

**Estudo das capacidades antimicrobianas de
vinhos portugueses
Experiência profissionalizante na vertente de
Farmácia Comunitária e Investigação**

Leticia Fernandes Esteves

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

Orientadora: Prof. Doutora Joana Rolo
Coorientadora: Prof. Doutora Paula Pestana
Coorientador: Prof. Doutor José Martinez de Oliveira

Janeiro de 2021

Agradecimentos

Saber agradecer demonstra capacidade de reconhecer que outros contribuíram para que os nossos objetivos se cumprissem. Desta forma, tomo a liberdade de traçar breves palavras aos que acompanharam a minha caminhada dos últimos cinco anos.

À minha orientadora, Professora Doutora Joana Rolo, por me ter orientado e acompanhado neste trabalho e por todo o auxílio, disponibilidade e aconselhamento prestado, foi sem dúvida um elemento chave.

À minha coorientadora, Professora Doutora Paula Pestana, por me ter inculcido o gosto pelo estudo dos microrganismos enquanto docente na UC farmacologia da infeção, e por me ter guiado até a este trabalho, no qual teve também um papel bastante importante. Obrigada pelas palavras e motivação ao longo do processo.

A toda a equipa da FSMC, Dr^a Rita, Dr^a Carolina, Dr^a Ana, Dr^a João e Joana Sardinha. Obrigada por me receberem de braços abertos e me terem feito crescer tanto. Hoje sei que sou uma versão mais adulta e responsável de mim graças a todos os ensinamentos e incentivos que me deram. Obrigada por me mostrarem que nem tudo é perfeito como nos livros e que ser farmacêutico é ser versátil e saber gerir as situações da melhor forma possível, sempre com o mesmo fim: o bem do utente.

Aos meus pais, por me terem dado sempre liberdade para escolher o que quero ser e por terem lutado ao meu lado para que os meus sonhos se realizassem. Perdoem-me por todas as ausências, obrigado por nunca me deixarem sozinha.

Ao meu Pedro, que é a minha companhia de todas as horas, o meu porto de abrigo, o que me acalma nos momentos mais agitados, o que me motiva para ser sempre mais e melhor, o que está lá em todas as vitórias e não me deixa ir abaixo com as derrotas.

Ao meu amigo de sempre Pedro Coelho, que apesar de longe estava sempre a uma chamada de distância. Obrigada por todos os conselhos, por todos os sorrisos e pela amizade verdadeira.

Às minhas amigas do secundário Andreia e Maria João, que me acompanharam na transição brusca para a vida universitária e que serão sempre um ombro amigo.

Aos meus colegas de curso e amigos para a vida Jéssica, Irina, Ana Marrão e Eduardo, com os quais sei que posso contar sempre e para sempre poderão contar comigo.

Aos meus afilhados, Beatriz, Dalila, Ana Catarina, Gui e Luís, que me escolheram para os acompanhar nesta aventura, e dos quais tenho imenso orgulho. Obrigada pelos sorrisos e pelo carinho.

Às minhas colegas de laboratório, principalmente à Ana M. e à Rita P., por me terem ajudado em tudo e por todos os bons momentos proporcionados.

Ao UBIPharma e todos os colegas do associativismo, que me ajudaram a crescer fora das linhas.

Resumo

A presente dissertação insere-se na unidade curricular Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, no âmbito da qual realizei um estágio em farmácia comunitária e um trabalho de investigação intitulado “Estudo das capacidades antimicrobianas de vinhos portugueses”.

O primeiro capítulo deste documento é respeitante à componente de investigação laboratorial desenvolvida no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior cujo objetivo foi averiguar a capacidade de dois vinhos portugueses de reduzir o número de microrganismos presentes em cultura pura para futura aplicação clínica. Para tal, realizou-se a determinação da concentração mínima inibitória pelo método da microdiluição em placa, tendo sido posteriormente realizados ensaios para determinação da concentração mínima letal, quantificação de fenóis e capacidade antioxidante das amostras em estudo.

Este trabalho surgiu no sentido de contribuir para colmatar a problemática das resistências aos antimicrobianos que constituem um problema de saúde pública crescente, sendo possível afirmar que os vinhos em estudo têm capacidade de inibir o crescimento de *Candida albicans*, *Escherichia coli*, e *Staphylococcus aureus* em cultura pura. No entanto, o presente trabalho não permite estabelecer uma relação direta entre o conteúdo fenólico, capacidade antioxidante dos vinhos e a sua capacidade antimicrobiana, sugerindo que existem outros componentes responsáveis por este efeito.

No que concerne o segundo capítulo, este é alusivo ao estágio em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Social Mutualista Covilhanense, na cidade da Covilhã, num total de seiscentas horas, distribuídas por períodos de oito horas no período pré-pandemia COVID-19 e cinco horas durante a pandemia. Este capítulo tem como objetivo relatar os conhecimentos adquiridos sobre o funcionamento de uma farmácia comunitária, bem como algumas particularidades do enquadramento legal e financeiro deste setor.

Palavras-chave

Bactérias;fungos;antimicrobiano;vinho;antioxidante;farmáciacomunitária.

Abstract

This dissertation is part of the Internship curricular unit of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences of the University of Beira Interior, in the scope of which I carried out an internship in community pharmacy and a research work entitled "Study of the antimicrobial capacities of Portuguese wines" to obtain a Master's degree in Pharmaceutical Sciences.

The first chapter of this document concerns the laboratory research component developed at the Health Sciences Research Centre of the University of Beira Interior whose objective was to investigate the capacity of two Portuguese wines to reduce the number of microorganisms present in pure culture for future clinical application. To this end, the minimum inhibitory concentration was determined by the plaque microdilution method, and tests were subsequently carried out to determine the minimum lethal concentration, quantification of phenols and antioxidant capacity of the samples under study.

This work was carried out in order to contribute to solving the problem of resistance to antimicrobials, which is a growing public health problem, and it is possible to say that the wines under study have the capacity to inhibit the growth of *Candida albicans*, *Escherichia coli*, and *Staphylococcus aureus* in pure culture. However, the present work does not allow us to establish a direct relationship between the phenolic content, antioxidant capacity of wines and their antimicrobial capacity, suggesting that there are other components responsible for this effect.

Regarding the second chapter, this one is allusive to the internship in community pharmacy, carried out in Farmácia Mutualista Covilhanense, in Covilhã, in a total of six hundred hours, distributed in periods of eight hours in the pre-pandemic period and five hours during the pandemic. This chapter aims to report the knowledge acquired about the functioning of a community pharmacy, as well as some particularities of the legal and financial framework of this sector.

Keywords

Bacteria;fungi;antimicrobial;wine;antioxidant;communitypharmacy.

Índice

CAPÍTULO 1 – ESTUDO DAS CAPACIDADES ANTIMICROBIANAS DE VINHOS PORTUGUESES.....	1
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Contextualização histórica e aplicações do vinho.....	2
1.2. Vinho como forma farmacêutica e aplicação na indústria farmacêutica..	2
1.3. Constituição e propriedades do vinho.....	3
1.3.1. Compostos antioxidantes.....	4
1.4. Estrutura e particularidades de bactérias aeróbias.....	6
1.4.1. Bactérias Gram positivo e bactérias Gram negativo.....	6
1.4.2. <i>Escherichia coli</i>	7
1.4.3. <i>Staphylococcus aureus</i>	9
1.5. Estrutura e particularidades de leveduras.....	11
1.5.1. <i>Candida albicans</i>	11
1.6. Atividade antimicrobiana dos fenóis.....	13
1.6.1. Mecanismos antimicrobianos.....	13
2. OBJETIVOS.....	16
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
3.1. Determinação da Concentração Mínima Inibitória pelo Método da Microdiluição em Placa para Bactérias Aeróbias.....	17
3.1.1. Material e reagentes.....	17
3.1.2. Equipamentos.....	17
3.1.3. Metodologia experimental.....	18
3.1.3.1. Bactérias aeróbias – <i>Escherichia coli</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>	18
3.2. Determinação da Concentração Mínima Letal para Bactérias Aeróbias e Leveduras.....	20
3.2.1. Materiais e Equipamentos.....	20
3.2.2. Metodologia experimental.....	20
3.3. Determinação da capacidade antioxidante do vinho por redução do DPPH 20	
3.3.1. Materiais e reagentes.....	20
3.3.2. Equipamentos.....	21
3.3.3. Preparação dos reagentes.....	21
3.3.4. Metodologia experimental.....	21

