadas pelo resto da equipa, que me foi possível proceder e acompanhar foram a seguintes: atendimento, aconselhamento, receção de encomendas, determinação de parâmetros bioquímicos, conferência da faturação e receituário, gestão de *stocks* e validades, regularização de devoluções e notas de crédito.

2.3. Localização da Farmácia e horário de funcionamento

A farmácia Nery (Fig.1) localiza-se em Abaveses, uma freguesia próxima do centro da cidade de Viseu, ficando perto do Hospital Psiquiátrico de Viseu. O horário de funcionamento da farmácia ao público é das 8:30 às 20 horas aos dias de semanas e das 9 às 13 horas ao sábado. Nos dias de serviço a farmácia encontra-se aberta até às 24 horas, sendo posteriormente os atendimentos até às 8:30 do dia seguinte realizados através do postigo de atendimento noturno.

2.4. Espaço físico da farmácia

A farmácia Nery reformulou o seu espaço físico há cerca de 4 anos para melhorar a prestação de cuidados de saúde aos utentes da farmácia e para aumentar o leque de serviços, tudo em prol das

necessidades e exigências dos utentes. Desta forma procedeu-se a um melhor aproveitamento do espaço físico tendo em conta o DL n.º 307/2007, de 31 de agosto [5].

2.4.1. Espaço exterior

Tal como regulamenta o DL n.º 307/2007 de 31 de agosto, a farmácia deve apresentar, de forma visível, as seguintes informações:

- Identificação da farmácia;
- O símbolo de “cruz verde”;
- O nome do diretor técnico;
- O horário de funcionamento;
- A farmácia de serviço;
- Entre outras informações (ex.: os serviços farmacêuticos que a farmácia disponibiliza).

Além desta informação essencial é importante que a farmácia apresente uma boa acessibilidade para os utentes. Para assegurar essa norma a farmácia Nery apresenta um parque de estacionamento para utentes da farmácia, uma porta de entrada com sensor para a área de atendimento ao público, bem como do *FarmaDrive*, que pode ser utilizado no caso de pessoas com dificuldades motoras e adultos com crianças.



Figura 1. Aspeto exterior das instalações da Farmácia Nery [12].

2.4.2. Espaço interior

A farmácia Nery é uma farmácia bastante ampla e moderna, de fácil movimentação, permitindo um rápido acesso a qualquer uma das zonas que a constituem. No espaço interior da farmácia consta a designação do Diretor Técnico num local bem visível, bem como do resto da equipa através de um cartão contendo o nome e título profissional [1]. A legislação atual, *deliberação n.º 2473/2007 de 24 de dezembro*, define que as farmácias devem dispor de instalações adequadas à prossecução da sua atividade, designadamente para garantir a segurança, conservação e preparação de medicamentos, assim como a acessibilidade e privacidade dos utentes e respetivo

pessoal. Assim, as farmácias devem apresentar no mínimo as seguintes áreas, com as seguintes dimensões [13]:

- Sala de atendimento ao público com, pelo menos, 50 m²;
- Armazém com, pelo menos, 25 m²;
- Laboratório com, pelo menos, 8 m²;
- Instalações sanitárias com, pelo menos, 5 m²;
- Gabinete de atendimento personalizado, exclusivamente para a prestação dos serviços a que alude o n.º 2 do artigo 3.º da *Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro* [8], com, pelo menos, 7 m².

Para além destes espaços obrigatórios, a farmácia Nery ainda apresenta outros espaços de cariz facultativo: Gabinete de gestão e direção técnica; Gabinete destinado a tratamentos estéticos; Gabinete da nutricionista; Gabinete destinado a consultas de podologia, *shiatsu* e acupuntura; Área de receção de encomendas; Posto de *FarmaDrive*; Biblioteca; Área de repouso e refeição; Sala com o servidor principal e impressora fiscal.

2.4.2.1. Área de atendimento ao público e de exposição

Trata-se de uma zona muito ampla e com bastante luminosidade, apresentando 6 postos de atendimento independentes, com mobiliário simples e funcional que permite uma boa comunicação entre o profissional de saúde e o utente (Fig.2). Cada posto de atendimento contém uma impressora para impressão dos versos das receitas e talões, leitor ótico de barras, terminal de multibanco e a correspondente saída de medicamentos emitidos pelo sistema robótico. Atrás da área de atendimento estão posicionados alguns lineares, onde se podem encontrar medicamentos/produtos que estão à vista do utente mas que não estão ao seu alcance (ex.: MNSRM, produtos sazonais, complexos vitamínicos, produtos específicos de higiene oral, produtos fitoterápicos, produtos homeopáticos e produtos veterinários). Também se encontra nesta zona de atendimento algumas gavetas onde são armazenados produtos diversos (ex.: ligaduras, pensos, termómetros, dedeiras e pinças) e ainda medicamentos sujeitos a receita médica que se optou por não serem incluídos no robô, devido à sua alta rotatividade ou porque a sua dimensão assim não o permite (ex.: aspirina GR e alguns contraceptivos orais). Atrás da zona de atendimento, numa zona mais resguardada, encontra-se um frigorífico para os medicamentos que necessitam de conservação especial e gavetas deslizantes onde se encontram os xaropes, pomadas, saquetas e ampolas, organizados de forma alfabética.

A área de exposição (Fig.2), na farmácia Nery, complementa a área de atendimento ao público e ocupa o restante espaço disponível. São principalmente produtos de dermocosmética, de puericultura, produtos pré-mamã e pós-parto, produtos dietéticos, capilares, produtos de higiene íntima, preservativos, calçado ortopédico, entre outros. Estes produtos encontram-se ao dispor dos utentes e estão expostos segundo a especialidade de ação e marca comercial de forma a cativar o utente. Ainda nesta zona existe: um espaço de ótica, com exposição de óculos; um

miniparque colorido e divertido reservado às crianças onde podem brincar de forma segura enquanto os pais e/ou avós são atendidos; e junto à entrada existe também uma balança ao dispor do utente.



Figura 2. Área de atendimento ao público (esquerda) e área de exposição (direita) [12].

2.4.2.2. Gabinetes de atendimento personalizado

É um espaço próprio que garante a qualidade dos serviços prestados, assim como a confidencialidade e privacidade dos utentes. Este espaço é constituído por quatro gabinetes personalizados e por uma casa de banho para os utentes utilizarem.

Um dos gabinetes destina-se à determinação de parâmetros bioquímicos (colesterol total, glicémia e triglicéridos), medição da tensão arterial e aplicação de primeiros socorros. O segundo gabinete é mais específico para a administração de injetáveis (IM ou SC), onde se encontra uma maca, bem como todo o material necessário nesse procedimento. Os outros gabinetes destinam-se às consultas semanais da nutricionista e à realização de diversos tratamentos estéticos (ex.: cavitação e manta).

2.4.2.3. Área de receção de encomendas e armazenamento

Esta área encontra-se no andar superior, sendo uma zona reservada à equipa da farmácia. Existe uma bancada de trabalho com um computador e um leitor ótico de códigos de barras. O sistema de armazenamento robotizado também se encontra nesta área. Esta zona é espaçosa e de fácil acesso por parte dos fornecedores. Neste local as encomendas são rececionadas, conferidas e validadas e após este passo, os medicamentos são devidamente armazenadas com a ajuda do robot.

O *Rowa* (robot da farmácia) é um sistema de armazenamento automático controlado computacionalmente. Este realiza duas funções principais: armazenar e dispensar os medicamentos. O chão do robot é de vidro e uma vez que ele se encontra no piso superior, todas as suas funções são visualizadas a partir da zona de atendimento.

O armazenamento faz-se através da leitura da referência do medicamento por código de barras, o operador introduz a validade do medicamento (caso seja inferior a uma data estipulada) e coloca a embalagem no tapete rolante de uma forma específica. As dimensões da embalagem são medidas através de ultrassom. O “braço” do robot procede à arrumação dos medicamentos onde existe espaço disponível nas prateleiras.

A instalação do robot contribuiu não só para uma otimização do espaço de armazenamento como também para o aumento da disponibilidade de um atendimento personalizado. A otimização do espaço prende-se com o facto de o robot armazenar as caixas dos medicamentos aleatoriamente, dispondo-as de forma a ocuparem o menor espaço possível. A interligação do programa informático da farmácia, neste caso o *Sifarma*, e do robot permite uma fácil gestão de *stocks* e controlo dos prazos de validade, já que o robot dispensa sempre a caixa com prazo de validade mais curto, segundo o disposto: *First Expired, First Out* (FEFO). Quanto ao atendimento, a melhoria na qualidade ocorre uma vez que o tempo dispensado com a procura do medicamento diminuiu, o que permite centrar a atenção no utente e aumentar a proximidade com o mesmo. Além disso os riscos associados às trocas de medicamentos também diminuem. No entanto este sistema apresenta algumas desvantagens na medida em que é necessário a introdução da validade manualmente, só é dispensado um medicamento de cada vez e os custos associados à sua manutenção são elevados.

2.4.2.4. Posto do *FarmaDrive*

Este posto encontra-se disponível para os utentes que por diversas razões querem ser atendidos sem sair do carro, bastando apenas tocar à campainha. Funciona de igual modo aos outros pontos de atendimentos, tendo um computador, uma impressora, um leitor ótico bem como uma saída do robot para dispensar a medicação pedida. Este posto funciona como uma alternativa para quem tem dificuldades motoras, tenha crianças pequenas ou urgência no atendimento.

2.4.2.5. Laboratório de manipulados

Este espaço destina-se à preparação de manipulados, fórmulas magistrais (segundo uma receita médica) e preparados officinais (segundo uma farmacopeia) e é constituído por: uma bancada; um lavatório; armários onde constam as matérias-primas, material de vidro e outro material de laboratório; uma secretária onde se guarda os registos dos manipulados e se preenche a ficha de preparação do manipulado em causa (Fig.3). A sala deve apresentar todas as condições de iluminação, de espaço, de matérias-primas e de material necessário para a preparação do manipulado. Segundo a *deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro*, o equipamento mínimo obrigatório que um laboratório deve conter é [14]:

- Alcoómetro;
- Almofarizes de vidro e de porcelana;
- Balança de precisão sensível;

- Banho de água termostaticado;
- Cápsulas de porcelana;
- Copos de várias capacidades;
- Espátulas metálicas e não metálicas;
- Funis de vidro;
- Matrizes de várias capacidades;
- Papel de filtro;
- Papel indicador pH universal;
- Pedra para a preparação de pomadas;
- Pipetas e provetas graduadas de várias capacidades;
- Tamises;
- Termómetro;
- Vidros de relógio.



Figura 3. Sala técnica de laboratório [12].

2.4.2.6. Biblioteca - Informação e documentação científica

No mesmo piso onde se encontra o laboratório e o local de receção de encomendas, numa área mais resguardada pode-se encontrar uma estante repleta de livros da especialidade (fisiopatológicos, farmacológicos, terapêuticos e galénicos), revistas científicas, arquivos da farmácias e todos os documentos que a lei exige, nomeadamente a Farmacopeia 9.0 e o Prontuário Terapêutico 10. Outros documentos, não obrigatórios, mas indicados pelo INFARMED que também se encontram nesta zona são: o Formulário Galénico Português, Disposições Gerais, Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos, Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos, dicionário de termos médicos e as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária [1,5].

Segundo as BPF os farmacêuticos devem manter-se informados a nível científico, ético e legal para que assumam um nível de competência adequado à prestação de uma prática profissional de qualidade, sendo para isso necessário que a farmácia tenha um espaço adequado (biblioteca) às necessidades mantendo-se continuamente atualizada e organizada [1].

Desta forma em situações de dúvidas relativamente a algum medicamento pode-se consultar esta zona. Uma vez que na área da saúde é necessário sempre uma constante formação e atualização de conhecimentos, encontram-se disponíveis também centros de documentação e informação, como é o caso do Centro de Documentação e Informação de Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias (CEDIME), o Centro de Informação e Documentação Nacional da Ordem dos Farmacêuticos (CIM) e o Centro de Documentação Técnica e Científica (CDTC). O *site* do INFARMED e da Associação Nacional das Farmácias (ANF) também apresentam publicações periódicas de elevado interesse, tanto de cariz legislativo, como informativo e científico na área do medicamento e da Farmácia Comunitária. Outra fonte de informação que pode ser bastante útil no momento da cedência do medicamento é a aplicação *Sifarma 2000*, que permite consultar algumas informações importantes sobre o medicamento em causa.

2.5. Equipamento informático

O *software* informático usado na farmácia Nery é o *Sifarma 2000* (software elaborado pela Consiste, empresa gerida pela ANF) que se caracteriza por ser bastante intuitivo e de simples utilização. Este sistema informático é uma aplicação desenvolvida para a gestão diária de uma farmácia e contribui para o seu funcionamento organizado, permitindo executar a maioria das operações com rapidez e facilidade, nomeadamente [15]:

- Atendimento;
- Gestão e receção de encomendas;
- Gestão de Produtos (*Stocks*, encomendas e informação científica);
- Consulta de compras e vendas dos diferentes produtos;
- Gestão de clientes;
- Inventários da farmácia;
- Faturação;
- Atualização de preços;
- Emissão de documentos;
- Impressão de etiquetas.

Cada profissional na farmácia possui um código próprio de identificação que lhe permite a entrada no programa, sendo registadas todas as operações por ele efetuadas. O *Sifarma 2000* permite efetuar encomendas manuais, diárias e instantâneas e ainda aceder a informações como o fim de dia de cada profissional e vendas efetuadas. Ao nível da faturação permite gerir, corrigir, regularizar e imprimir o resumo de lotes e verbetes. Este *software* também permite pesquisar medicamentos por substância ativa, grupo terapêutico, nome comercial, assim como gerir todas as existências na farmácia (inventários e estatísticas de vendas de produtos).

Periodicamente, são efetuadas atualizações ao sistema, via *modem*. Isto permite a introdução de nova informação atualizada relativamente a produtos farmacêuticos, a planos de participação

e a novas funções que possam ser úteis aos utilizadores do sistema informático. Deste modo, é garantida a atualização da informação prestada [15].

A farmácia Nery dispõe ainda de um sistema de videovigilância através da gravação de imagem tanto na área de atendimento como na área de cargas e descargas.

3. Medicamentos e outros produtos de saúde

3.1. Definição de conceitos

Devido às suas características próprias, os medicamentos estão sujeitos a um enquadramento legal específico, que os distingue de todos os outros produtos de saúde. O *Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto* que refere os estatutos do medicamento, define os seguintes conceitos [16]:

- Medicamento: “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”;
- Denominação comum: “designação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde para substâncias ativas de medicamentos (DCI), de acordo com regras definidas e que não pode ser objeto de registo de marca ou de nome, ou, na falta desta, a designação comum habitual ou nome genérico de uma substância ativa de um medicamento, nos termos adaptados a Portugal ou definidos periodicamente pela autoridade nacional reguladora do sector do medicamento, o INFARMED”;
- Medicamento genérico: “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”;
- Medicamento à base de plantas: “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substância ativa 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”;
- Medicamento homeopático: “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”;
- Forma farmacêutica: “estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado”;
- Preparado oficial: “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços

farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”;

- Fórmula magistral: “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um determinado doente”;
- Matéria-prima: “qualquer substância, ativa ou não, e qualquer que seja a sua origem, empregue na produção de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo”;
- Reação adversa: “qualquer reação nociva e involuntária a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou recuperação, correção ou modificação de funções fisiológicas”;
- Reação adversa grave: “qualquer reação adversa que conduza à morte, ponha a vida em perigo, requeira a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, conduza a incapacidade persistente ou significativa ou envolva uma anomalia congénita”;
- Reação adversa inesperada: “qualquer reação adversa cuja natureza, gravidade, intensidade ou consequências sejam incompatíveis com os dados constantes do resumo das características do medicamento”;
- Receita médica: “documento através do qual são prescritos, por um médico ou, nos casos previstos em legislação especial, por um médico dentista ou por um odontologista, um ou mais medicamentos determinados”.

Além de definições, o estatuto do medicamento estabelece o regime jurídico a que obedece a autorização de introdução no mercado e as suas alterações, o fabrico, a importação, a exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância, a utilização dos medicamentos para uso humano e respetiva inspeção [16].

Outras definições igualmente relevantes que importa reter são:

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes atuam ao nível central e apresentam propriedades sedativas, narcóticas e “euforizantes”, podendo causar dependência e conduzir à toxicomania. Este grupo de medicamentos estão sujeitos a legislação específica, uma vez que, devido à sua natureza se torna indispensável controlar a sua circulação no sentido de combater o tráfico e uso ilícito destas substâncias. Assim, o *Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro* e as suas alterações, definem os condicionamentos a que ficam sujeitos o cultivo, produção, fabrico, emprego, comércio, distribuição, importação, exportação, trânsito, transporte, detenção por qualquer título e uso de plantas, substâncias e preparações psicotrópicas e estupefacientes [17].

Produto Cosmético e de Higiene Corporal é segundo o *Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de setembro* “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou

principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto e ou proteger ou os manter em bom estado e ou de corrigir os odores corporais” [18].

Medicamento Veterinário é todo o medicamento destinado aos animais (*Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de julho*). O mesmo decreto define ainda especialidade farmacêutica veterinária como “todo o medicamento veterinário preparado antecipadamente, apresentado sob uma denominação especial e sob um acondicionamento particular” [19].

Por último, Dispositivo Médico é segundo o *Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho* “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:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Controlo da concepção”.

Este decreto ainda distingue dispositivo feito por medida, dispositivo de uso único, dispositivo médico ativo e dispositivo médico implantável ativo [20].

Os medicamentos podem ser classificados segundo um sistema ATC (Anatómico - Terapêutico - Químico), segundo a finalidade terapêutica e segundo a sua forma farmacêutica. A classificação ATC é a que se encontra definida no *Sifarma 2000*, é um sistema prático, útil que divide os fármacos em 14 grupos principais consoante o sistema ao qual vão atuar (representado por uma letra), com subgrupos farmacológicos (representado por dois números), terapêuticos (representado por uma letra), químicos (representado por uma letra) e no último nível um subgrupo correspondente à substância ativa (representado por dois números). No final a classificação ATC é dada por um código. Ex.: Trato alimentar e metabolismo (1º nível- A); Medicamentos usados na diabetes (2º nível- A10); Medicamentos hipoglicemiantes orais (3º nível- A10B); Biguaninas (4º nível- A10BA); Metformina (5º nível - A10BA02). A classificação farmacoterapêutica é um sistema de classificação também válido, organiza os medicamentos de acordo com a finalidade terapêutica e encontrar-se no Índice Terapêutico (I - Medicamentos anti-infecciosos; II- Sistema nervoso cerebrosinal; III - Sistema nervoso vegetativo; IV - Aparelho cardiovascular). Ainda se podem classificar os medicamentos por forma farmacêutica, este sistema é utilizado na Farmacopeia portuguesa (capsulas, comprimidos, granulados, entre outros) [21-23].

4. Aprovisionamento e armazenamento

Na farmácia de oficina, a cedência de medicamentos, aliada ao aconselhamento, representa a atividade principal do farmacêutico bem como a mais reconhecida pelo público em geral. Mas por detrás desta atividade está todo um conjunto de funções que permite que esta decorra da forma mais correta. Para que tal se verifique é fundamental que exista uma gestão eficaz do *stock*, o que só é possível se existir uma ponderada aquisição dos produtos, bem como uma correta receção dos mesmos e um armazenamento ordenado, tendo em conta as suas condições de conservação e estabilidade, de modo a permitir um serviço rápido, eficaz e de qualidade.

4.1. Aprovisionamento

Aprovisionamento é definido como o conjunto de todas as funções e atividades que constituem o sistema centralizado de suporte ao fornecimento e disponibilidade contínua, em quantidade e com qualidade, de bens e serviços, no local exato, no momento oportuno e pelo menor custo global [2]. A diversidade de produtos deve permitir responder à procura de uma população cada vez mais e melhor informada e garantir a satisfação das suas necessidades. Sendo assim é fundamental para o bom funcionamento da farmácia uma criteriosa gestão de *stocks* e um eficaz armazenamento dos produtos farmacêuticos. O objetivo é evitar as ruturas de *stocks* e promover uma rotação do *stock* existente, de modo a evitar a acumulação e o excesso de produtos, minimizar a imobilização de capital e atualizar facilmente os *stocks* com a obtenção de novos produtos que constantemente são lançados no mercado.

De modo a garantir uma correta otimização da gestão da farmácia, o aprovisionamento deve basear-se em três aspetos fundamentais: qualidade, segurança e economia. Hoje em dia a informatização facilita em muito esse trabalho, pois fornece uma correta noção do *stock* de todos os produtos existente na farmácia, do histórico da sua aquisição, bem como o controlo diário das suas entradas e saídas.

4.1.1. Aquisição dos produtos farmacêuticos

A reposição dos *stocks* é feita em função do movimento diário de cada farmácia. Informaticamente existe uma ficha para cada produto com um *stock* mínimo e máximo que permite com eficácia ter sempre presente uma quantidade necessária de cada produto. Para a atribuição do mínimo e máximo é necessário atender aos seguintes parâmetros:

- Perfil dos clientes da farmácia (idade, poder de compra, preferências e necessidades pessoais);
- Localização da farmácia;
- Hábitos de prescrição dos médicos;
- Época do ano e altura do mês;
- Produtos mais publicitados na comunicação social;

- Produtos novos;
- Capacidade de armazenamento da farmácia;
- Campanhas de bonificação;
- Condições de pagamento.

As farmácias devem ter em *stock*, no mínimo de 3 medicamentos de cada grupo homogêneo (mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem) de entre os cinco medicamentos com preço mais baixo [26].

A aquisição dos produtos farmacêuticos, de acordo com o *DL n.º 176/2006 de 30 de agosto*, pode ser feita ao distribuidor grossista ou então diretamente ao fabricante [16].

4.1.1.1. Aquisição a laboratórios

Este tipo de aquisição é muitas vezes designado de direta, uma vez que não existe intermediários entre a farmácia e o laboratório. É feito através dos representantes desses mesmos laboratórios aquando da sua visita à farmácia. Muitas vezes associado a este modo de aquisição há um benefício económico associado, especialmente quando a encomenda é de grandes dimensões. No que respeita a este tipo de aquisição, o farmacêutico deverá ter um conhecimento profundo da realidade da farmácia, especialmente a nível de *stock*, rotatividade e sazonalidade do produto em causa.

Depois de todos os fatores serem ponderados é preenchido uma nota de encomenda cujo duplicado fica na posse da farmácia para posterior comparação com a guia de remessa que acompanha a encomenda e que serve também como comprovativo da encomenda.

4.1.1.2. Aquisição a armazenistas

Este modo de aquisição permite à farmácia reduzir bastante os seus *stocks* de produtos, uma vez que a reposição efetuada por estas entidades é realizada num curto espaço de tempo, até várias vezes por dia, respondendo desta forma às necessidades dos utentes. Deste modo, faltas pontuais por rutura de *stock* na farmácia ou a satisfação de alguma necessidade adicional, são facilmente solucionadas após a emissão da encomenda. Existem vários critérios para a decisão do fornecedor mais adequado e vantajoso, tendo em conta os seguintes parâmetros:

- Qualidade e organização do fornecedor;
- Frequência e rapidez das entregas;
- Condições de pagamento;
- Facilidade na resolução de devoluções de produtos;
- Descontos e bonificações efetuadas.

Na farmácia Nery a aquisição é feita maioritariamente a fornecedores (OCP Portugal e Cooprofar). É importante referir que estes fornecedores prestam ainda um importante serviço de

esclarecimento sobre determinadas questões relativas não só à existência e preço de certos medicamentos no mercado, mas também às dosagens presentes e quantidades disponíveis.

A encomenda aos fornecedores é feita por via informática. Numa primeira etapa procede-se à elaboração da nota de encomenda, tendo por base a proposta realizada pelo sistema informático, o qual regista o *stock* existente na farmácia de cada produto. Uma vez atingido o *stock* mínimo, ou um número inferior ao *stock* máximo, é gerada automaticamente uma proposta de encomenda de determinada quantidade de produto, de maneira a que o *stock* na farmácia esteja sempre atualizado. Outra forma de encomendar produtos é ir à ficha de produto e fazer uma encomenda forçada do número de embalagens que se deseja encomendar, desta forma é automaticamente adicionado à encomenda do fornecedor predefinido. Antes de ser enviada a proposta de encomenda ao fornecedor, esta é revista pela pessoa responsável pela sua elaboração, podendo esta acrescentar ou retirar o pedido de certos produtos. A encomenda é enviada via *modem* para o fornecedor em causa. Na farmácia Nery são feitas duas encomendas diárias, uma no fim da manhã e outra no fim do dia. Diariamente na farmácia também são realizados pedidos pontuais por telefone fazendo-se posteriormente uma encomenda manual no sistema, que corresponde ao registo do que foi encomendado.

4.1.2. Receção e conferência de encomendas

Os produtos farmacêuticos chegam à farmácia acompanhados de uma guia de remessa/fatura em duplicado, a qual permite verificar se os produtos fornecidos coincidem com os pedidos, verificar se há faltas ou produtos esgotados. Essa guia de remessa deve conter as seguintes indicações:

- Identificação do fornecedor;
- Nº da guia de remessa;
- Data e hora;
- Designação dos produtos (código, nome comercial, dosagem e forma farmacêutica)
- Quantidade enviada;
- PVP (preço de venda ao público), exceto nos produtos que são marcados na farmácia;
- Preço unitário;
- IVA (imposto sobre o valor acrescentado) a que está sujeito;
- Preço de venda à farmácia (PVF);
- Preço total da encomenda.