3.4.	<i>Determinação da quantidade de fenóis totais do vinho pelo método de Folin</i>	23
3.4.1.	Materiais e reagentes	23
3.4.2.	Equipamentos	23
3.4.3.	Metodologia experimental	23
4.	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	24
4.1.	<i>Concentração Mínima Inibitória</i>	24
4.1.1.	Amostra de vinho tinto.....	25
4.1.2.	Amostra de vinho branco	30
4.1.3.	Etanol	34
4.2.	<i>Concentração mínima letal para bactérias aeróbias e leveduras</i>	41
4.3.	<i>Capacidade antioxidante</i>	42
4.4.	<i>Quantidade de fenóis totais</i>	44
5.	CONCLUSÕES	46
CAPÍTULO 2 – ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....		49
1.	INTRODUÇÃO	49
2.	CARACTERIZAÇÃO E ORGANIZAÇÃO DA FARMÁCIA	49
2.1.	<i>Farmácias sociais – contextualização</i>	49
2.2.	<i>Localização geográfica e caracterização da Farmácia Social Mutualista Covilhanense</i>	50
2.3.	<i>Espaço físico</i>	50
2.3.1.	Espaço exterior.....	50
2.3.2.	Espaço interior	51
2.4.	<i>Recursos humanos</i>	53
3.	DOCUMENTAÇÃO CIENTÍFICA E SISTEMA INFORMÁTICO	54
4.	APROVISIONAMENTO E ARMAZENAMENTO	55
4.1.	<i>Aquisição e encomendas</i>	55
4.2.	<i>Receção de encomendas e armazenamento</i>	56
4.3.	<i>Controlo dos prazos de validade</i>	57
4.4.	<i>Devoluções e reclamações</i>	58
5.	INTERAÇÃO FARMACÊUTICO-UTENTE-MEDICAMENTOS	59
5.1.	<i>Atendimento ao público</i>	59
5.2.	<i>Farmacovigilância e vigilância de outros produtos de saúde</i>	60
5.3.	<i>VALORMED – reciclagem de medicamentos</i>	62
6.	MEDICAMENTOS E OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE.....	62
7.	DISPENSA DE MEDICAMENTOS	65
7.1.	<i>Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica</i>	66

7.1.1.	Receita médica.....	66
7.1.2.	Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial	69
7.1.3.	Programa de Entrega de Medicamentos em Proximidade.....	70
7.1.4.	Regimes de participação	70
7.2.	<i>Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica.....</i>	<i>72</i>
7.2.1.	Automedicação e indicação farmacêutica.....	72
8.	ACONSELHAMENTO E DISPENSA DE OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE	74
8.1.	<i>Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene</i>	<i>74</i>
8.2.	<i>Produtos dietéticos para alimentação especial.....</i>	<i>75</i>
8.3.	<i>Produtos dietéticos infantis.....</i>	<i>76</i>
8.4.	<i>Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos).....</i>	<i>76</i>
8.5.	<i>Medicamentos de uso veterinário.....</i>	<i>77</i>
8.6.	<i>Dispositivos médicos</i>	<i>78</i>
9.	PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS	79
9.1.	<i>Medicamentos manipulados.....</i>	<i>79</i>
9.2.	<i>Preparação extemporânea</i>	<i>80</i>
9.3.	<i>Preparação individualizada de medicação</i>	<i>80</i>
10.	CONFERÊNCIA DO RECEITUÁRIO E FATURAÇÃO	81
11.	GESTÃO FARMACÊUTICA	82
12.	COVID-19: PLANO DE CONTINGÊNCIA.....	83
13.	CONCLUSÃO.....	84
	REFERÊNCIAS	85
	ANEXOS.....	95

Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura química do fenol.....	5
Figura 2 - Esquema da placa de 96 poços para a determinação da EC ₅₀	23

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Crescimento celular (%) de <i>C. albicans</i> em função da concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) (ensaio 1).....	25
Gráfico 2 - Crescimento celular (%) de <i>C. albicans</i> em função da concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) (ensaio 2).....	26
Gráfico 3 - Crescimento celular (%) de <i>E. coli</i> em função da concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) (ensaio 3).	26
Gráfico 4 - Crescimento celular (%) de <i>E. coli</i> em função da concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) (ensaio 4).	27
Gráfico 5 - Crescimento celular (%) de <i>S. aureus</i> em função da concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) (ensaio 5).....	27
Gráfico 6 - Crescimento celular (%) de <i>S. aureus</i> em função da concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) (ensaio 6).....	28
Gráfico 7 - Crescimento celular (%) de <i>C. albicans</i> em função da concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) (ensaio 7).	30
Gráfico 8 - Crescimento celular (%) de <i>C. albicans</i> em função da concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) (ensaio 8).....	31
Gráfico 9 - Crescimento celular (%) de <i>E. coli</i> em função da concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) (ensaio 9).....	31
Gráfico 10 - Crescimento celular (%) de <i>E. coli</i> em função da concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) (ensaio 10).	32
Gráfico 11 - Crescimento celular (%) de <i>S. aureus</i> em função da concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) (ensaio 11).	32
Gráfico 12 - Crescimento celular (%) de <i>S. aureus</i> em função da concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) (ensaio 12).....	33
Gráfico 13 - Crescimento celular (%) de <i>C. albicans</i> em função da concentração de etanol (% (v/v)) (ensaio 13).	35
Gráfico 14 - Crescimento celular (%) de <i>C. albicans</i> em função da concentração de etanol (% (v/v)) (ensaio 14).	35
Gráfico 15 - Crescimento celular (%) de <i>E. coli</i> em função da concentração de etanol (% (v/v)) (ensaio 15).....	36
Gráfico 16 - Crescimento celular (%) de <i>E. coli</i> em função da concentração de etanol (% (v/v)) (ensaio 16).	36
Gráfico 17 - Crescimento celular (%) de <i>S. aureus</i> em função da concentração de etanol (% (v/v)) (ensaio 17).	37

Gráfico 18 - Crescimento celular (%) de <i>S. aureus</i> em função da concentração de etanol (% (v/v)) (ensaio 18).	37
Gráfico 19 - Análise t student dos valores da Concentração Mínima Letal (% (v/v)) para <i>C. albicans</i> e <i>E. coli</i>	42
Gráfico 20 - Análise t student dos valores da Concentração Mínima Letal (% (v/v)) para <i>C. albicans</i> e <i>S. aureus</i>	42
Gráfico 21 - Análise t student dos valores da Concentração Mínima Letal (% (v/v)) para <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i>	42
Gráfico 22 - Reta de calibração do DPPH	43
Gráfico 23 - Reta de validação da capacidade antioxidante do ácido ascórbico.	43
Gráfico 24 - Curva de calibração do ensaio 1 da quantificação de fenóis.	44
Gráfico 25 - Curva de calibração do ensaio 2 da quantificação de fenóis.	45
Gráfico 26 - Análise t student dos valores obtidos na quantificação de fenóis.	46

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Composição estimada bruta típica (% em peso) de vinhos.....	4
Tabela 2 - Fatores de virulência especializados da <i>E. coli</i>	8
Tabela 3 - Resumo das doenças e efeitos biológicos desencadeados por toxinas de <i>S. aureus</i>	10
Tabela 4 - Resumo dos potenciais mecanismos de resistência aos agentes antifúngicos por <i>Candida albican</i>	13
Tabela 5 - Padrões do ensaio da determinação da quantidade de fenóis totais pelo método de Folin.....	24
Tabela 6 - Resumo dos valores de crescimento celular (%) em função da concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) para os três microrganismos em estudo.	29
Tabela 7 - Resumo dos resultados de MIC (% (v/v)) para a amostra de vinho tinto em estudo.....	30
Tabela 8 - Resumo dos valores de crescimento celular (%) em função da concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) para os três microrganismos em estudo.....	33
Tabela 9 - Resumo dos resultados de MIC (% (v/v))para a amostra de vinho branco em estudo.....	34
Tabela 10 - Resumo dos valores de crescimento celular (%) em função da concentração de etanol (% (v/v)) para os três microrganismos em estudo.....	38
Tabela 11 - Resumo dos resultados de MIC nos ensaios com etanol.....	39
Tabela 12 - Tabela resumo dos valores de concentração mínima letal (% (v/v)) para bactérias aeróbias e leveduras.	41
Tabela 13 - Tabela resumo da análise estatística realizada para a Concentração Mínima Letal (% (v/v)) dos microrganismos em estudo.	42
Tabela 14 - Resultados obtidos dos ensaios de quantificação da capacidade antioxidante das amostras em estudo pelo método do DPPH.....	43
Tabela 15 - Resumo dos resultados da quantificação de fenóis nas amostras em estudo (ensaio 1 e 2).	45