O processo de receção da encomenda encontra-se facilitado graças ao sistema informático. No *Sifarma 2000*, este processo inicia-se escolhendo a função “Receção de encomendas”, no qual pode conter várias encomendas realizadas (diárias e manuais), utilizando a opção “consultar” para verificamos qual das encomendas corresponde com a que se pretende dar entrada. Procede-se à leitura ótica do código de barras dos produtos presentes na encomenda caso estes sejam de frio devem ser imediatamente guardadas no frigorífico, aliás estes produtos vêm num contentor especial para assegurar as condições de temperatura. À medida que se procede a leitura ótica,

vai-se observando o estado do produto, o prazo de validade, bem como se a quantidade enviada foi a mesma que a encomendada. No final organiza-se os produtos por ordem alfabética e verifica-se os PVF (preço de venda à farmácia) e PVP (Preço de venda ao Público) caso contenha e retifica-se alguma mudança caso seja necessário. No final aprova-se a receção de encomenda e transfere-se os produtos em falta para outro fornecedor.

Na farmácia Nery além da receção normal em cima mencionada pode também ser efetuada uma receção com a ajuda do robot, a vantagem é que os produtos ao mesmo tempo que são rececionados são também armazenados.

Quando se receciona estupefacientes e psicotrópicos, a fatura deve vir acompanhada da respetiva requisição em duplicado, na qual consta o nome do fornecedor, o nome da farmácia destinatária, a designação comercial do medicamento, a dosagem, a data do pedido, a quantidade adquirida, o preço e a assinatura do diretor técnico do armazém. Esta guia vem identificada por um número único/código de barras, que corresponde ao número de registo e entrada deste tipo de medicamentos, assim como o número de requisição. Este código é exigido pelo sistema informático aquando da finalização da receção da encomenda. As duas cópias devem ser carimbadas e assinadas pelo diretor técnico da farmácia e, posteriormente, o duplicado é devolvido ao fornecedor, como comprovativo da receção do produto e o original é arquivado na farmácia durante um período de 3 anos, juntamente com a fotocópia da fatura.

Diversos problemas podem surgir aquando da receção de uma encomenda. PVP errados, produtos em falta, produtos em excesso, produtos trocados, entre outras situações. Neste caso deve contactar-se o fornecedor para o esclarecimento da situação e resolução do problema.

Quando um produto é adquirido pela primeira vez é necessário criar uma ficha de produto e preencher diversos campos, como por exemplo o PVP, *stock* mínimo e máximo, definir se é produto de robot ou não.

4.2. Marcação de preços

Nos MSRM os preços de venda ao público são previamente estipulados e marcados nas embalagens pelo que, quando se efetua a sua receção, apenas se tem que ter em atenção se houve alguma alteração de preço e efetuar a atualização ao nível do sistema informático. Os produtos cujo PVP são determinados na farmácia podem englobar alguns produtos não sujeitos a receita médica, produtos de cosmética higiene corporal, leites e farinhas lácteas, produtos veterinários, entre outros. O PVP é calculado informaticamente mediante o PVF e a margem de comercialização pela farmácia. Esta margem de lucro é definida pela farmácia e é determinada consoante o IVA e o tipo de produto [24].

4.3. Armazenamento

O armazenamento é de enorme importância pois os medicamentos devem estar em condições de conservação e acessibilidade adequadas para um serviço eficaz e de qualidade. Deve-se ter em conta as condições de estabilidade de cada produto. Para a maioria dos produtos farmacêuticos é aconselhável um ambiente seco, fresco, arejado e ao abrigo da luz, devido a estes factos o robot constitui um sistema de armazenamento que tem em conta todos esses parâmetros, além disso possui um sistema de ar condicionado para controlar a temperatura no seu interior. Os produtos que são alteráveis pelo calor devem ser salvaguardados no frio (ex.: insulinas, calcitonina, alguns colírios e vacinas). A maior parte dos medicamentos são guardados no robot, contudo a farmácia Nery também disponibiliza gavetas deslizantes para guardar excesso de produtos que se destinem à área de exposição. Também as pomadas, xaropes, saquetas e ampolas são guardadas desta forma para salvaguardar que estes produtos devido às suas dimensões sejam danificados pelo robot. Os outros produtos de saúde encontram-se na zona de atendimento ou na zona de exposição.

4.4. Controlo de prazos de validade

O prazo de validade é outro parâmetro fundamental que deve ser verificado rotineiramente. Deve-se verificar a regra do FEFO, ou seja, os produtos de prazo de validade mais curta devem ser os primeiros a serem dispensados, aliás nem se pode dispensar produtos cujo prazo de validade venha a expirar durante o período de tratamento do utente. O robot controla esse procedimento para os medicamentos que armazena. O sistema informático também facilita este procedimento, uma vez que possibilita a elaboração de uma listagem de todos os produtos farmacêuticos cujo prazo de validade vá terminar num determinado período. Desta forma com alguma frequência é impresso uma listagem e retiram-se os produtos que se encontrem com prazo de validade prestes a terminar. Depois de retirados os produtos que estejam nessa situação é realizada uma nota de devolução que será enviada ao fornecedor, o qual enviará posteriormente uma nota de crédito relativamente a cada devolução.

Este processo é de grande importância uma vez que permite salvaguardar o utente, disponibilizando sempre produtos de qualidade e segurança.

4.5. Devoluções

Além do prazo de validade estar prestes a expirar outros motivos podem levar à devolução de um produto farmacêutico, tais como: embalagens danificadas, recolha de produtos do mercado por ordem do INFARMED ou do titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), medicamentos enviados e não faturados. Nestes casos é necessário a identificação da farmácia, a quantidade do produto em causa, motivo da devolução, origem do produto (guia de remessa) e data da devolução.

5. Dispensa de medicamentos

Segundo o código deontológico da OF “a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” [11]. O farmacêutico deve ter um papel preponderante no esclarecimento, educação e aconselhamento da população já que é o profissional de saúde mais próximo e acessível. Além disso, é o último a contactar com o utente antes de se iniciar a terapêutica, devendo zelar por uma utilização correta, racional e segura da medicação, informando o utente de possíveis efeitos secundários e interações e exercendo ainda um papel ativo na farmacovigilância, tendo sempre presente a sua formação técnico-científica e os princípios éticos inerentes à sua profissão [2].

Tal como em cima já tinha sido referido, segundo o DL 176/2006 de 30 de agosto, os medicamentos podem ser classificados quanto à dispensa ao público em: medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica [16].

5.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

É importante antes de mais definir o que é Receita médica (ver seção 3.1). Durante o meu período de estágio presenciei à mudança para os novos modelos de receita médica (Anexo 3,4 e 5) em que a prescrição médica de medicamentos deve ser feita por DCI, forma farmacêutica, dosagem e apresentação, devendo ser indicada a posologia. O *Despacho n.º 15700/2012 de 10 de dezembro* refere que “a prescrição por DCI resulta de uma utilização de medicamentos genéricos consolidada internacionalmente, com inquestionável segurança, qualidade e eficácia, podendo desempenhar um papel estruturante na promoção de racionalidade e sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde, bem como gerar importantes poupanças para os cidadãos” [25]. A utilização dos modelos de receita médica aprovados pelo referido despacho ocorreu a partir do dia 1 de abril.

De acordo com a legislação portuguesa [16], estão sujeitos a receita médica os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

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

Relativamente ao tipo de receita médica, estas podem ainda dividir-se da seguinte maneira [28]:

- Receita médica renovável: apresenta uma validade de 6 meses a partir da data de emissão. Esta é composta por um original e duas vias auto copiáveis. Este tipo de receitas destina-se a doenças ou tratamentos prolongados, em que os medicamentos têm que ser adquiridos mais de uma vez. Neste tipo de receitas podem ser prescritos até quatro medicamentos diferentes, num máximo de duas embalagens por medicamento e quatro embalagens no total;
- Receita médica não renovável: tem uma validade de 30 dias a partir da data de emissão. Neste tipo de receitas podem ser prescritos até quatro medicamentos diferentes, num máximo de duas embalagens por medicamento e quatro embalagens no total;
- Receita médica especial: este tipo de receita destina-se aos estupefacientes e psicotrópicos (ver seção 5.2).

A prescrição deve ser efetuada por meios eletrónicos, exceto nos casos de Falência do sistema informático; Inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validade anualmente pela respetiva ordem profissional; Prescrição ao domicílio (não aplicável a locais de prescrição em lares de idoso); Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês [28].

Aquando da entrega da receita médica por parte do utente o farmacêutico deve, em primeiro lugar, certifica-se da autenticidade da mesma e verifica se esta obedece a certos requisitos legais e formais indispensáveis para que a medicação possa ser cedida. Para isso deve-se certificar se a receita contem os seguintes campos preenchidos:

- Identificação do utente (nome, contacto telefónico e número do cartão de utente);
- Identificação do regime de participação a que pertence o utente;
- Identificação da entidade de cuidados onde foi emitida a receita;
- Identificação do médico prescritor (código, especialidade e contacto telefónico);
- Assinatura do médico;
- Data da prescrição e validade da receita;
- DCI da substância ativa, bem como dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens e respetivo código;
- Posologia;
- Identificação de despacho, caso seja aplicável.

Na cedência de medicação, sempre que não se especificar a dosagem ou a dimensão da embalagem devem ser dispensadas as mínimas comercializadas.

Seguidamente deve ser feita a interpretação profissional da receita, ou seja, verificar para quem se destina a medicação em causa, confirmar sintomatologia apresentada (caso se aplique) verificar a existência de contraindicações, efeitos adversos, interações e preocupações especiais na toma da medicação, bem como saber se é a primeira vez que o utente vai iniciar a terapêutica ou se é para continuidade de tratamento.

Confirmando os aspetos anteriores, procede-se ao aviamento da receita, os utentes devem ser sempre informados sobre a existência de medicação mais barata e que têm o direito de opção por qualquer medicamento que cumpra a prescrição médica, exceto quando [26]:

- É assinalada “margem terapêutica estreita” ou “reação adversa” (alíneas a) e b) respetivamente das justificações técnicas);
- A prescrição assinalar “continuidade de tratamento superior a 28 dias” (alínea c) das justificações técnicas). Nesta situação, os utentes apenas podem optar por medicamentos que sejam mais baratos que o prescrito.

Durante a cedência da medicação da receita devem ser prestados os esclarecimentos necessários, de modo a assegurar o uso correto, eficaz e seguro dos mesmos, bem como fazer referencia a eventuais interações com outros medicamentos, alimentos, ou álcool. A maioria das vezes a posologia descrita na receita é transcrita para a embalagem do medicamento em causa. De seguida procede-se à atribuição do subsistema de saúde ou portaria se for caso disso.

A atual legislação prevê a possibilidade de comparticipação pelo SNS de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial, o qual se aplica a situações específicas que abrangem determinadas patologias ou grupos de doentes. No regime geral de comparticipação, o estado paga uma percentagem do preço de venda ao público dos medicamentos de acordo com a sua classificação farmacoterapêutica. O regime de comparticipação especial aplica-se a pensionistas e a utentes com patologias especiais através de diplomas específicos de cada situação. Para além da comparticipação por parte do SNS na farmácia Nery as entidades que surgem com maior frequência são: SAVIDA, SAMS centro e Caixa Geral de Depósitos. As entidades ADSE, SAD-GNR, SAD-PSP que também eram muito frequentes, a partir do dia 1 de abril passaram a ser encargo do SNS [27]. Também era frequente o aparecimento de utentes com apoios especiais por parte dos laboratórios, na presença do cartão fornecido pelos mesmos era feita a devida comparticipação (ex.: programa Solidari para o Abilify® e programa Ser+ para o Seroquel®), o programa “Apoio Lilly” (Zypressa®) não era necessário a apresentação do cartão, apenas se recolhia o código da embalagem para fazer a compartição. Estes programas eram relativamente frequentes devido à proximidade da farmácia com o Hospital Psiquiátrico de Viseu, no entanto a partir do dia 1 de junho alguns programas de apoio deixaram de ser realizados (ex.: Apoio Lilly e programa Ser+).

Por fim a venda é finalizada, sendo impresso no verso da receita a respetiva comparticipação para efeitos de faturação (que deve ser assinada pelo utente), bem como a fatura/recibo o qual é carimbado e rubricado pelo operador.

Existem situações especiais em que a receita fica incompleta, ou seja, o doente apresenta a receita mas apenas necessita de aviar parte dela. Nesta situação pode-se recorrer a uma venda suspensa, em que o utente leva a medicação que necessita e a receita e o talão da venda suspensa ficam a aguardar que o utente venha regularizar a mesma, só nessa altura se emite o talão/recibo da venda total. Por outro lado a venda suspensa também pode ser utilizada nas situações de

doença crónica (diabetes, hipertensão, estados depressivos, entre outras) em que os utentes necessitam do medicamento e não lhes é possível obter receita médica. Normalmente estas situações na farmácia Nery ocorrem com pessoas que já são utentes habituais da farmácia, em que já têm uma ficha com histórico, que facilmente se pode consultar e verificar a última compra do produto em questão.

5.2. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial

Medicamentos sujeitos a receita médica especial são os medicamentos que segundo o *DL n.º 176/2006* preenchem uma das seguintes condições [16]:

- “Contenham uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos do *Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro* [17];
- Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizados para fins ilegais;
- Contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, incluída nas situações previstas na alínea anterior”.

A receita especial (amarela) deixou de ser válida a partir do dia 1 de junho de 2012. A prescrição de medicamentos contendo substâncias estupefacientes e psicotrópicas passou a ser efetuada como a de qualquer outro medicamento, em receita normal. No entanto existe algumas peculiaridades, a prescrição destes medicamentos não pode constar em receita onde sejam prescritos outros medicamentos e em cada receita podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, não podendo o número total de embalagens prescritas, em caso algum, ultrapassar o limite de duas por medicamento, nem o total de quatro embalagens.

Aquando da dispensa desta medicação o sistema obriga o registo dos dados do prescriptor (nome), do utente (nome e morada) e do adquirente (nome, morada e documento de identificação) desta forma procede-se ao registo de toda a informação necessária para posteriormente ser enviada ao INFARMED [28].

No final da venda, além da fatura/recibo, são emitidos três documentos: o documento de faturação que deve ser assinado pelo utente ou adquirente, dois documentos de psicotrópicos/estupefacientes dos quais constam os dados do utente, do adquirente e do médico, os quais são anexados às cópias da receita. O envio ao INFARMED do registo de psicotrópicos e estupefacientes realiza-se segundo a tabela em baixo.

Tabela 1. Documentos/registos obrigatórios para envio ao INFARMED relativamente a estupefacientes e psicotrópicos (adaptado de [29]).

Documentos/registos de envio obrigatório ao INFARMED	
Documentos	Prazos
Fotocópia da receita manual de medicamentos com substâncias compreendidas nas Tabelas I ^{*1} , II ^{*1} e IV [*]	Mensal: até ao dia 8 do mês seguinte àquele a que respeite
Registo das receitas médicas aviadas relativas às substâncias compreendidas nas Tabelas I ^{*1} , II-B ^{*1} , II-C ^{*1}	Trimestral: até 15 dias após o termo de cada trimestre
Listagem referente às receitas materializadas ou respetivas vias relativas às substâncias compreendidas nas Tabelas I ^{*1} , II ^{*1} e IV [*]	Mensal: até ao dia 8 do segundo mês seguinte àquele a que respeite
Relatório anual (resultado do encerramento do registo de entradas e saídas das Tabelas I ^{*1} , II ^{*1} e IV ^{*1} , e nome e quantidade das substâncias e preparações existentes no dia 31 de Dezembro)	Até ao dia 31 de Janeiro de cada ano

* Substâncias da tabela IV previstas no artigo 86.º, n.º 1 [30]

*¹ Tabelas I a II anexas ao *Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro* [17]

5.3. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica e automedicação

O *DL n.º 176/2006 de 30 de Agosto* considera como MNSRM aqueles que não preenchem os requisitos previstos para serem considerados MSRM (ver seção 5.1). A dispensa deste tipo de medicamentos pode resultar de indicação médica, pedido do utente ou por aconselhamento do farmacêutico. Entende-se por automedicação, o uso de MNSRM de forma responsável, com assistência ou aconselhamento do farmacêutico. Só é aconselhável o recurso à automedicação desde que se destine ao alívio e tratamento de problemas de saúde passageiros e sem gravidade. O *Despacho n.º 17690/2007 de 23 de julho* apresenta uma lista de situações passíveis de automedicação [31].

A automedicação é uma realidade crescente para o qual vários fatores têm contribuído, dos quais a dificuldade em marcar uma consulta médica e o seu preço são os mais relatados, o facto de já se ter tido uma experiência anterior e o medicamento em causa mostrou-se eficaz, a publicidade na comunicação social e os conselhos por parte de amigos e/ou familiares também influenciam na automedicação. Por todos estes fatores e visto que a farmácia é o local de saúde com maior proximidade com a população é muito frequente os utentes recorrerem às farmácias para resolver os seus “problemas” de saúde.

No entanto o farmacêutico como profissional qualificado tem que ter destreza para conseguir identificar situações passíveis de automedicação e situações que necessitem de uma avaliação mais pormenorizada pelo médico (Anexo 6). Por isso é sempre importante estar alerta pois alguns sintomas podem ser negligenciados e estar a mascarar uma patologia grave pode apresentar repercussões no futuro, pois o diagnóstico é atrasado bem como o tratamento adequado, podendo a patologia se tornar mais difícil e complicada.

O risco da interação com outros medicamentos que o utente possa estar a fazer, o risco de reações adversas por parte do MNSRM bem como o seu uso abusivo são também situações que necessitam de uma atenção redobrada por parte do farmacêutico. Pois cada vez mais o utente pretende ser o “gestor” da sua própria saúde e neste sentido cabe ao farmacêutico esclarecer e aconselhar o utente sobre o perigo da automedicação sem orientação farmacêutica, promovendo o uso racional dos medicamentos.

Cabe também ao farmacêutico conseguir retirar do diálogo com o utente o máximo de informação, questionando quais os sintomas que o utente apresenta, há quanto tempo duram, se são recorrentes, se já começou a tomar alguma coisa, se tem outras doenças e/ou tratamentos concomitantes. O farmacêutico avalia a situação e tenta sempre instituir primeiro medidas não-farmacológicas, caso não seja suficiente deve prestar toda a informação necessária sobre o correto uso do MNSRM mais adequado para a situação. É importante relembrar sempre o utente que se a sintomatologia persistir ou agravar que uma consulta no médico é o procedimento mais adequado. Em doentes crónicos, grávidas, mulheres a amamentar e crianças com idade inferior a dois anos a automedicação é desaconselhada, é preferível o encaminhamento para o médico.

Durante o estágio foi-me dado a conhecer algumas linhas de orientação- Protocolos sobre certas situações passíveis de automedicação (Anexo 7). Os MNSRM que mais me foram solicitados foram os analgésicos e antipiréticos, antigripais, descongestionantes nasais, antialérgicos, laxantes e antidiarreicos. Também me deparei com situações em que demonstram que ainda existe o uso irracional dos medicamentos por parte de certas pessoas.

5.4. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

5.4.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal

As regras que disciplinam o mercado de produtos cosméticos e de higiene corporal estão contidas no *Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de setembro* [18]. A definição destes produtos de saúde está no ponto 3.1.

Na farmácia Nery existe uma grande variedade de marcas disponíveis: Avène®, Roche Posay®, Uriage®, Vichy®, Lierac®, Phyto®, Caudalie®, Darphin®, Ducray®, Kloane®, Chicco®, Mustela®, A-Derma®, Ureadin®, Lutsine®, Guam®, entre outros. Perante tanta diversidade de marcas, geralmente o utente pede opinião do farmacêutico sobre a melhor escolha para o seu tipo de pele. O farmacêutico neste sentido deve possuir um correto conhecimento dos produtos de modo a poder aconselhar e indicar um produto mais adequado para cada situação, tendo em conta a idade, o tipo de pele, o efeito desejado e as condições económicas do utente.

Na diversidade de marcas encontram-se produtos que satisfazem diferentes tipos de pele e ajudam nos diferentes problemas: peles atópicas; peles sensíveis; peles secas; peles oleosas/mistas/anceias; peles com vermelhão/couperose; peles intolerantes; peles maduras; peles

com pigmentação. Existem também produtos apropriados à pele do recém-nascido e da criança e também adaptados à pele do homem.

O uso destes produtos vai além da componente estética, trata-se por vezes de uma questão de saúde, assumindo um papel de tratamento e proteção, sendo por vezes alguns produtos até prescritos por médicos.

Neste grupo também estão inseridos os produtos de higiene oral, muito procurados devido à localização da farmácia ser perto de uma clínica dentária.

Nesta área, no início sentia-me um pouco perdida devido à diversidade de produtos existentes na farmácia, mas com a prática e com a ajuda dos colegas da farmácia fui começando a ser mais autónoma. O que também contribuiu para isso foi as ações de formação na farmácia com conselheiras de algumas marcas (Caudalie® e Darphin®).

5.4.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Esta categoria de produtos é regulada pelo Ministério da Agricultura, do Mar, do Ambiente e do Ordenamento do Território estando presentes no *Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho* as principais regras às quais estes devem obedecer. Segundo este documento “consideram-se géneros alimentícios destinados a uma 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” [32]. A alimentação especial corresponde às necessidades nutricionais especiais das seguintes categorias de pessoas:

- Pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados;
- Pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos;
- Lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde.

Na Farmácia Nery não é muito usual ter em *stock* produtos desta área pelo que são encomendados pontualmente se solicitados pelos utentes.

5.4.3. Produtos dietéticos infantis

A OMS recomenda que as crianças devem fazer sempre que possível aleitamento materno exclusivo até aos seis meses de idade, a partir daí devem receber alimentos complementares (sopas, papas, etc.) mantendo o aleitamento materno o qual deve continuar pelo maior tempo possível. Este facto prende-se devido ao leite materno ter benefícios nutricionais, imunológicos, fisiológicos e económicos. Assim, o leite materno deverá ser sempre a primeira opção na alimentação infantil [33]. Existem porém situações em que isto é impossível (o leite materno não é suficiente, em

situações muito específicas de patologia da mãe ou do bebé em que a mãe se veja impedida de amamentar), nas quais se recorre aos leites e papas, consoante a idade do bebé.

O leite de vaca só deve ser introduzido na alimentação da criança depois dos doze meses, por ser de difícil digestão e de composição desequilibrada. Deve-se utilizar um leite adaptado até aos quatro meses e dos quatro até aos doze meses deve-se utilizar um leite de transição.

No mercado existem vários tipos de leites e farinhas. Existem leites anti-regurgitantes, hipoalergénicos, anticólicas, anti-obstipantes, antidiarreicos, adequados à idade do bebé (fórmulas para lactentes e fórmulas de transição). Para a esterilização do biberão e tetinas pode-se usar água a ferver, soluções de limpeza ou aparelhos próprios existentes no mercado [33].

Relativamente às farinhas, existem farinhas lácteas e não lácteas, para adicionar água e leite, respetivamente, e com ou sem glúten (com glúten só para bebés com mais de seis meses). Também se encontram no mercado boiões de alimentos (frutas, carne, legumes, sopas).

Na farmácia Nery as marcas existentes para este efeito são principalmente Nutriben[®], Aptamil[®] e NAN[®].

5.4.4. Fitoterapia e suplementos alimentares

Constituem uma alternativa razoável aos medicamentos de síntese, principalmente em doentes polimedicados e grávidas. Há bastante tempo que são vendidos em ervanárias, sem qualquer controlo ou advertências do seu uso, acabando os utentes por interiorizar o conceito errado de que “o que é natural não faz mal”. O farmacêutico neste âmbito tem um papel fundamental para fazer o alerta de algumas contra-indicações por parte de alguns produtos à base de plantas (ex.: *ginko biloba* potencia os efeitos dos anticoagulantes e o hipericão é um indutor metabólico).

Na Farmácia Nery estão disponíveis vários produtos fitoterapêuticos, dos quais se dão os seguintes exemplos: produtos das marcas Arkocápsulas, Chás Moreno, produtos para a menopausa (à base de isoflavonas de soja, como por exemplo o Fisiogen[®]).

Um regime alimentar adequado e variado, em circunstâncias normais, fornece ao ser humano todos os nutrientes necessários nas quantidades estabelecidas e recomendadas ao seu bom desenvolvimento e à sua manutenção num bom estado de saúde. Todavia, esta situação ideal não está a ser alcançada em relação a todos os nutrientes nem a todos os grupos populacionais devido ao estilo de vida que se leva hoje em dia. Posto isto, o *Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho*, define que “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” [34].

Na farmácia Nery são pedidos com muita frequência este tipo de produtos por várias razões: devido ao *stress*, cansaço físico e intelectual, má nutrição, suplementos para grávidas, entre outras situações.

5.4.5. Medicamentos de uso veterinário

Devido ao facto da Farmácia Nery se situar nos arredores da cidade de Viseu, a procura destes produtos destina-se a animais maioritariamente domésticos (cão e gato), sendo os produtos mais vendidos os antiparasitários.