Lista de Acrónimos

ACSS-CCF	Administração Central do Sistema de Saúde – Centro de Conferência de Faturas
AFP	Associação de Farmácias Portuguesas
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AO	Antioxidante
ARS	Administração Regional de Saúde
ASMMC	Associação Socorros Mútuos Mutualista Covilhanense
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BDNP	Base de Dados Nacional de Prescrições
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CLSI	Clinical & Laboratory Standards Institute
CMI	Concentração mínima inibitória
CML	Concentração mínima letal
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
CSI	Complemento Solidário para Idosos
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DM	Dispositivos Médicos
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
DT	Diretor Técnico
EMA	Agência Europeia do Medicamento
FAS-I	Type I fatty acid synthase
FAS-II	Type II fatty acid synthase
FC	Farmácia Comunitária
FP	Farmacopeia Portuguesa
FSMC	Farmácia Social Mutualista Covilhanense
IAA	Índice da capacidade antioxidante
ITU	Infeção do Trato Urinário
LA	Lanifícios
LPS	Lipopolissacarídeo
LVMNSRM	Local de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MHB	Mueller-Hinton broth
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MM	Medicamentos Manipulados
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
NAG	N-acetilglucosamina
NAMA	Ácido N-acetilmurâmico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Parede celular
PEMProxi	Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade
PIM	Preparação Individualizada de Medicação
PLGA	<i>Poly(lactic-co-glycolic) acid</i>
PT	Prontuário Terapêutico
PVP	Preço de Venda ao Público
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SDA	<i>Sabouraud Dextrose Agar</i>
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TAF	Técnico Auxiliar de Farmácia
TSA	<i>Trypticase Soy Agar</i>
URF	Unidades Regionais de Farmacovigilância

Capítulo 1 – Estudo das capacidades antimicrobianas de vinhos portugueses

1. Introdução

É do conhecimento geral na comunidade científica que as resistências aos antimicrobianos são um problema de saúde pública crescente, tendo sido considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma das dez principais ameaças à saúde pública que a humanidade enfrenta. Nos relatórios desta mesma organização são frequentemente mencionadas as bactérias *Escherichia coli* (*E. coli*) e *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) que são alvo de preocupação neste contexto. (1–3)

Apesar do destaque dado à resistência das bactérias contra os agentes usados atualmente, existem outros microrganismos responsáveis pelo aumento da incidência de infeções, nomeadamente os fungos, também frequentemente mencionados nos relatórios da OMS dada à sua elevada taxa de morbilidade e mortalidade. Neste caso a levedura maioritariamente referida é *Candida*, responsável pela maioria das infeções fúngicas em todo o mundo, que apresenta resistência às novas classes de antifúngicos em alguns países. (1,2)

Neste sentido, e com o objetivo de controlar este problema mundial, a procura de novas estratégias eficazes para o tratamento destas infeções tornou-se uma necessidade que, aliada à também crescente consciencialização dos consumidores sobre as substâncias químicas e aumento da procura de produtos de origem natural, exige novas pesquisas para novas formulações. (4–7)

Nos últimos anos foram publicados diversos estudos sobre os efeitos antimicrobianos de alguns extratos de plantas, tendo sido verificado que os polifenóis de origem vegetal têm uma variedade de efeitos potencialmente benéficos para a saúde. (4,8–11)

Os fenóis são um grupo extenso e complexo de compostos presentes em vários produtos do nosso quotidiano, nomeadamente o vinho, onde desempenham um papel inquestionável nas suas características e qualidade. A sua concentração é, geralmente, superior nos vinhos tintos, sendo, no entanto, a sua presença também significativa nos vinhos brancos. (12)

Com o presente capítulo pretende-se fazer uma revisão da literatura sobre a perspetiva farmacêutica do vinho, a sua história, aplicações, características e composição, e relacioná-las com a sua capacidade antioxidante e antimicrobiana.

1.1. Contextualização histórica e aplicações do vinho

Os registos arqueológicos de resíduos de vinho remontam a mais de 7500 anos, no entanto, uma vez que a presença de resíduos de uva fermentada não constitui prova rigorosa da intenção da sua produção, existe alguma discórdia na matéria, tornando-se imprescindível definir o conceito de vinho para conseguir compreender melhor a sua génese. (12–15)

Interessa realçar duas perspetivas: a que considera vinho o sumo de uva fermentado espontaneamente, e a que apenas considera vinho o sumo de uva fermentado e armazenado por forma a reter as suas características vínicas. A segunda premissa é apoiada por maior número de historiadores que, neste sentido, consideram que a primeira evidência inequívoca de vinificação intencional aparece nas representações de lagares de vinho do reinado de Udimu (Egito) há cerca de 5000 anos. (12,15)

Até ao início do século XX, o vinho, para além da utilização que se mantém até aos dias de hoje como bebida alcoólica que acompanha refeições, era também aplicado na medicina antiga, existindo registos do seu uso pelos mesopotâmicos no tratamento da tosse através da sua mistura com mel, do seu uso como agente profilático contra infeções do trato gastrointestinal, uso pelos egípcios como solvente e como agente para aumentar o apetite, e ainda existem registos de que Hipócrates considerava o vinho uma parte nutritiva de uma dieta saudável, defendendo o seu uso como desinfetante e sedativo. (12–14,16,17)

No entanto, vários estudos sobre as desvantagens da ingestão excessiva do vinho e a sua interação com medicamentos levaram à proibição da sua utilização em várias situações e à redução da sua recomendação para o tratamento de alguns sintomas e patologias. Não obstante, a maioria dos estudos epidemiológicos concluiu que o consumo moderado reduz a taxa de incidência de doenças cardiovasculares, aumenta os níveis de lipoproteínas de alta densidade, reduz a agregação plaquetária e promove a fibrinólise. Existem outras potenciais utilizações em estudo, principalmente relacionadas com o seu poder antimicrobiano, dado que os seus vários componentes oferecem um leque maior de mecanismos de ação possíveis no combate aos microrganismos. (12,14,16,18–21)

1.2. Vinho como forma farmacêutica e aplicação na indústria farmacêutica

Tal como abordado no ponto anterior, a utilização do vinho não é limitada à alimentação, tendo existido como forma farmacêutica principalmente na Grécia e

em Roma, usado para limpeza dos rostos das mulheres de classe nobre em França, e surgido como fonte de componentes para produtos farmacêuticos durante o fim do século XX e início do século XXI. (13,16,22)

Neste âmbito, os vinhos medicinais ou enóleos definem-se como formas farmacêuticas obtidas pela dissolução ou maceração dos princípios ativos ou partes vegetais de interesse no vinho, tendo, no entanto, caído em desuso como forma farmacêutica dadas as potenciais interações medicamentosas. (23)

No que concerne à indústria farmacêutica, e como resultado da investigação das propriedades do vinho, a sua utilização e estudo do potencial uso na cosmética e como antimicrobiano é crescente. É exemplo o uso tópico de resveratrol, um dos fenóis mais ativos do vinho, que demonstrou possuir propriedades antiproliferativas e quimiopreventivas da carcinogénese cutânea, assim como na proteção contra a exposição aos raios UV-B. Veja-se ainda o uso do resveratrol no campo dermocosmético devido ao seu papel como fitoestrogénio baseado na sua capacidade de ativar os recetores de estrogénio. (24)

A utilização do vinho em produtos cosméticos foi ainda divulgada em patentes, veja-se o caso da patente alemã nº 1.078.286, de 3 de agosto de 1961, que divulgou um creme para a pele com 200 partes de vinho Mosel e uma loção facial com vinho Mosel e conhaque, descrevendo que as substâncias de cosméticas contendo vinho aumentavam a atividade motora da pele, ou seja, as partes da pele tratada mostraram maior fluxo sanguíneo devido à dilatação da rede sanguínea superficial. Em adição, foi ainda divulgada a utilização do vinho em produtos para cuidados dentários pela patente alemã nº1.098.166, de 20 de julho de 1961. (25)

1.3. Constituição e propriedades do vinho

Numa perspetiva molecular, o vinho consiste numa matriz com centenas de moléculas diferentes, abrangendo várias classes de compostos, suspensas num meio líquido em diferentes concentrações. A sua base provém dos constituintes da uva, produtos da sua fermentação e compostos formados durante o armazenamento e maturação. (16,26)

Os dois principais ingredientes encontrados no vinho são a água e o etanol (tabela 1), contudo existem outros compostos, entre os quais, realço a presença de açúcares, ácidos, outros álcoois e fenóis. Os fenóis, maioritariamente presentes no vinho tinto, são responsáveis por parte da atividade antioxidante do vinho, tendo sido considerados biologicamente ativos no corpo humano e considerados responsáveis por transmitir as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do vinho. (16,17,26,27)

Em virtude da sua complexidade, as uvas são um fruto bastante rico, cuja composição permite a sua fácil fermentação, uma vez que os seus açúcares predominantemente solúveis são prontamente metabolizados pelas leveduras do vinho ao contrário do que acontece com outros frutos que armazenam hidratos de carbono na forma de nutrientes não fermentáveis, como é o caso do amido e das pectinas. Da fermentação feita pelas leveduras do vinho resulta a rápida e extensa acumulação de etanol, que limita o crescimento de outros microrganismos. Este processo aliado aos ácidos naturalmente presentes na uva, como é o caso do ácido tartárico, suprime o crescimento e o metabolismo da maioria dos microrganismos potencialmente destruidores do vinho durante a sua produção. (12,16,17,28,29)

No final do século XIX, foi descoberto o efeito antimicrobiano do álcool, o que conduziu à sua utilização nas mais variadas áreas. Contudo, uma vez que as concentrações de álcool presentes no vinho são, geralmente, apenas de 14-15%, e que a concentração ideal para o efeito antimicrobiano é de 70%, o componente responsável por este efeito do vinho não é o álcool. Desta forma, e após o estudo dos componentes do vinho, os constituintes considerados mais promissores neste campo foram os fenóis, que a baixo pH e na presença de outros ácidos orgânicos parecem ter efeito antimicrobiano acentuado. (12,16,27,30,31)

Tabela 1 - Composição estimada bruta típica (% em peso) de vinhos⁽²⁷⁾

Componentes	Vinho de mesa	
	Vinho tinto	Vinho branco
Água	87	87
Etanol	10	10
Açúcares	0,05	0,05
Glicerol	1,1	1,1
Fenóis	0,2	0,01
Ácidos orgânicos	0,6	0,7
Outros	1,05	1,14

1.3.1. Compostos antioxidantes

Os radicais livres são átomos ou moléculas com pelo menos um eletrão desemparelhado na camada de valência, sendo por este motivo extremamente reativos. No que concerne as suas funções biológicas, estas podem ser antagónicas, na medida em que os radicais livres tanto podem prevenir doenças ao apoiar o sistema imunitário,

através da facilitação da sinalização celular e desempenhando um papel essencial na apoptose, como podem estar envolvidos no processo de envelhecimento, carcinogénese e danos cardiovasculares ao danificarem macromoléculas essenciais à vida. (4)

Os antioxidantes (AO), através da eliminação ou estabilização dos radicais livres, podem evitar os danos celulares, reduzindo deste modo o stress oxidativo e, por conseguinte, desempenhando um papel benéfico para a saúde. Os AO podem ser classificados em dois grupos: as enzimas antioxidantes, como a catalase e a peroxidase, e os antioxidantes de baixo peso molecular, onde se incluem os endógenos, como o alfa-tocoferol, o ácido ascórbico, substâncias naturais, como os carotenoides, ou moléculas exógenas sintéticas, como o trolox. Estes compostos encontram-se presentes em várias fontes alimentares, como é o caso do vinho, onde os fenóis assumem algum destaque neste contexto. (4,27)

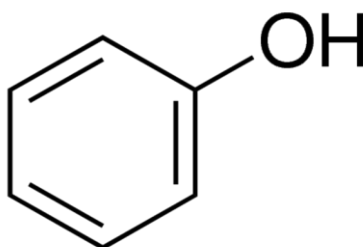


Figura 1 - Estrutura química do fenol

Os fenóis (Figura 1) são compostos químicos que possuem um anel aromático com um ou mais substituintes hidroxilo, constituindo assim uma classe que pode ser dividida em duas categorias distintas: os flavonóides, que são responsáveis pela maior parte do componente polifenólico do vinho e incluem as flavonas, flavonóis, flavanonas, flavanóis, flavanonóis e antoxianinas, e os não flavonóides, que incluem derivados de ácidos fenólicos como os ácidos benzoicos e cinâmicos, taninos hidrolisáveis e não hidrolisáveis, e estilbenos, como o resveratrol, um polifenol muito importante no papel cardioprotetor do vinho. (16,27,32,33)

Os flavonóides encontram-se presentes na dieta humana não só através do vinho, como também nos vegetais verdes, frutas, chá e chocolate, tendo sido descrita potencial atividade anti-inflamatória, estrogénica, antimicrobiana, antialérgica, anti-tumoral citotóxica, vascular e ainda inibição enzimática. Destas, uma das que suscitou maior interesse e estudo nos últimos anos foi a atividade antimicrobiana, uma vez que a resistência aos antibióticos é um problema de saúde pública emergente, cuja solução pode passar pela utilização de fontes naturais no combate aos microrganismos. (27,33,34)

1.4. Estrutura e particularidades de bactérias aeróbias

1.4.1. Bactérias *Gram* positivo e bactérias *Gram* negativo

A estrutura celular das bactérias, em comparação com a das células eucariotas, apresenta-se mais simples, nomeadamente no que concerne ao núcleo, dado que não contém membrana nuclear nem aparelho mitótico e exibem apenas um cromossoma haploide não associado a histonas. (35–37)

No que respeita às restantes estruturas existentes na célula bacteriana, entre as quais a membrana citoplasmática, cápsula, esporos, fimbrias e *pili*, importa realçar a parede celular (PC), uma vez que é a estrutura que reveste externamente a célula bacteriana, lhe confere forma, rigidez e permite classificá-las através do seu diferente comportamento em relação à coloração de *Gram*. (35–37)

A PC bacteriana, independentemente da sua organização, é constituída por peptidoglicano, sendo este componente predominante nas bactérias *Gram* positivo (70%) ao contrário do que acontece nas bactérias *Gram* negativo (1-5%). Esta macromolécula, que envolve a célula bacteriana na totalidade, é constituída por cadeias lineares de amino-açúcares – N-acetilglucosamina (NAG) e ácido N-acetilmurâmico (NAMA) – dispostos de forma alternada e unidos por ligações glicosídicas β 1-4. Ao amino-açúcar NAMA estão ligados quatro aminoácidos, que estabelecem pontes de união (*cross-link*) com as cadeias peptídicas vizinhas, podendo o tipo de ponte variar com a espécie bacteriana. (35–37)

As diferenças químicas entre a PC das bactérias *Gram* positivo e negativo não se limita à percentagem de peptidoglicano presente, pois também os ácidos teicóicos, os lípidos, ácidos lipoteicóicos e proteínas-porinas se apresentam de forma distinta. No caso dos ácidos teicóicos e ácidos lipoteicóicos, estes encontram-se presentes apenas nas bactérias *Gram* positivo, enquanto que os lípidos como os fosfolípidos, lipopolissacarídeos (LPS) e lipoproteínas, e as proteínas-porinas se encontram apenas presentes nas bactérias *Gram* negativo. (35–39)

Ainda no seguimento das diferenças entre as PC bacterianas, tem também interesse salientar o facto de, enquanto que a PC das bactérias *Gram* positivo se apresenta como uma monocamada espessa justaposta à membrana celular, no caso das bactérias *Gram* negativo esta estrutura é mais complexa e estratificada, com duas camadas: uma rígida onde se encontra o peptidoglicano e uma membrana exterior mais espessa e densa, e que fazem a delimitação do periplasma que é quase inexistente nas bactérias *Gram* positivo. O periplasma define-se então como o espaço entre a camada rígida e a

membrana exterior, constituindo uma matriz de polipéptidos e um reservatório de β -lactamases. (35–38,40)

Como referido anteriormente, as bactérias *Gram* negativo são constituídas por outras macromoléculas, como é o caso do LPS, localizado na membrana externa, que é a molécula mais importante e a sua principal endotoxina. Esta molécula anfifílica contém uma região polisacarídica (hidrofílica) e o lípido A (hidrofóbica), sendo que a região hidrofílica se encontra projetada para o exterior, contribuindo deste modo para a carga eletronegativa da superfície bacteriana e, por conseguinte, tornando-a uma barreira contra a penetração de compostos hidrofóbicos. Nesta posição exposta na superfície da célula, o LPS está envolvido na interação da célula com o sistema imunitário, conduzindo à estimulação de anticorpos específicos. (35,36,38,40,41)

1.4.2. *Escherichia coli*

Enterobacteriaceae é uma das maiores famílias de bacilos *Gram* negativo que apresentam relevância clínica, uma vez que os seus organismos podem ser encontrados no solo, água, vegetação, e estão distribuídos por todo o mundo. Dentro desta família existem membros presentes na flora comensal normal do corpo humano, responsáveis por infeções oportunistas, das quais se destaca a *Escherichia coli*, um bacilo anaeróbio facultativo, fermentador, oxidase negativo. (42)