5.4.6. Dispositivos médicos

Ver definição na seção 3.1. Os dispositivos médicos englobam um vasto conjunto de produtos com grande importância. Na Farmácia Nery, existe uma grande variedade deste tipo de produtos:

- Dispositivo utilizado para suporte externo do paciente (canadianas, muletas, cadeira de rodas e andarilhos);
- Dispositivo ativo de medição (termómetro, medidores de tensão);
- Dispositivos não invasivos que contactam com pele lesada (ligaduras e pensos);
- Recipientes esterilizados para colheita de amostras (colheita de urina e de fezes);
- Dispositivos ortopédicos (calçado ortopédico, meias, pulsos, joelheiras elásticas para fins médicos).

Podem ainda ser classificados tendo em conta a vulnerabilidade do local do corpo humano a que se destinam e a sua maior ou menor invasibilidade, nas seguintes classes:

- Classe I, baixo risco - para recolha de fluidos corporais, imobilização de partes do corpo e suporte externo do utente. Dispositivos não invasivos;
- Classe IIa, baixo médio risco - controlo do micro ambiente da ferida, dispositivos invasivos do corpo, invasivos do carácter cirúrgico, dispositivos ativos destinados a fornecer ou permutar energia;
- Classe IIb, alto médio risco - dispositivos destinados a feridas invasoras da derme; destinados à administração de medicamentos;
- Classe III, alto risco - dispositivos incorporadores de substância medicamentosa.

6. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia

As farmácias foram evoluindo na prestação de serviços de saúde e, de meros locais de venda de medicamentos transformaram-se em importantes espaços de saúde, reconhecidos pelos utentes [8]. Segundo as BPF, o “farmacêutico deve dinamizar programas específicos segundo o processo de promoção de saúde, isto é, de forma a criar condições para que os indivíduos, as famílias, os grupos e as populações adquiram capacidades que lhes permitem controlar a sua saúde e agir sobre os fatores que a influenciam” [1].

Hoje em dia, a prestação de cuidados de saúde, constituem uma mais-valia para o destaque da farmácia como um espaço privilegiado de atendimento e satisfação das necessidades do utente. O estado de saúde da maior parte das pessoas está relacionado com muitos dos seus comportamentos, sendo necessário procurar meios adequados para a promoção de hábitos saudáveis, ou alteração de condutas prejudiciais.

6.1. Determinação de parâmetros bioquímicos fisiológicos

A realização de medições de determinados parâmetros é um serviço importante e bastante solicitado na farmácia Nery. Este serviço visa por um lado a identificação de indivíduos não diagnosticados, prevenindo assim complicações clínicas e económicas de patologias não tratadas, como também a monitorização de doentes já diagnosticados e medicados.

Na farmácia Nery, as determinações dos diferentes parâmetros são efetuadas nos gabinetes de atendimento personalizado e são distribuídos aos utentes um cartão pessoal da farmácia para o registo dos diferentes parâmetros. Este registo vai permitir um acompanhamento a longo prazo do utente.

6.1.1. Glicémia capilar

A diabetes *mellitus* é uma desordem metabólica que se caracteriza por um aumento dos níveis de glicose no sangue (hiperglicemia). Esta é uma doença de grande relevância no panorama de saúde atual, que afeta cada vez um maior número de pessoas.

A medição da glicémia torna-se assim um serviço bastante importante, quer no controlo dos níveis de glicémia nos diabéticos já diagnosticados quer no diagnóstico de possíveis diabéticos. Num utente sem diagnóstico de diabetes, valores superiores aos normais (Tabela 2.) devem ser confirmados com novas medições e caso se mantenham o utente deve ser encaminhado para o médico.

Num utente com diabetes diagnosticada, o farmacêutico deve lembrar cuidados que o utente deve ter de modo a controlar corretamente a doença: relacionados com o estilo de vida (exercício, dieta), o autocontrolo da glicémia, adesão e monitorização da terapêutica (visitas regulares ao médico de modo a despistar eventuais complicações a médio-longo prazo como retinopatia e nefropatia por exemplo).

Tabela 2. Valores de referência da glicémia capilar [2].

	Concentração de glicose (mg/dL)	Classificação
Glicémia em jejum	126	Elevado
	110-125	Alto
	70-109	Normal
	<70	Baixo
Glicemia pós prandial	140	Elevado
	<140	Normal

Na farmácia Nery, a determinação de glicémia é solicitada tanto por pessoas diabéticas como por utentes que desejam manter o controlo dos valores. As medições são efetuadas com aparelhos específicos (One Touch Ultra Easy, Glucocard meter, Freestyle Freedom).

Inicialmente deve-se proceder à desinfeção com álcool do local da punção e deve-se aguardar até o local estar totalmente seco, de seguida faz-se uma picada na face lateral da ponta do dedo do utente com uma lanceta descartável, de modo a conseguir uma gota de sangue. Os resultados aparecem em segundos.

A monitorização frequente dos níveis de glicémia é fundamental para o acompanhamento do doente, pois permite detetar precocemente oscilações dos valores e adotar medidas necessárias para proceder à sua normalização e evitar possíveis complicações futuras.

6.1.2. Colesterol total e triglicéridos

A deslipidémia consiste em valores anormalmente elevados de lípidos no sangue, sendo o colesterol e os triglicérideos dois dos principais lípidos no sangue. Os elevados níveis de colesterol e triglicérideos constituem fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Tabela 3). A farmácia Nery dispõe de um aparelho para a medição destes dois parâmetros, bastando apenas colocar a tira do teste que se pretende realizar. A técnica de determinação da colesterolémia e triglicéridémia é semelhante à da glicémia, demorando um pouco mais a obter os resultados.

Os níveis de colesterol total podem ser medidos a qualquer hora do dia, uma vez que a ingestão de comida pouco vai influenciar os resultados, já os valores de triglicérideos convêm sempre ser medido em jejum, pois este valor é afetado pela alimentação.

Tabela 3. Valores de referência do colesterol total e triglicéridos [2].

Parâmetro	Valores e referência (mg/dL)
Colesterol Total	<190
Triglicéridos	<150

O farmacêutico desempenha um papel fundamental informando e aconselhando os utentes, de forma a adotarem um estilo de vida mais saudável, uma dieta adequada e equilibrada, praticando exercício físico, reduzindo o excesso de peso e os hábitos tabágicos.

6.2. Medição da tensão arterial

A hipertensão arterial consiste num aumento crónico da pressão arterial e é a causa mais frequente de mortalidade. Hoje sabe-se que a adoção de um estilo de vida mais saudável pode prevenir o aparecimento da doença e que a sua deteção e acompanhamento precoce podem reduzir os riscos de incidência de doenças cardiovasculares.

A determinação da pressão arterial é fundamental para o autocontrolo da hipertensão e para identificar precocemente indivíduos suspeitos de hipertensão, de modo a prevenir ou atrasar as complicações da doença.

Na farmácia Nery a tensão é medida com um tensiómetro eletrónico. A pressão arterial varia durante o dia e consoante as atividades quotidianas, sendo importante que as medições se revistam de alguns cuidados básicos. Normalmente pede-se ao utente que aguarde um pouco sentado. Deve perguntar-se se fumou ou ingeriu café ou bebidas alcoólicas nos 30 minutos antes ou se fez algum tipo de esforço. Todos estes parâmetros podem influenciar nos valores finais da medição. Para a medição da tensão arterial são condições essenciais que o utente se mantenha sentado, com o antebraço apoiado na mesa, em silêncio e sem se mover. Após a medição, os valores sistólicos (mm/Hg) e diastólicos (mm/Hg) bem como os Batimentos por Minutos (BPM) são registados no cartão pessoal. O farmacêutico deve interpretar os resultados consoante os valores da Tabela 4 e caso seja necessário deve fazer um aconselhamento adequado, informando sobre a adoção de estilos de vida mais saudáveis, reduzir a ingestão de sal, de bebidas alcoólicas e café, seguir uma alimentação pobre em gorduras saturadas e em hidratos de carbono refinados e rica em fruta e vegetais, perder peso no caso de obesidade, desaconselhar o tabaco, aconselhar o exercício físico moderado e caso se aplique incentivar à terapêutica já instituída.

Tabela 4. Valores de referência da tensão arterial [2].

Classificação	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Ótima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensão grau 1	140-159	90-99
Hipertensão grau 2	160-179	100-109
Hipertensão grau 3	≥180	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	<90

6.3. Administração de injetáveis

Com a *Portaria nº 1429/2007 de 2 de novembro* as farmácias passaram a poder prestar serviços de administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), serviço considerado vantajoso para o doente uma vez que a cadeia de frio se mantém estável desde a produção da vacina até à sua administração ao doente [8]. As vacinas podem ser administradas por farmacêuticos que recebam a devida formação, nomeadamente o curso de administração de vacinas e do curso de suporte básico de vida. Além das vacinas também se podem administrar outros injetáveis (IM e SC). Durante o período de estágio tive oportunidade de acompanhar a administração de alguns injetáveis (ex.: Relmus[®] solução injetável e Neurobion[®] solução injetável).

Além dos serviços de saúde em cima mencionados na Farmácia Nery também são feitas sessões de acupuntura, *shiatsu*, consultas de nutrição e podologia. Estas consultas podem ser sugeridas ao utente no seguimento de um atendimento em que se verifique que existe necessidade de reencaminhamento para um profissional mais especializado.

A nutricionista está na farmácia todas as quintas-feiras e a podologista todas as segundas. Estes são os serviços mais solicitados pelos utentes, já as consultas de acupuntura e *shiatsu* por não serem tão frequentes, os profissionais de saúde não têm um dia certo de marcação, quando surge um utente combina-se da melhor maneira.

7. Preparação de medicamentos

O *Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 abril* regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados. Segundo o mesmo DL, medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” [35]. A definição de preparado oficial e fórmula magistral encontra-se na seção 3.1.

Atualmente a solicitação de medicamentos manipulados é muito menor, devido à vasta oferta da indústria farmacêutica, mas mesmo assim ainda se justifica a preparação de algumas formulações, pois desta forma ajusta-se a terapêutica às características individuais de cada doente, através do estabelecimento da composição, dose e fórmula galénica adequada. Permite também promover a associação de substâncias ativas não disponíveis no mercado e a preparação de medicamentos com baixa estabilidade. A maior parte dos manipulados realizados nas farmácias pertencem às áreas da dermatologia e da pediatria. Portanto a realização de manipulados deve seguir as boas práticas de preparação de medicamentos manipulados que constam na *Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho* [36]. Compete ao farmacêutico assegurar a qualidade do preparado, bem como verificar a segurança do medicamento, no que concerne às doses da(s) substância(s) ativa(s) e à existência de interações que ponham em causa a ação do manipulado ou a segurança do doente [35].

Antes de se proceder à preparação de um manipulado, determinados aspetos devem ser verificados: as matérias-primas usadas devem possuir boletins de análise, o qual comprove a sua qualidade, devem também estar devidamente armazenadas em recipientes apropriados, de acordo com a sua natureza. Os instrumentos utilizados devem estar em perfeitas condições de higiene e de fácil acesso. O local de manipulação (laboratório) deve encontrar-se em boas condições de higiene bem como o manipulador deve-se encontrar em boas condições de saúde. Desta forma e seguindo a ficha de preparação do manipulado em causa, a qualidade final do medicamento é garantida.

Para cada manipulado preparado deve ser preenchida uma ficha de “Preparação de Medicamentos Manipulados” à qual se agrafa uma fotocópia da receita a partir da qual se procedeu à manipulação, bem como fotocópia do rótulo. Estas fichas permanecem arquivadas na farmácia durante um período mínimo de 3 anos. É também registado o número de lote e cada manipulado [2].

O preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias de oficina é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem tal como refere na *Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho* [37].

Uma vez preparado o manipulado deverá ser acondicionado em recipiente adequado, de acordo com a forma galénica, estado físico, respetivo volume e quantidade. Depois do acondicionado deve proceder-se ao rótulo do manipulado, que deve ter as seguintes informações:

- Nome do doente a que se destina;
- Fórmula do medicamento manipulado prescrito pelo médico;
- Número do lote atribuído ao manipulado;
- Prazo de utilização;
- Condições de armazenamento;
- Instruções especiais, como por exemplo agitar antes de usar, posologia;
- Via de administração;
- Identificação da farmácia.

No que se refere ao prazo de utilização do manipulado, tudo depende do tipo e da constituição. Para manipulados não estéreis, conservados em embalagem fechada ao abrigo da luz e à temperatura ambiente considera-se o seguinte [2]:

- Preparações líquidas não aquosas e preparações sólidas: 25% do tempo que resta expirar o prazo de validade da matéria-prima de menor validade, mas nunca superior a 6 meses;
- Preparações líquidas contendo água: não superior a 14 dias e com conservação no frigorífico;
- Restantes preparações: prazo de validade não deve ser superior a 30 dias.