Os fatores de virulência da *E. coli* incluem os comuns aos restantes membros da família *Enterobacteriaceae*, como a presença de endotoxina, cápsula, a proteção conferida pela capacidade de controlar a expressão de antigénios somáticos, capsulares e flagelares (variação de fase), sistemas de secreção tipo III que facilitam a transferência de fatores de virulência bacteriana para as células hospedeiras-alvo, a capacidade de neutralizarem a ligação do ferro às proteínas heme ou proteínas quelantes, produzindo os seus próprios sideróforos competitivos ou compostos quelantes de ferro e garantindo assim os nutrientes que necessitam e ainda a resistência a antibióticos. Em adição a estes fatores de virulência, a *E. coli* possui outros especializados que podem ser divididos em duas categorias: adesinas e exotoxinas, encontrando-se resumidos na tabela 2. (36,37,40)

As doenças associadas a este microrganismo são predominantemente oportunistas e incluem gastroenterite e infeções extraintestinais, como infeções do trato urinário, meningite e septicémia. (36,37,42)

Tabela 2 - Fatores de virulência especializados da *E. coli*(37)

<i>E. coli</i>	Adesinas	Exotoxinas
Enterotoxigénica	Antigénios do fator de colonização (cFa/i, cFa/ii, cFa/iii)	Toxina termolábil (LT-1) e toxina termoestável (STa)
Enteropatogénica	BFP, intimina	-
Enteroagregativa	Fimbriae de adesão agregativa (aaF/i, aaF/ii, aaF/iii)	Toxina enteroagregativa termoestável, toxina codificada por plasmídeo
Enterohemorrágica	BFP, intimina	Toxina Shiga (Stx-1 e Stx-2)
Enteroinvasiva	Antigénio de plasmídeo invasivo	Hemolisina/Hly _a
Uropatogénica	Pili, Dr fimbrie	-

No caso da gastroenterite, as estirpes que a provocam encontram-se subdivididas em cinco grupos principais: *E. coli* enterotoxigénica, enteropatogénica, enteroagregativa, enterohemorrágica e enteroinvasiva. Os três primeiros grupos envolvem o intestino delgado e causam principalmente diarreia secretora, caracterizada pelo aumento da secreção intestinal de água e eletrólitos e causando rápida desidratação, enquanto que os dois últimos grupos envolvem principalmente o intestino grosso. (36,37)

Quanto às infeções do trato urinário (ITUs), são maioritariamente provocadas pela contaminação da uretra pelos bacilos presentes na flora intestinal, podendo ascender no trato urinário e contaminar a bexiga e rins. Estas infeções são predominantemente causadas por certos grupos, caracteristicamente mais virulentos devido à sua capacidade de produzir adesinas, que se ligam às células que revestem a bexiga e o trato urinário superior, e hemolisinas que lisam eritrócitos e outro tipo de células (conduzindo à liberação de citocinas e estimulação de uma resposta inflamatória). (37,40)

No que concerne o tratamento, este deve ser orientado por testes de suscetibilidade *in vitro*, e deverá ser acompanhado de protocolos de controlo de infeções (restrição do uso de antibióticos e redução do uso desnecessário de cateteres urinários), nomeadamente em ambiente hospitalar por forma a reduzir a incidência de infeções nosocomiais. (35,37,40)

1.4.3. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus é uma bactéria Gram positivo que, tal como o nome do género indica, cresce num padrão semelhante a um cacho de uvas. Esta espécie em concreto é catalase positiva, uma vez que quando exposta a peróxido de hidrogénio apresenta formação de bolhas pela conversão do peróxido de hidrogénio em oxigénio gasoso, não tem endosporos e apresenta capacidade de crescimento em meio aeróbio e anaeróbio, em diferentes concentrações de sal e a temperaturas que variam dos 18°C aos 40°C. (36,37,40)

Uma outra característica desta espécie que, em conjunto com o teste da catalase facilita o seu diagnóstico, é a produção da enzima coagulase que, em contacto com plasma humano consegue converter fibrinogénio em fibrina, resultando na formação de um coágulo. Assim como a presença de proteína A e ácido teicóico específico da espécie com resíduos de N-acetilglucosamina ("polissacarídeo A"). (37,40,41,43)

Os *Staphylococcus* são, no geral, patogénicos importantes, causando um amplo espectro de doenças sistémicas que podem pôr em risco a vida humana. No caso do *S. aureus*, os seus fatores de virulência incluem componentes estruturais que facilitam a aderência aos tecidos do hospedeiro e evitam a fagocitose, e uma variedade de toxinas e enzimas hidrolíticas, como hialuronidases, lípases e nucleases. (37,41)

No que concerne a aderência aos tecidos do hospedeiro, em algumas estirpes de *S. aureus* pode existir à superfície da PC uma camada externa polissacárida (cápsula ou "slime layer") que facilita a sua aderência a próteses ou ao tecido cardíaco, formando biofilmes. Facto que se revela importante na medida em que vai diminuir a eficácia terapêutica dos antibióticos e dificultar a ação do sistema imunitário do hospedeiro. (35,37)

Quanto às doenças desencadeadas por *S. aureus*, estas incluem doenças mediadas por toxinas (intoxicação alimentar, síndrome da pele escaldada, síndrome do choque tóxico), doenças cutâneas piogénicas (impetigo, foliculite, furúnculos, carbúnculos, infeções em feridas) e outras doenças sistémicas (bacterémia, endocardite, pneumonia, empiema, osteomielite, artrite séptica). A correspondência entre a toxina, doença desencadeada e efeitos biológicos encontram-se resumidos na tabela 3. (36,37,40)

Tabela 3 - Resumo das doenças e efeitos biológicos desencadeados por toxinas de *S. aureus*.(37)

Toxina	Doença	Efeitos biológicos
Citotoxinas (alfa, beta, delta, gama e leucocidina PV)	Doenças pirogênicas	Tóxicas para muitas células, incluindo eritrócitos, fibroblastos, leucócitos, macrófagos e plaquetas
Esfoliativas	Síndrome da pele escaldada	Serino-proteases que rompem as pontes intercelulares do estrato granuloso da epiderme
Enterotoxinas (A-R)	Intoxicação alimentar	Superantigénios (estimulam a proliferação de células T e liberação de citocinas); estimulam a liberação de mediadores inflamatórios nos mastócitos, aumentando o peristaltismo intestinal e a perda de líquidos, além de náuseas e vômitos
SST toxina -1	Síndrome do choque tóxico (SST)	Superantigénio (estimula a proliferação de células T e liberação de citocinas); produz destruição de células endoteliais

Atualmente, existem estirpes de *S. aureus* que desenvolveram resistência às penicilinas que são resistentes às β -lactamases, incluindo a meticilina, oxacilina, nafcilina e dicloxacilina, sendo esses *Staphylococcus* resistentes a todos os antibióticos β -lactâmicos. No que concerne o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), este destaca-se por produzir infecções graves em doentes hospitalizados, e fora do hospital em crianças e adultos previamente saudáveis. (2,35–37)

O tratamento de doentes com infecções localizadas na pele e nos tecidos moles requer, geralmente, incisão e drenagem dos abscessos, e antibioterapia tópica, no entanto no caso de disseminação sistêmica, é necessário tratamento com antibiótico oral ou intravenoso. Nestes casos, como as estirpes MRSA são responsáveis por uma porção significativa das infecções nosocomiais e adquiridas na comunidade, a terapia empírica escolhida inclui sulfametoxazol-trimetropim, uma sulfamida de ação prolongada que é administrada oralmente, sendo a vancomicina o fármaco de eleição para terapia intravenosa. (35,37,44)

1.5. Estrutura e particularidades de leveduras

Os fungos são organismos eucariotas que se distinguem dos restantes por possuírem uma parede celular rígida composta por quitina e glucano, e uma membrana celular na qual o principal componente esterol é o ergosterol. Quanto à sua taxonomia, esta é frequentemente baseada na morfologia e divide os fungos em unicelulares (leveduras) e multicelulares (bolors ou fungos filamentosos), existindo ainda fungos que consoante as condições se podem desenvolver sob ambas as formas (fungos dimórficos). As leveduras produzem colónias húmidas, cremosas, opacas ou pastosas no meio onde crescem, enquanto que os bolors produzem colónias algodoadas, lanosas ou pulverulentas. Neste tópico serão focados os aspetos gerais e particularidades das leveduras. (37,40)

As leveduras reproduzem-se por esporos, sexuada ou assexuadamente, por fissão nuclear ou por gemulação, sendo neste último caso a nova célula denominada blastoconídeo. Metabolicamente são heterotróficas e são capazes de produzir metabolitos primários, como ácido cítrico, etanol, glicerol, e secundários, como antibióticos. Em relação às bactérias, os fungos têm crescimento lento e apresentam-se maioritariamente aeróbios. (37,40)

Quanto ao seu diagnóstico, a diferenciação de leveduras no exame microscópico direto e histopatológico de amostras clínicas é frequentemente inconclusivo; contudo é possível verificar algumas características particulares que sugerem a identificação ou são patognomónicas para um organismo em particular. A cultura em meio micológico padrão permite o isolamento do microrganismo para posterior identificação, sendo frequentemente usado também um meio cromogénico seletivo (como o CHROMagar) para identificação de algumas espécies específicas. (40)

1.5.1. *Candida albicans*

O género *Candida* pertence à classe *Saccharomycetes* e é reconhecido por ser um dos patogénios fúngicos oportunistas mais comuns. Esta levedura pertence à flora saprófita humana, sendo encontrada maioritariamente em superfícies mucosas húmidas, como a mucosa gastrointestinal e vaginal, e ainda na pele e unhas, onde desempenha um papel benéfico para a saúde; no entanto quando existe uma quebra nas defesas imunitárias do hospedeiro, pode provocar infeções graves. (37,45,46)

Os fatores de virulência associados a este género são essenciais para a sua capacidade de causar infeções oportunistas, dos quais é importante realçar o seu crescimento a 37°C; a capacidade de transição de levedura para hifa, que depende das

condições de temperatura e pH, e é importante na patogenicidade na medida em que as hifas exibem tigmotropismo, o que permite o seu crescimento ao longo de poros, auxiliando a sua penetração em superfícies epiteliais; aderência alcançada pela combinação de mecanismos específicos (interação com o recetor) e não específicos (ligações eletrostáticas e forças de Van der Waals), a composição da superfície celular, uma vez que a glicosilação das manoproteínas pode afetar a sua hidrofobicidade e consequentemente a adesão às células epiteliais, secreção de proteases e fosfolipases que provocam supressão das defesas do hospedeiro, e a sua capacidade de troca fenotípica que permite a adaptação deste microrganismo às mudanças do microambiente, facilitando a evasão das defesas do hospedeiro e invasão dos seus tecidos. (37,46)

Como já foi referido, a maioria dos tipos de candidose é de origem endógena, podendo ocorrer por colonização simples no seu habitat comensal (candidose mucocutânea, candidose oral ou vaginal) ou disseminação hematológica quando a mucosa se encontra danificada. Contudo, a transmissão exógena de *Candida* através de soluções e irrigação contaminadas, cateteres, tubos de nutrição parentérica, entre outros, também pode originar infeções graves que podem afetar o sistema nervoso central e cardíaco, principalmente em ambiente hospitalar. A espécie de *Candida* mais envolvida em infeções genitais, cutâneas e orais é a *Candida albicans* (*C. albicans*). (37,40,45-47)

No que concerne o tratamento das as infeções provocadas por *Candida*, estes dependem em grande parte do local da infeção, uma vez que para candidose mucocutânea, oral ou vaginal, são, geralmente, utilizados antimicrobianos tópicos do grupo dos azóis, por forma a evitar os efeitos adversos associados aos sistémicos, contudo, quando apropriado, também é utilizado tratamento sistémico. No que diz respeito às infeções do trato urinário, nomeadamente cistite, pode ser tratada através da instilação de anfotericina B, ou administração oral de azóis. Quanto às infeções sistémicas, estas requerem tratamentos que dependem não só da espécie de *Candida* envolvida, como do estado do utente. (37,40)

Em oposição aos mecanismos de resistência das bactérias, os genes de resistência antifúngica não são transmissíveis de célula para célula, no entanto existem evidências que, através de bombas de efluxo, alterações no alvo e redução no acesso aos alvos dos antifúngicos, os fungos conseguem resistir aos agentes antifúngicos atualmente usados. No caso específico de *C. albicans*, os mecanismos de resistência encontram-se resumidos na tabela 4. (37)

Tabela 4 - Resumo dos potenciais mecanismos de resistência aos agentes antifúngicos por *Candida albican*.(37)

Fármaco	Potenciais mecanismos de resistência
Anfotericina B	Diminuição do ergosterol, substituição dos esteróis que se ligam ao polieno, diminuição da exposição do ergosterol
Flucitosina	Diminuição da atividade da permease, citosina desaminase e uracilo-fosforibosil transferase
Fluconazol	Supressão ou mutação da 14-alfa-desmetilase e das bombas de efluxo, genes <i>cdr</i> e <i>mdr</i>
Equinocandinas	Mutação do gene <i>fks1</i>

1.6. Atividade antimicrobiana dos fenóis

A pesquisa de novos agentes antimicrobianos em extratos de plantas e outros extratos naturais baseia-se na premissa de que para combater a resistência microbiana é necessário sintetizar novas moléculas e não fazer alterações nas que já existem, ou descobrir novos alvos para os antimicrobianos já existentes. (6,48)

Neste sentido, a escolha dos fenóis deve-se à proteção que estes conferem às plantas contra microrganismos prejudiciais (sendo desta forma potencialmente eficazes também contra os patógenos humanos), e ao facto de apresentarem atividade por mecanismos diferentes dos fármacos convencionais. (49–52)

O propósito deste tópico é rever e sintetizar os potenciais mecanismos de ação dos fenóis contra bactérias e fungos.

1.6.1. Mecanismos antimicrobianos

Inibição da síntese do envelope celular

A síntese dos ácidos gordos tipo-II (FAS-II) é essencial para a formação de LPS nas bactérias *Gram* negativo, que por sua vez é essencial à sobrevivência bacteriana. Esta síntese origina dois produtos: acil-ACP que posteriormente dá origem ao ácido patídico, um precursor dos fosfolípidos da membrana citoplasmática, e o beta-hidroxilacil-ACP, um substrato para a aciltransferase que catalisa os primeiros passos da biossíntese do LPS. Em adição, uma vez que a FAS-II difere em muitos aspetos da síntese dos ácidos gordos nos mamíferos (FAS-I), é possível desenvolver agentes antimicrobianos direcionados apenas para a FAS-II. (34,48)

A utilização de fenóis como inibidores da FAS-II já foi relatada na literatura, tendo a quercetina, a apigenina e a sakuranetina mostrado inibir a beta-hidroxilacil-ACP e as catequinas mostraram interferir com a biossíntese da parede celular bacteriana através da ligação com a camada de peptidoglicano. (53)

Inibição da síntese de ácidos nucleicos

A DNA girase é uma topoisomerase exclusiva dos procariotas e essencial para a replicação do DNA bacteriano. (34,48)

Na literatura existem relatos de que o ácido elágico tem atividade inibitória potente da DNA-girase da *E. coli* e que a quercitina, apigenina e a 4'-pentahidroxiflavona também mostraram atividade inibitória desta enzima através da inibição da atividade de superenrolamento e indução da clivagem do DNA. (54,55)

Inibição da motilidade bacteriana

A motilidade do tipo *swarming* é uma translocação rápida e coordenada apresentada por algumas bactérias em superfícies sólidas ou semissólidas, sendo esta capacidade um mecanismo tanto de resistência como de virulência. (34,48)

Os flavonóides mostraram capacidade de interromper o movimento bacteriano tipo *swarming*, tendo sido descrito que a nobiletina, sinensetina, morina, luteolina, naringenina, quercetina e galato de epigallocatequina inibem não só a motilidade bacteriana como a motilidade *twitching* (mediada pela existência de pili). (56)

Inibição da cadeia de transporte de elétrons e síntese de ATP

O potencial de membrana é essencial para a sobrevivência dos microrganismos porque é a principal fonte de energia para todos os processos químicos num sistema vivo. (34,48)

Os flavonóides, nomeadamente a isobavachalcone e a 6-prenilapigenina demonstram capacidade de despolarizar a membrana em *S. aureus*. Em adição, foi ainda relatado que alguns fenóis podem inibir a ATPase de *E. coli*, como é o caso da morina, epicatequina, e flavonóis como a silibinina e silimarina. (31,57)

Inibição de toxinas bacterianas

Tal como anteriormente referido, existem dois tipos de toxinas bacterianas: endotoxinas e exotoxinas. Estes fatores de virulência desempenham um papel essencial no estabelecimento de infeções na célula hospedeira, sendo a sua inibição um dos principais alvos para o desenvolvimento de agentes antimicrobianas. (34,48)

Silva et al. relataram que vários flavonóides incluindo apigenina, fisetina, morina, 6-hidroxiavona, 6-aminoflavona, kaempferol, genisteína, luteolina e a quercetina mostraram reduzir acentuadamente a atividade das hemolisinas de *S. aureus*. (56) Num outro estudo feito por Hertel et al. foi relatado que os flavonóides têm capacidade de inibir a liase do ácido hialurônico, diminuindo a capacidade de aumentar a permeabilidade do tecido conjuntivo e diminuir a viscosidade dos fluidos corporais que esta confere. (58)