Durante o estágio apenas tive oportunidade de acompanhar à preparação de uma suspensão oral de trimetoprim a 1%, esta suspensão é utilizada como antibacteriana. Em Portugal, o trimetopim apenas está disponível em associação com sulfametoxazol (cotrimoxazol), justificando assim a solicitação deste manipulado, em especial para uso em pediatria. Isoladamente o trimetoprim é usado com frequência no tratamento de infeções urinárias não complicadas. A suspensão oral de trimetoprim a 1% tem um prazo de validade de 1 mês desde que conservado no frigorífico.

7.1. Preparações extemporâneas

Por vezes é necessário na farmácia proceder-se à reconstituição de medicamentos, geralmente antibióticos, a qual é feita através da adição de água purificada. Este facto deve-se à baixa estabilidade de certas preparações após a reconstituição, pelo que têm de ser preparadas no momento da dispensa. Normalmente na embalagem secundária destes medicamentos vem a descrição “pó para suspensão oral”, bem com a quantidade ou o traço que indica até onde se deve completar com água. No momento da dispensa o utente deve ser informado acerca dos cuidados a ter no momento da toma, agitar sempre antes de utilizar e conservar de preferência no frigorífico.

8. Interação farmacêutica - utente - medicamento

8.1. VALORMED

A VALORMED é a sociedade gestora do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e de Medicamentos fora de uso, após consumo. É uma entidade cuja função envolve a recolha e

destruição de resíduos do setor farmacêutico e de embalagens e medicamentos fora de uso. As Farmácias são o *rosto* da VALORMED junto do público. Elas assumem um papel de primeira linha no aconselhamento e sensibilização de todos os utentes [38]. Após a entrega dos sacos com os medicamentos, estes são colocados num contentor que quando está cheio é selado com a etiqueta própria, pesado e enviado ao fornecedor aderente responsável que o encaminha para a estação incineradora. Na identificação consta o nome da Farmácia, nº de registo na ANF, peso do contentor (Kg), armazenista para recolha, data de recolha, rubrica do responsável pela selagem e do responsável pela recolha.

8.2. Troca de seringas

O programa de troca de seringas tem como principal objetivo a prevenção da transmissão da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) entre os utilizadores de drogas injetáveis, através da distribuição de material esterilizado e da recolha e correta destruição do material utilizado. A promoção de alteração de comportamentos minimiza o risco de infeção, presente quer na utilização de drogas por via endovenosa, quer na prática de relações sexuais desprotegidas.

Este programa propõe-se a:

- Prevenir a transmissão endovenosa e sexual do VIH na população utilizadora de drogas injetáveis;
- Evitar a partilha de seringas facilitando o acesso a seringas estéreis;
- Evitar o abandono e reutilização de seringas recolhendo-as para destruição;
- Promover o uso de preservativos;
- Divulgar informação personalizada sobre a SIDA.

A prossecução destes objetivos assenta num acordo estabelecido entre o utilizador de drogas injetáveis e a farmácia, mediante o qual por cada duas seringas utilizadas é entregue um *kit*. O *kit* é gratuito e contém duas seringas estéreis, dois toalhetes embebidos em álcool a 70°, um preservativo, duas ampolas de água bidestilada, um filtro, duas caricas e um saco de plástico.

8.3. Farmacovigilância

Segundo as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária a farmacovigilância “é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos” [1]. O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi implementado em 1992 e encontra-se regulamentado pelo *DL nº 176/2006 de 30 de agosto*, sendo o INFARMED a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do SNF [16].

O Estatuto do Medicamento institui o Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para Uso Humano, com a função de fazer a recolha sistemática de toda a informação relativa a

suspeitas de reações adversas a medicamentos. Estas suspeitas são sujeitas a posterior avaliação científica, tratamento e processamento, de modo a que sejam implementadas medidas de segurança adequadas para minimizar os riscos associados à utilização dos medicamentos

O farmacêutico tem o dever de comunicar com celeridade as suspeitas de reações adversas de que tenha conhecimento e que possam ter sido causadas pelos medicamentos. Se for detetada uma reação adversa a medicamentos, esta deverá ser registada através do preenchimento de um formulário a enviar às autoridades de saúde, de acordo com os procedimentos nacionais de farmacovigilância [1].

9. Contabilidade e gestão

9.1. Processamento de receituário e faturação

Todo o medicamento compartilhado e adquirido na farmácia mediante a apresentação de uma receita médica sofre uma redução do seu preço base. O receituário dos diversos subsistemas é sujeito a um tratamento mensal para que a farmácia possa ser reembolsada no montante correspondente à comparticipação de cada um dos respetivos organismos.

No momento do atendimento, quando a receita é processada o *Sifarma 2000* atribui consoante o organismo um número de receita e de lote. Este documento impresso no verso da receita além do n.º de receita e do lote contem as seguintes informações: identificação da farmácia, data, código do operador, plano de comparticipação, nome do medicamento, código, dosagem, forma farmacêutica e quantidade dispensada, PVP, comparticipação e preço a pagar pelo utente.

Diariamente as receitas são conferidas, para que caso se detete algum erro na dispensa de medicação se consiga entrar em contacto com o utente e o por alerta sobre essa situação o mais rápido possível. Aquando da conferência das receitas existem alguns parâmetros a ter em conta: o organismo de comparticipação coincide com o da receita, número de utente indicado, data da prescrição e respetiva validade, nome e assinatura do médico, se os medicamentos foram cedidos corretamente (dosagem, quantidade e código de barras se aplicável).

Após a conferência do receituário, as receitas são separadas por organismos e agrupadas por lotes de 30 receitas, com exceção do último lote que poderá conter um número inferior. Posto isto, são impressos informaticamente os verbetes de identificação do lote, que constitui um resumo das receitas persentes no lote, no qual consta: identificação da farmácia e respetivo código de ANF, mês e ano a que se respeita, nº do lote, nº de embalagens referentes a cada receita, organismo de comparticipação, importância total do lote correspondente ao PVP, importância total do lote a pagar pelo utente, importância total do lote a pagar pelo organismo de comparticipação. Este verbete deve ser devidamente carimbado e anexado às receitas do lote respetivo.

Depois de terem sido fechados todos os lotes respeitantes a esse mês e emitidos os respetivos verbetes, procede-se à emissão de dois documentos: a Relações Resumo dos lotes e a Fatura Mensal de Medicamentos, que acompanham os lotes a enviar à Administração Regional de Saúde (ARS) e à ANF.

A grande parte dos medicamentos comparticipados cedidos pela farmácia correspondem a receitas do Sistema Nacional de Saúde (SNS), mas para além deste, existem outros organismos com as quais a ANF tem acordos para a comparticipação de medicamentos. A ANF funciona como intermediário entre a farmácia e os diferentes organismos que com ela estabelecem acordos (SAVIDA, Caixa Geral de Depósitos, Sindicato dos Bancários Sul e Ilhas, Sindicato dos Bancários Centro, entre outros)

Os documentos necessários para o envio a cada entidade encontram-se resumidos na tabela em baixo.

Tabela 5. Resumo de documentos a enviar a cada entidade para fecho de faturação e receituário.

	Receitas do SNS	Outas entidades A ANF é o intermediário entre a farmácia a as entidades
Relação Resumo dos lotes	2 cópias (1 farmácia e 1 ARS);	4 cópias (3 ANF e 1 farmácia)
Faturas	4 cópias (2 ARS, 1ANF e 1 farmácia)	4 cópias (3 ANF e 1 farmácia);
Especificações	A faturação (juntamente com as respetivas receitas) deve estar pronta até ao dia 5 do seguinte mês em caixote bem fechado e com a respetiva guia de transporte dos CTT. Um exemplar desta fica na farmácia.	Estes documentos são enviados juntamente com as receitas em correio registado, com aviso de receção.

Após o envio as receitas e respetivas faturas são conferidas no Serviço de Conferência de Faturas, que as avalia e caso exista alguma não conformidade são novamente entregues à farmácia, juntamente com a justificação e o motivo da devolução. Cabe então à farmácia fazer as retificações necessárias de modo a regularizar a situação, e a receita pode ser incluída no receituário do mês seguinte, com vista à obtenção do reembolso.

Nesta parte foi-me possível conferir receituário, retificar alguns parâmetros simples como por exemplo o PVP e acompanhar todo o procedimento no final do mês no fecho dos lotes, emissão dos verbetes de identificação de lote, fatura mensal e resumo mensal de lotes.

9.2. Documentos contabilísticos e princípios fiscais

Na rotina da Farmácia de oficina, encontram-se os seguintes documentos contabilísticos:

- Guia de remessa: é o documento que acompanha a mercadoria desde o fornecedor até à farmácia, sendo obrigatória uma vez que a encomenda pode ser sujeita a uma inspeção, além disso também é útil para conferir a encomenda;
- Fatura: Documento comercial que justifica a venda de produtos. Tem em detalhe os produtos comprados e enviados pelo fornecedor. Apresenta os dados do fornecedor, da farmácia, data e hora de envio, n.º da fatura, produtos (com código, quantidade enviada, PVP, PVF e IVA), total da fatura;
- Recibo: é o documento que confirma uma transação/pagamento;
- Nota de devolução: documento emitido pela Farmácia quando é necessário fazer alguma devolução ao fornecedor (produtos fora de prazo, danificados entre outros);
- Nota de crédito: documento emitido pelo fornecedor quando recebe a nota de devolução e que será descontado no próximo pagamento que a Farmácia efetuar a esse fornecedor;
- Inventário: documento que tem como utilidade informar sobre o *stock* de medicamentos e outros produtos existentes na Farmácia, assim como do valor monetário em causa;
- Balancete: Quadro recapitulativo onde consta a soma dos débitos e dos créditos de cada transação e respetivos saldos. No final o débito terá de ser igual ao crédito.

10. Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ)

A farmácia Nery é uma farmácia com Certificação do Sistema de Qualidade. O grande objetivo da certificação é melhorar cada vez mais os procedimentos internos, bem como a sistematização e uniformização das práticas. Para ser certificada a farmácia Nery respeita a norma internacional NP EN ISO 9001:2000 e as Boas Práticas de Farmacêuticas. A certificação de acordo com esta norma reconhece o esforço da organização em assegurar a conformidade dos seus produtos e/ou serviços, a satisfação dos seus clientes e a melhoria contínua.

Entende-se por qualidade a aptidão de um conjunto de características intrínsecas para satisfazer exigências, a farmácia terá de possuir um conjunto de características e meios para satisfazer as exigências dos utentes, exigências legais, da sociedade. Só assim se poderá atingir a qualidade total e preconizada na norma ISO 9001:2000.

A certificação é um processo dinâmico pois além das auditorias iniciais de concessão que dão origem à emissão do certificado, há auditorias anuais de acompanhamento e Auditorias de Renovação de 3 em 3 anos, devendo existir uma melhoria contínua do SGQ.

O sistema de gestão da qualidade da farmácia está descrito no Manual da Qualidade, manual esse que contém todo o sistema desde as competências dos colaboradores, as metas a que cada um se propõe e como fazer para chegar ao objetivo [2]. O que se vai traduzir na sequência e interação de qualidade de acordo com o ciclo PDCA (Plan-Do-Check-Act). Este ciclo é aplicado para se atingir resultados dentro de um sistema de gestão. O ciclo começa pelo planeamento (Plan), em seguida as ações planeadas vão ser executadas (Do), verifica-se (Check) se o que foi feito estava

de acordo com o planeado, e finalmente age-se (Act) de modo a eliminar ou pelo menos diminuir defeitos no produto ou na execução [2].

11. Conclusão

A Farmácia de Oficina foi evoluindo na prestação de serviços de saúde ao longo dos tempos, de meros locais de venda de medicamentos transformaram-se em importantes espaços de saúde, reconhecidos pelos utentes. Tal como as farmácias, a atividade farmacêutica ao longo destes últimos anos tem evoluído e tem-se revelado um aliado fundamental na prestação de cuidados de saúde ao utente.

O estágio curricular em Farmácia Comunitária revelou-se um complemento importante na finalização de um percurso académico. Foi uma experiência enriquecedora tanto a nível de relacionamento humano como também na integração de uma equipa de trabalho. Além disso a possibilidade de colocar em práticas todos os conhecimentos teórico-práticos apreendidos ao longo de cinco anos de estudo torna-se fundamental para que a passagem para a vida profissional se torne mais fácil.

Ao longo do estágio foi-me dado a conhecer todas as áreas de uma farmácia comunitária, as especificações de cada uma, a equipa de trabalho, bem como as suas funções. Foi possível lidar com a rotina de uma farmácia de oficina e mais importante foi possível construir uma relação com vários utentes. Entender as suas necessidades e poder atender às suas preocupações tornou o estágio muito mais gratificante.

A experiência adquirida ao longo do estágio com o decorrer de situações específicas e com o conhecimento transmitido por parte da equipa de trabalho contribui para o meu crescimento e servirão certamente como base para o meu futuro enquanto profissional de saúde.