Inibição da formação de biofilmes

A formação de biofilmes é um mecanismo através do qual os microrganismos se ligam irreversivelmente ao tecido humano e a dispositivos médicos por forma a crescerem na sua superfície e produzirem polímeros extracelulares que facilitam a sua fixação. Uma vez estabelecido, um biofilme maduro é muito difícil de interromper ou erradicar. (34,48)

Os flavonóides hidrofílicos têm a capacidade de interagir com a superfície da membrana, mostrando ação contra o biofilme por diferentes mecanismos, a saber: prevenção da aderência bacteriana e consequente formação do biofilme, inibição da maturação do biofilme, ruptura da matriz do biofilme e morte do microrganismo no biofilme maduro. (48)

Lee et al. relataram que a fisetina inibiu a formação de biofilme de *E. coli* e reduziu a formação de fímbrias sem inibir o crescimento de células comensais. (59) Vikram et al. relataram que o biofilme de *E. coli* foi reduzido pelos flavonóides naringina, neohesperidina, naringenina, neoeriocitrina, apigenina, sinensetina, quercetina, kaempferol e rutina. (60)

Um outro estudo demonstrou que nanopartículas de poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) contendo pterostilbeno exerceram atividade anti-biofilme, sendo que com uma concentração de 16 µg/mL nas nanopartículas, o pterostilbeno reduziu a formação de biofilme em 63% e reduziu o biofilme maduro em 50%. (61)

Inibição da virulência dependente de enzimas

As enzimas e proteínas bacterianas, como abordado anteriormente, podem ser fatores de virulência importantes, fazendo deles alvos para erradicar infecções. (34,48)

A sortase, uma enzima que pertence à família das transpeptidases de cisteína, desempenha um papel importante na aderência bacteriana, na invasão do tecido do hospedeiro e na formação de biofilmes. Foi relatado que a sortase de *S. aureus* pode ser inibida por flavonóides como kurarinol, quercitrina, quercetina, morina e kaempferol-3-rutinosídeo. (62–64)

Disrupção membranar

A integridade da membrana é essencial, uma vez que se encontra envolvida na respiração, osmorregulação, processo de transporte celular, biossíntese de peptidoglicano, bem como na ligação cruzada de peptidoglicano. (34,48)

Uma vez que os flavonóides são anfipáticos podem apresentar atividade antimicrobiana ao interagir com a bicamada lipídica, na medida em que o grupo apolar pode interagir com o interior hidrofóbico da membrana, enquanto grupos polares formam ligações de hidrogénio na superfície da membrana. Verifica-se que a atividade antibacteriana dos flavonóides pode ser devida à redução da fluidez em regiões hidrofílicas e hidrofóbicas da membrana celular. (48)

Um exemplo de flavonóide com esta capacidade é a catequina, que pode ligar-se à bicamada lipídica e causar rutura da membrana bacteriana pela criação de espécies reativas de oxigénio, e ainda a apigenina, morina, quercitina e rutina. (65,66)

Inibição das bombas de efluxo bacterianas

O efluxo ativo de fármacos é uma das principais causas de resistência aos antimicrobianos, uma vez que resulta na diminuição da concentração de fármaco dentro da célula bacteriana. (34,48)

Foi observado que quando a silibinina é administrada com a ciprofloxacina, pode aumentar a eficácia antibiótica ao inibir a bomba de efluxo de MRSA. Amin et al. relataram que a quercetina, morina, rutina e luteolina mostram efeito inibitório contra MRSA, influenciando as bombas de efluxo a expelir potássio. (67)

Inibição da formação de esporos

A reprodução dos fungos, tal como anteriormente referido, pode ser feita através de esporos. (34)

A inibição da germinação destes esporos por flavonóides, nomeadamente na flavona 5,7,4'-trihidroxi-8-metil-6-(3-metil-[2-butenil])-(2S)) e no flavonoide 7-hidroxi-3',4'-(metilenodioxo) foi demonstrada na *C. albicans*. (34)

2. Objetivos

O objetivo do presente trabalho de investigação foi averiguar a capacidade de dois vinhos portugueses específicos de reduzir o número de microrganismos presentes em cultura pura, para futura aplicação na clínica. Para tal, como abordagem metodológica geral, foi utilizada a determinação da concentração mínima inibitória pelo método da microdiluição em placa, tendo posteriormente sido realizados ensaios de quantificação

de fenóis e determinação da capacidade antioxidante do vinho por forma a relacionar a mesma com os resultados obtidos.

3. Materiais e métodos

3.1. Determinação da Concentração Mínima Inibitória pelo Método da Microdiluição em Placa para Bactérias Aeróbias

O método das microdiluições em placa tem como objetivo determinar a concentração mínima inibitória (CMI). A CMI corresponde à concentração mais baixa do composto em meio de cultura capaz de inibir o crescimento dos microrganismos. Para este trabalho, seguiram-se as normas do CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) M100, para as bactérias, e M60 para as leveduras. (68,69)

3.1.1. Material e reagentes

Para este trabalho foram escolhidas duas bactérias aeróbias: *Escherichia coli* (ATCC8739) e *Staphylococcus aureus* (ATCC6539), e uma levedura *Candida albicans* (ATCC10231), todos eles microrganismos de coleção.

Os meios de cultura foram escolhidos com base nas normas do CLSI, tendo sido utilizados *Trypticase Soy Agar* (TSA, VWR, USA) e *Mueller Hinton Broth* (MHB, VWR, USA) para bactérias, e *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA, VWR, USA) e *RPMI-1640* (Sigma-Aldrich, USA) para leveduras.

A amostra a testar escolhida foi o vinho, tendo sido usados um vinho tinto a 14,5%, Quinta dos Currais 2015, e um vinho branco a 11,5%, Quinta da Palmirinha 2017, ambos produzidos em Portugal e que contêm apenas sulfitos naturais.

Com o propósito de controlar o efeito do etanol presente no vinho, foi também usado etanol absoluto 99,9% como reagente.

3.1.2. Equipamentos

Os equipamentos utilizados foram a estufa de bancada BINDER®, espectrofotómetro de microplacas BIO-RAD xMark®, câmara de fluxo laminar BIO AIR Aura 2000 MAC®, o densitómetro DEN-1 GRANT-BIO® e material corrente de laboratório.

3.1.3. Metodologia experimental

3.1.3.1. Bactérias aeróbias – *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*

O primeiro passo do procedimento experimental consistiu em repicar a estirpe bacteriana a testar em meio TSA e colocar na estufa a incubar durante 18-24h a 37°C. (68,69)

Numa placa de 96 poços, previamente esterilizada em câmara de fluxo laminar, colocaram-se 200µL da amostra a testar nos poços A1 e A2. Colocaram-se 100µL de meio de cultura Muller-Hinton Broth (MHB) nos poços de B a H das colunas 1 e 2; e nos poços de A a H das colunas 5, 6, 9 e 10. De seguida, diluiu-se a amostra 1:2 seriadamente, ao pipetar 100µl da diluição anterior para a seguinte, e assim sucessivamente ao longo das colunas, até aos poços G9 e G10, descartando-se o pipetado desses poços. (68,69)

No que diz respeito à preparação da suspensão bacteriana, esta iniciou-se com a ressuspensão de uma porção de cultura bacteriana em meio TSA, utilizando uma ansa estéril, em soro estéril (0,85% NaCl). A porção de cultura bacteriana foi a necessária para obter uma suspensão calibrada utilizando o densitómetro a 0.5 MacFarland (correspondente a cerca de 1×10^8 células bacterianas). (68,69)

Para preparar a suspensão de trabalho foi necessário diluir 1:100 a suspensão calibrada em meio de cultura MHB. (68,69)

De seguida, inocularam-se 100µL da suspensão de trabalho preparada nos poços A-H das colunas 1, 2, 5, 6, 9 e 10, com exceção dos poços H9 e H10. (68,69)

Com o intuito de ter controlo de esterilidade/controlo negativo para a amostra e o meio, pipetaram-se 100µL de meio de cultura MHB para os poços D11 e D12, foram adicionados de seguida 100µL de amostra nesses poços. Para garantir a esterilidade do meio isolado, foram adicionados 200µL de meio de cultura MHB nos poços E11 e E12. (68,69)

No que concerne ao controlo positivo, colocaram-se 100µl da suspensão de trabalho nos poços H9 e H10, que já tinham 100µL de meio MHB. (68,69)

Posteriormente, ressuspenderam-se muito bem os conteúdos de todos os poços e fizeram-se leituras das suas absorvâncias num leitor de microplacas a 600 nm. (68,69)

Por fim, colocou-se uma película de papel isolante, com o intuito de evitar que a evaporação do álcool inviabilizasse o produto dos restantes poços, e procedeu-se à incubação a 37°C durante 24 horas.