12. Referências bibliográficas

1. Conselho Nacional da Qualidade. *Boas Práticas de Farmacêuticas para a farmácia comunitária*. Ordem dos Farmacêuticos, Revisão n.º 3 de 2009;
2. Farmácia Nery. *Manual de Gestão de Qualidade*, 2.º ed;
3. Portaria do Ministério da Saúde n.º 352/2012 de 30 de outubro;
4. Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto. *Estabelece o regime da venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias*. Legislação Farmacêutica Compilada;
5. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. *Regime jurídico das farmácias de oficina*. Legislação Farmacêutica Compilada;
6. Portaria n.º 1427/2007, de 2 de novembro. *Regula as condições e os requisitos da dispensa de medicamentos ao domicílio e através da Internet*. Legislação Farmacêutica Compilada;
7. Portaria do Ministério da Saúde n.º 1428/2007, de 2 de novembro;
8. Portaria do Ministério da Saúde n.º 1429/2007, de 2 de novembro;
9. Portaria do Ministério da Economia, da Inovação e do Desenvolvimento e da Saúde n.º 455-A/2010 de 30 de junho
10. INFAMED. *Transmissão de propriedade de farmácia* [online] [citado a 4 de junho 2013] Disponível em:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO_DE_ENTIDADES/FARMACIAS/TRANSMISSAO_DE_PROPRIEDADE;
11. Decreto-Lei do Ministério da Saúde n.º 288/2001 de 10 de novembro;
12. Farmácia Nery. Fotos [online] [citado a 3 de junho 2013] Disponível em:
<http://www.farmacianery.pt/v1.0/Fotos.php>;
13. Deliberação do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento n.º 2473/2007 de 24 de dezembro;
14. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. *Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados*. Legislação Farmacêutica Compilada;
15. Sifarma 2000. *Manual geral v2.8.10* [online Dezembro 2010] [citado a 4 de junho de 2013] Disponível em <http://pt.scribd.com/doc/140773552/Manual-Sifarma-2000>;
16. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. *Estatuto do Medicamento*. Legislação Farmacêutica Compilada;
17. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. *Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos*. Legislação Farmacêutica Compilada;
18. Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de setembro. *Regras que disciplinam o mercado de produtos cosméticos e de higiene corporal*. Legislação Farmacêutica Compilada;
19. Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de julho. *Regime jurídico dos medicamentos de uso veterinário farmacológicos*. Legislação Farmacêutica Compilada;
20. Decreto-Lei do Ministério da Saúde n.º 145/2009 de 17 de junho;

21. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013*. Oslo, 2012;
22. Despacho do Ministério da Saúde n.º 21 844/2004 de 12 de outubro;
23. FARMACOPEIA PORTUGUESA VIII. Lisboa: INFARMED - Ministério da Saúde, 2005;
24. Decreto-Lei n.º 65/2007, de 14 de março. *Aprova o regime da formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados*. Legislação Farmacêutica Compilada;
25. Despacho do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde n.º 15700/2012;
26. Assembleia da República, Lei n.º 11/2012 de 8 de março;
27. ACSS. Circular Normativa n.º13/2013. *Participação do Estado na compra de medicamentos dispensados a beneficiários de subsistemas de saúde*;
28. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. *Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica e as condições de dispensa de medicamentos*. Legislação Farmacêutica Compilada;
29. ANF. *Registos de psicotrópicos e estupefacientes*. Envio de entradas e balanço. Ofício circula n.º 100/2013;
30. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. *Regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro*. Legislação Farmacêutica Compilada;
31. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. *Lista das situações de automedicação*. Legislação Farmacêutica Compilada;
32. Decreto-Lei do Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas n.º 74/2010 de 21 de junho;
33. Nestle. *Recomendações da Organização Mundial de Saúde*. [online] [citado a 5 de junho] Disponível em:
http://www.nestlebaby.com/pt/baby_nutrition/nutrition/nutrition_detail_step0.html;
34. Diário da República. Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho;
35. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. *Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados*. Legislação Farmacêutica Compilada;
36. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. *Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar*. Legislação Farmacêutica Compilada;
37. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. *Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias*. Legislação Farmacêutica Compilada;
38. Valormed. *Enquadramento*. [online] [citado a 5 de junho] disponível em:
http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=84

Anexos

Poster

RMN metabolic profile and anti-Candida activity of Azorean green tea

Cláudia Costa (P), Ana Palmeira-de-Oliveira, Carlos Gaspar, Marco G. Alves, Pedro F. Oliveira, José Martinez-de-Oliveira, Branca M. Silva

(CICS - UBI - Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, 6201- 506 Covilhã, Portugal

ABSTRACT

Drinking green tea is a tradition in several regions of the world and its consumption is usually seen as a healthy habit. Knowledge of the chemistry, biochemistry, sensory, microbiological, quality, and processing aspects of teas provide essential information to assess and understand the health benefits associated with green tea consumption.

Tea plant, *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, native plant from Southeast China, is also present in other countries, including one single place in Europe - S. Miguel Island (Azores Archipelago, Portugal). However, few authors have been devoted to the study of the unique teas produced in Portugal. So, the main purpose of this work was to determine Azorean green tea metabolic profile and to investigate its antimicrobial activity against *Candida* spp., yeasts responsible for vulvovaginal candidosis.

The phytochemical screening was performed by Proton Nuclear Magnetic Resonance (¹H NMR) Spectroscopy. (-)-Epigallocatechin-3-gallate was the major phytochemical present in *C. sinensis* (77 g / kg of lyophilized aqueous extract). Other catechins, caffeine, glucose, sucrose, lactate, L-theanine and other free amino acids were also found.

The anti-*Candida* activity of this extract was studied upon ten *Candida* strains, both collection and clinical strains, according to CLSI M27-A3 protocols. Micromethod was used to determine minimal inhibitory concentration (MIC), which ranged from 0.32 to 0.64 mg of lyophilized aqueous extract / mL.

In this preliminary study, green tea from Azores stands up as a natural product with a potential phytomedicinal application, namely in *Candida* mucocutaneous infections.

Aknowledgements: The authors are grateful to Plantações de Chá Gorreana, Lda (S. Miguel Island, Azores) for green tea samples.

Keywords: Azorean green tea, *Camellia sinensis*, *Candida* spp., catechins, RMN.

Anexo 2. Ata da comunicação sob a forma de Poster no 11^o Encontro de Química dos Alimentos, Bragança 16-19 de Setembro de 2012.

Azorean green tea: phytochemical screening and anti-*Candida* activity

Cláudia Costa^a, Ana Palmeira-de-Oliveira^a, Carlos Gaspar^a, Marco G. Alves^a, Pedro F. Oliveira^a, José Martinez-de-Oliveira^{a,b}, Branca M. Silva^{a*}

^aCICS-UBI- Health Sciences Research, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

^bWomen and Child-Health Department, Hospital Center of Cova da Beira, Covilhã, Portugal

*bmcms@ubi.pt

Keywords: Azorean green tea; *Camellia sinensis*; anti-*Candida* activity; ¹H NMR; catechins.

ABSTRACT

The main purpose of this work was to determine Azorean green tea phytochemical profile and to investigate its antimicrobial activity against *Candida* spp., yeasts responsible for vulvovaginal candidosis. The phytochemical screening was performed by Proton Nuclear Magnetic Resonance (¹H NMR) Spectroscopy and (-)-epigallocatechin-3-gallate was the major compound (77 g/kg of extract). The anti-*Candida* activity was studied upon ten *Candida* strains, both collection and clinical strains, according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 protocols. Micromethod was used to determine the minimal inhibitory concentration (MIC), which ranged from 0.08 to 0.64 mg/mL.

In this preliminary study, green tea from Azores stands up as a natural product with a potential phytomedicinal application, namely in *Candida* mucocutaneous infections.

1. INTRODUCTION

The frequency of invasive mycoses due to opportunistic fungal pathogens has increased significantly over the past two decades [1]. Data collected over the past decade indicates that the vast majority of fungal infections in hospitalized patients are caused by *Candida* species [2]. Vulvovaginal candidosis is an infection of the lower female genitourinary tract, being *Candida* spp. opportunistic pathogens [3].

The increasing recognition and importance of fungal infections, the difficulties encountered in their treatment, the increase of resistance to classical antifungals and the treatment cost have stimulated the search for therapeutic alternatives [3, 4].

In recent years, the scientific community, food industry, consumers and media have revealed a growing interest regarding the potential of tea consumption for human health [5]. Tea plant, *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, native plant from Southeast China, is also present in other countries, including one single place in Europe, S. Miguel Island (Azores Archipelago, Portugal), but few authors have been devoted to the study of the unique teas produced in Portugal. Several studies indicate that polyphenols are the most important group of tea leaf components, especially flavan-3-ol (catechins) [5-7]. The long-term consumption of green tea can result in the absorption and retention of sufficient amounts of flavonoids to exert beneficial antimicrobial effect [8]. The main catechin is (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and this polyphenol has been the focus of

research in recent years. Some studies suggest that the combined use of catechins and antifungal drugs may be useful in the treatment of vulvovaginal infection caused by *Candida albicans* [9].

The main purpose of this work was to determine Azorean green tea metabolic profile and to investigate its antimicrobial activity against *Candida* spp., yeasts responsible for vulvovaginal candidosis.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Plant material and extraction: Green tea sample was supplied by Plantações de Chá Gorreana, Lda (S. Miguel Island, Azores). Sample was subjected to infusion (1g/100ml) over 5 minutes, following the instructions on the package. Then the infusion was filtered and freeze-dried in a ScanVac CoolSafe Freeze DryerTM (extraction yield of 26%).

2.2 Proton Nuclear Magnetic Resonance (¹H NMR) analysis: The phytochemical screening of green tea extract was performed by ¹H NMR Spectroscopy, using a Bruker Avance 600 MHz spectrometer equipped with a 5-mm QXI probe equipped with a z-gradient (Bruker Biospin, Karlsruhe, Germany). Solvent-suppressed ¹H NMR spectra were acquired with a sweep width of 6 kHz, using a delay of 14 s to allow total proton relaxation, a water presaturation of 3 s, a pulse angle of 45°, an acquisition time of 3.5 s and at least 128 scans.

Before Fourier transform, each free induction decay was zero filled and multiplied by a 0.2 Hz lorentzian. Sodium fumarate (final concentration of 2 mM) was used as an internal reference (6.5 ppm) to quantify substances in solution. The relative areas of ¹H NMR resonances were quantified using the curve-fitting routine supplied with the NUTSpro NMR spectral analysis program (Acorn NMR, Inc, Fremont, CA).

2.3 Fungal organisms: The antifungal activity of the Azorean green tea extract was evaluated against ten *Candida* spp.: nine clinical *Candida* strains, three of *C. albicans* (AP25A, AP26B, MP24), two of *Candida glabrata* (MP28, MP29), one of *Candida guilliermondii* (MP1), one of *Candida krusei* (MP16), one of *Candida parapsilosis* (MP12), and one of *Candida spherica* (AP35B) isolated from recurrent cases of vulvovaginal candidosis and one ATCC type strains (*C. albicans* ATCC 10231).

2.4 Antifungal susceptibility studies: Minimal inhibitory concentration (MIC) was determined by microdilution broth method according to reference documents M27-A3 [10]. Experiments were performed in duplicate and repeated independently three times.

3. RESULTS AND DISCUSSION

Azorean green tea phytochemical profile determined by ¹H NMR spectroscopy (Figure 1) is consistent to some studies already carried out by HPLC/UV-VIS [5,6] and by capillary electrophoresis [7]. The main group present in extract is catechins (122.5 g/kg of lyophilized aqueous extract). Within this group, EGCG is the main polyphenol representing 62% of the total catechins. Other catechins are also present, namely (-)-epicatechin (EC), (-)-epigallocatechin (EGC) and (-)-epicatechin-3-gallate (ECG).

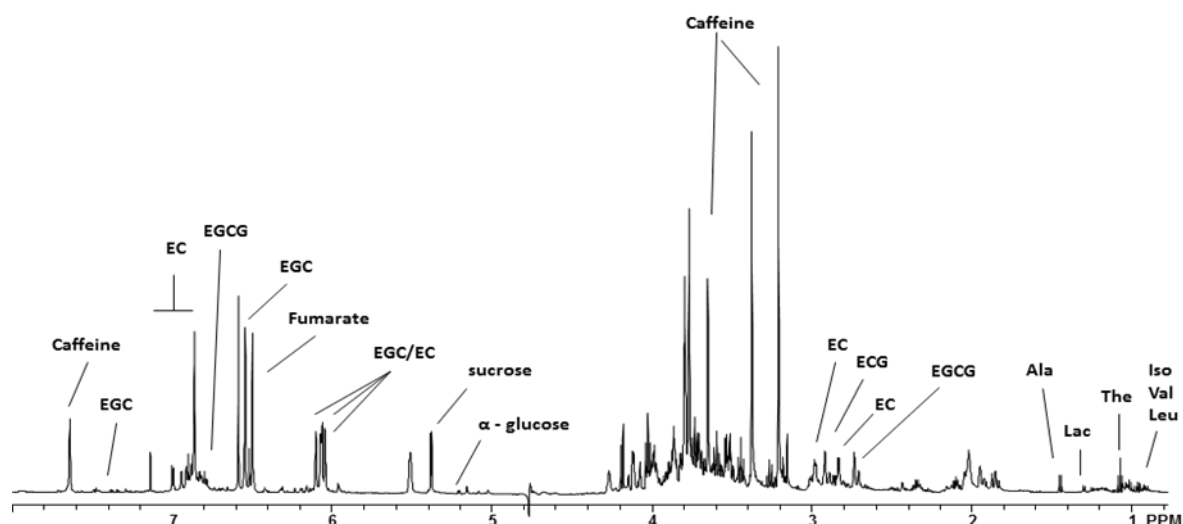


Figure 1. ¹H NMR spectra of Azorean green tea extract. (EC) (-)-epicatechin; (EGC) (-)-epigallocatechin; (ECG) (-)-epicatechin-3-gallate; (EGCG) (-)-epigallocatechin-3-gallate; (Ala) alanine; (The) theanine; (Val) valine; (Leu) leucine; (Iso) isoleucine; (Lac) lactate.

Caffeine is also one of the main components of Azorean green tea (37.9 g/kg of lyophilized aqueous extract) and the ratio between EGCG and caffeine is 2. Baptista et al. (1999) have reported a ratio of EGCG/caffeine of 8 in Azorean green tea [6]. Differences may be due to the natural variability of plants, caused by edapho-climatic factors which vary according to the collection year, and to different extraction conditions (solvents, temperatures, times of extraction) and different analytic methods. Glucose, sucrose, lactate, L-theanine and other free amino acids are also present in green tea extract (Figure 1 and Table 1).

Table 1. Quantitative phytochemical profile of the Azorean green tea extract.

Compound	Content (g/kg of extract)
Glucose	3.1
Sucrose	45.9
Lactate	0.4
Alanine	0.9
Caffeine	37.9
Theanine	2.3
EC	7.8
EGC	37.7
ECG	NQ
EGCG	77.0

NQ (not quantified); (EC) (-)-epicatechin; (EGC) (-)-epigallocatechin; (ECG) (-)-epicatechin-3-gallate; (EGCG) (-)-epigallocatechin-3-gallate

Table 2. Anti-candida activity of the Azorean green tea extract.

Strains	MIC (mg/ml)
<i>C. albicans</i> ATCC10231	0.32
<i>C. albicans</i> AP25A	0.64
<i>C. albicans</i> AP26B	0.64
<i>C. albicans</i> MP24	0.64
<i>C. glabrata</i> MP28	0.32
<i>C. glabrata</i> MP29	0.08
<i>C. guilliermondi</i> MP1	0.08
<i>C. krusei</i> MP16	0.32
<i>C. parapsilosis</i> MP12	0.64
<i>C. sphaerica</i> AP35B	0.08

Almajano et al. (2008) have shown that green and white teas present similar and potent antimicrobial activities, namely against *C. albicans*. The results presented in Table 2 are consistent with that report [7]. In fact, Azorean green tea extract is active against all tested strains and MIC values ranged from 0.08 to 0.64 mg/ml (Table 2).

4. CONCLUSION

As far as we know, this is the first report of Azorean green tea ¹H NMR spectrum. The preliminary results obtained herein strongly indicate that green tea from Azores constitutes an excellent and inexpensive source of effective natural antimicrobial compounds. Probably, the reported anti-*Candida* activity is closely related to the high content of catechins of this extract but further studies are needed to elucidate the mechanisms responsible for this bioactivity.

In conclusion, due to the particularity of its phytochemical composition, green tea from Azores stands up as a natural product with a potential medicinal application, namely in the prevention and/or treatment of vulvovaginal candidosis.

Acknowledgements

The authors are grateful to *Plantações de Chá Gorreana, Lda* (S. Miguel Island, Azores) for green tea sample.


MG Alves (SFRH/BPD/80451/2011) was financed by FCT.

P.F. Oliveira was financed by FCT through FSE and POPH funds (Programa Ciência 2008).

References

- [1] MA Pfaller, DJ Diekema, *J Clin Microbiol*, 2004, 42, 4419-4431.
- [2] MA Pfaller, R Wenzel, *J Clin Microbiol*, 1992, 11, 287-291.
- [3] P Eggimann, J Garbino, D Pittet, *Lancet Infect Dis* 3, 2003, 3, 685-702.
- [4] RP Rapp, *Pharmacother*, 2004, 24, 4S-28S.
- [5] JA Baptista, J Tavares, R Carvalho, *Food Res Int*, 1998, 31, 729-736.
- [6] JA Baptista, J Tavares, R Carvalho, *J Food Comp Anal*, 1999, 12, 273-287.
- [7] MP Almajano, R Carbó, JAL Jiménez, MH Gordon, *Food Chem*, 2008, 108, 55-63.
- [8] M Friedman, *Mol Nutr Food Res*, 2007, 51, 116-134.
- [9] M Hirasawa, K Takada, *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53, 225-229.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute M7-A3- Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast; Approved Standard-Third Edition, 2008.

Anexo 3: Receita médica materializada da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento.
 Despacho n.º 15700/2012 de 10 de dezembro.

Receita Médica N.º		(representação em código de barras e caracteres)	
 GOVERNO DE PORTUGAL ADMINISTRAÇÃO			
Utente: (N.º do utente em código de barras e caracteres) Telefone: R.C.: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)			
(N.º da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescriptor)	(Nome profissional) Especialidade: Telefone:	(Local de Prescrição) (representação em código de barras e caracteres)	
R. DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia		N.º Extenso	Identificação Ótica
1			
2			
3			
4			
Validade: 30 dias Data: aaaa-mm-dd		Pretendo avocar o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (assinatura do Utente)	

Processado por computador - software, versão - empresa

Guia de tratamento para o utente	
Receita Médica N.º: (representação em código de barras e caracteres)	
Local de Prescrição:	Telefone:
Prescritor:	Utente:
Código Acesso:	Código Direito opção:
(informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia)	
DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	N.º
1	
2	
3	
4	
Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica	
1 (*)	
2 (*)	
3 (*)	
4 (*)	
Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos <ul style="list-style-type: none"> • Consulte «Pesquisa Medicamentos», no sítio do INFARMED (www.infarmed.pt); • Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias Úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico 	
Data: aaaa-mm-dd	
Processado por computador - software, versão - empresa	

(*) Incluir informação relativa a encargos do utente de acordo com o tipo de prescrição realizada:

a) Prescrição é realizada por denominação comum internacional: «Esta prescrição custa-lhe, no máximo, € nn.nn, a não ser que opte por um medicamento mais caro»;

b) Prescrição é realizada ao abrigo da alínea c) do n.º 3 do artigo 6.º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio: «Este medicamento custa-lhe, no máximo, € nn.nn, podendo optar por um mais barato»;

c) Nas restantes situações, quando aplicável: «Este medicamento custa-lhe, no máximo, € nn.nn».



Anexo 4: Receita médica renovável materializada da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento. Despacho n.º 15700/2012 de 10 de dezembro.

Receita Médica N°		1.ª VIA
(representação em código de barras e caracteres)		
Utente: (N.º do utente em código de barras e caracteres) Telefone: R.C.: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)		
(N.º da ódula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescriptor)	(Nome profissional) Especialidade: Telefone:	(Local de Prescrição) (representação em código de barras e caracteres)
R _x DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia		N.º Extenso Identificação Ótica
1 2 3 4		1 2 3 4
Validade: 6 meses Data: aaaa-mm-dd		Pretendo exercer o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (Assinatura do Utente)

Guia de tratamento para o utente	
Receita Médica N°: (representação em código de barras e caracteres)	
Local de Prescrição: Prescriptor: Utente:	Telefone:
Código Acesso: (Informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia)	Código Direito opção:
DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	N°
1 2 3 4	
Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica	
1 (*) 2 (*) 3 (*) 4 (*)	
Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos • Consulte «Pesquisa Medicamentos» no sítio do INFARMED (www.infarmed.pt); • Contacte a Linha de Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico	
Data: aaaa-mm-dd	
Processado por computador - software, versão - empresa	

- (*) Incluir informação relativa a encargos do utente de acordo com o tipo de prescrição realizada:
- a) Prescrição é realizada por denominação comum internacional: «Esta prescrição custa-lhe, no máximo, € nn.nn, a não ser que opte por um medicamento mais caro»;
 - b) Prescrição é realizada ao abrigo da alínea c) do n.º 3 do artigo 6.º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio: «Este medicamento custa-lhe, no máximo, € nn.nn, podendo optar por um mais barato»;
 - c) Nas restantes situações, quando aplicável: «Este medicamento custa-lhe, no máximo, € nn.nn».

Anexo 5: Receita médica manual. Despacho n.º 15700/2012 de 10 de dezembro.

		Receita Médica N.º  *999999999999999999999999	
Utente: N.º de Utente: Telefone: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário:		R.C.: RECEITA MANUAL Exceção legal: <input type="checkbox"/> a) Falência Informática <input type="checkbox"/> b) Inadaptação do prescritor <input type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input type="checkbox"/> d) Até 40 receitas/mês	
Vinheta do Prescritor		Vinheta do Local de Prescrição	
		Especialidade : Telefone:	
R _x DCI/ Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem		N.º Extenso	
1 Posologia			
2 Posologia			
3 Posologia			
4 Posologia			
Validade: 30 dias Data: ____ / ____ / ____ (aaaa/mm/ddd)		Assinatura do Prescritor Pretendo exercer o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (assinatura do Utente)	

Mód. n.º 808 (Estatuto da INCM S.A.)

Anexo 6: Lista de situações passíveis de automedicação. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho.

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<p>Diarreia; Hemorroidas (diagnóstico confirmado); Pirose, enfartamento, flatulência; Obstipação; Vómitos, enjoo do movimento; Higiene oral e da orofaringe; Endoparasitoses intestinais; Estomatites (excluindo graves) e gengivites; Odontalgias; Profilaxia da cárie dentária; Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio; Modificação dos termos de higiene oral por desinfeção oral; Estomatite aftosa.</p>
Respiratório	<p>Sintomatologia associada a estados gripais e constipações; Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite); Rinorreia e congestão nasal; Tosse e rouquidão; Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio; Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica; Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal);</p>
Cutâneo	<p>Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares; Verrugas; Acne ligeiro a moderado; Desinfeção e higiene da pele e mucosas; Micoses interdigitais; Ectoparasitoses; Picadas de insetos; Pitiríase capitis (caspa); Herpes labial; Feridas superficiais; Dermatite das fraldas; Seborreia; Alopécia; Calos e calosidades; Frieiras; Tratamento da pitiríase versicolor; Candidíase balânica; Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal; Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.</p>
Nervoso/psique	<p>Cefaleias ligeiras a moderadas; Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar; Enxaqueca com diagnóstico médico prévio; Ansiedade ligeira temporária; Dificuldade temporária em adormecer.</p>
Muscular/ósseo	<p>Dores musculares ligeiras a moderadas; Contusões; Dores pós-traumáticas; Dores reumatismais ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite); Dores articulares ligeiras a moderadas; Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites; Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.</p>
Geral	<p>Febre (menos de três dias);</p>

	Estados de astenia de causa identificada; Prevenção de avitaminoses.
Ocular	Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias; Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio; Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio
Ginecológico	Dismenorreia primária; Contraceção de emergência; Métodos contraceptivos de barreira e químicos; Higiene vaginal; Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal; Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio; Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual; Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato genitourinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido.
Vascular	Síndrome varicosa-terapêutica tópica adjuvante; Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).

Anexo 7. Linhas de orientação. Indicação Farmacêutica no uso racional dos MNSRM - Protocolo da febre. Fevereiro de 2006.

	Doente sem	Doente com			
Contra-indicações			<ul style="list-style-type: none"> • Crianças até 12 anos • Rx Alérgicas a Ac. Acetil Salicílico 	<ul style="list-style-type: none"> • Doenças de Coagulação • Rx Alérgicas a AINE's • Situação Hemorrágica • Úlcera Gastrointestinal 	
Precauções		<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão • Insuficiência Cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> • Asma • Rinite • Urticária 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcoolismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiência em G₆PD
Interações				<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulantes orais • Gingko • Heparinas • Metotrexato 	
Opções terapêuticas	1º Paracetamol 2º Ac. Acetil. Salicílico ou Ibuprofeno	1º Paracetamol 2º Ac. Acetil. Salicílico	1º Paracetamol 2º Ibuprofeno	Paracetamol	Ibuprofeno

G6PD – Glicose-6-fosfato desidrogenase