3.1.3.2. Leveduras – *Candida albicans*

À semelhança do que foi feito para as bactérias, também no caso das leveduras foi necessário fazer um pré-inóculo repicando a estirpe de *C. albicans* a testar para meio SDA e incubando durante 24h a 37°C. (68,69)

Decorrido o tempo necessário para a realização do pré-inóculo, colocaram-se 200 µL da amostra nos poços A1 e A2 da placa de 96 poços. De seguida, colocaram-se 100 µL de meio de cultura RPMI-1640 nos poços B a H das colunas 1 e 2; e nos poços de A a H das colunas 5, 6, 9 e 10. Posteriormente, diluiu-se a amostra 1:2 seriadamente, ao pipetar 100 µL da diluição anterior para o poço seguinte, e assim sucessivamente ao longo das colunas até aos poços G9 e G10, descartando o pipetado desses poços. (68,69)

A preparação da suspensão de *C. albicans* consistiu em ressuspender uma porção de cultura desta em meio SDA, utilizando uma ansa estéril, em soro estéril (0,85% NaCl). A porção de cultura usada foi a necessária para obter uma suspensão calibrada, para tal foi utilizado o densitómetro a 0.5 MacFarland (correspondente a cerca de 1×10^8 células bacterianas). (68,69)

Quanto à preparação da suspensão de trabalho, esta foi feita diluindo 1:50 a suspensão calibrada em meio de cultura RPMI-1640. Posteriormente, foi feita uma segunda diluição 1:20 e obteve-se a suspensão de trabalho. (68,69)

De seguida, inocularam-se 100µL da suspensão de trabalho preparada nos poços A-H das colunas 1, 2, 5, 6, 9 e 10, com exceção dos poços H9 e H10. (68,69)

Com o intuito de ter controlo de esterilidade/controlo negativo para a amostra e o meio, pipetaram-se 100µL de meio de cultura RPMI-1640 para os poços D11 e D12, e adicionaram-se 100µL de amostra nesses poços. Para garantir a esterilidade do meio isolado, adicionaram-se 200µL de meio de cultura RPMI-1640 nos poços E11 e E12. (68,69)

No que concerne ao controlo positivo, colocaram-se 100µl da suspensão de trabalho nos poços H9 e H10, que já tinham 100µL de meio RPMI-1640. (68,69)

Posteriormente, ressuspenderam-se muito bem os conteúdos de todos os poços e fizeram-se leituras das suas absorvâncias num leitor de microplacas a 600 nm. (68,69)

Por fim, colocou-se uma película de papel isolante, com o intuito de evitar que a evaporação do álcool inviabilizasse o produto dos restantes poços, e procedeu-se à incubação a 37°C durante 24 horas.

3.2. Determinação da Concentração Mínima Letal para Bactérias Aeróbias e Leveduras

O método da concentração mínima letal tem como objetivo determinar a concentração mínima letal (CML). A CML corresponde à concentração mais baixa do composto em meio de cultura com capacidade bactericida/leveduricida. (70,71)

3.2.1. Materiais e Equipamentos

No método referido foi usado material corrente de laboratório e o equipamento utilizado para a incubação foi uma estufa de bancada BINDER®.

3.2.2. Metodologia experimental

Para determinação da Concentração Mínima Letal (CML) devem inocularam-se em placas de *Petri* com os meios adequados (TSA no caso de bactérias e SDA para leveduras) 4 µL da suspensão de cada poço da placa de 96 poços resultante da incubação de 24h a 37°C. Após novo período de incubação das placas de *Petri* a 37°C durante 24 horas, registou-se a CML como a primeira diluição à qual, na respetiva placa, não se obteve crescimento. (70,71)

3.3. Determinação da capacidade antioxidante do vinho por redução do DPPH

O ensaio da determinação da capacidade antioxidante por redução do DPPH permite determinar o potencial antioxidante dos compostos em estudo através da redução de radicais livres existentes no DPPH. A interpretação dos resultados obtidos permitiu calcular o EC50 (concentração eficiente) ou seja, a concentração da amostra que consegue reduzir 50% da concentração inicial de DPPH e posteriormente efetuar o cálculo do IAA (Índice de atividade antioxidante). (72)

3.3.1. Materiais e reagentes

No ensaio acima mencionado foi utilizada uma placa de 96 poços não estéril, e como reagentes foram usados DPPH (Sigma-Aldrich, USA), ácido ascórbico (VWR, USA) e metanol (VWR, USA) 100%. (72)

3.3.2. Equipamentos

O equipamento utilizado neste procedimento foi o espectrofotômetro de microplacas BIO-RAD xMark®.

3.3.3. Preparação dos reagentes

As soluções necessárias para a execução do procedimento experimental foram preparadas em balões de 50ml. (72)

A primeira solução continha 2,5 mg de DPPH diluído em 50 ml de metanol a 100% e a segunda 2,5 mg de ácido ascórbico diluído em 50 ml de metanol. (72)

Como ambas as soluções se degradam quando expostas à luz, os balões volumétricos foram envolvidos em papel de alumínio após a sua preparação. Posteriormente, as soluções foram guardadas a 4°C. (72)

Aquando da utilização das soluções mencionadas, estas atingiram a temperatura ambiente antes da utilização. (72)

3.3.4. Metodologia experimental

3.3.4.1. Avaliação da capacidade antioxidante da amostra

Para verificar qual a gama de trabalho é necessário avaliar a capacidade antioxidante da amostra. Desta forma, foram preparadas diluições sucessivas da amostra em tubos *Eppendorf* de 1,5 ml. Para tal prepararam-se 5 tubos com 900 µl de metanol e de seguida adicionaram-se 100 µl de amostra no primeiro tubo (diluição 1/10). A amostra foi diluída sequencialmente até 1/100000. De seguida foram preparados novos tubos *Eppendorf*, um para cada diluição de amostra preparada anteriormente. Pipetaram-se 100 µl de cada diluição para cada tubo *Eppendorf*. Adicionaram-se 100 µl de DPPH a cada um dos tubos e envolveram-se os tubos em papel de alumínio para posterior incubação durante 30 min à temperatura ambiente. Verificou-se a alteração da cor roxa para a cor amarela (redução do DPPH), de forma a obter um gradiente de redução do DPPH pela amostra. Após a observação da alteração da cor dos tubos, a diluição a partir da qual se observou uma perda gradual da cor roxa foi selecionada. (72)

3.3.4.2. Determinação de EC50

Para a determinação da concentração eficiente (EC50) foram usadas 2 placas de 96 poços para cada ensaio. (72)

A preparação das placas padrão teve início com a adição de 100 µl de metanol 100% a todos os poços, exceto aos poços da linha 1. De seguida, adicionaram-se 300 µl da solução de DPPH aos poços A1, B1, C1 e diluíram-se 200 µl seriadamente ao longo da placa. O mesmo procedimento foi repetido para as linhas F1, G1 e H1 (para a solução de ácido ascórbico). Desta forma foram obtidas diluições 1:1,5. As linhas D1 e E1 apenas continham metanol. (72)

Feitas as diluições, adicionaram-se 100 µl de metanol aos poços das linhas A, B, e C de maneira a obter um volume final em cada poço de 200 µl. Por fim, adicionaram-se 100 µl de DPPH aos poços das linhas F, G e H. Envolveu-se a placa em papel de alumínio e procedeu-se à incubação da mesma durante 30 minutos à temperatura ambiente. (72)

Após o período de incubação, as absorvâncias de cada poço das placas foram lidas a 517 nm. (72)

Para a preparação das placas com amostras em estudo, colocaram-se 100 µl de metanol em todos os poços, exceto nos poços da linha 1. De seguida, adicionaram-se 300 µl da amostra em estudo, aos poços de A1, B1 e C1 e diluíram-se 200 µl seriadamente nos 100 µl de metanol distribuídos ao longo da placa. O mesmo procedimento foi repetido para as linhas F1, G1 e H1 (absorvância da amostra). E obtiveram-se novamente diluições 1:1,5. (72)

Por fim, adicionaram-se 100 µl de metanol aos poços das linhas A, B e C e 100 µl de DPPH aos poços F, G e H. Envolveu-se a placa em papel de alumínio e procedeu-se à sua incubação durante 30 minutos à temperatura ambiente. (72)

Após o período de incubação, verificou-se visualmente a obtenção de um perfil sequencial de redução do DPPH (de amarelo para roxo). A absorvância de cada poço foi lida a 517 nm. (72)

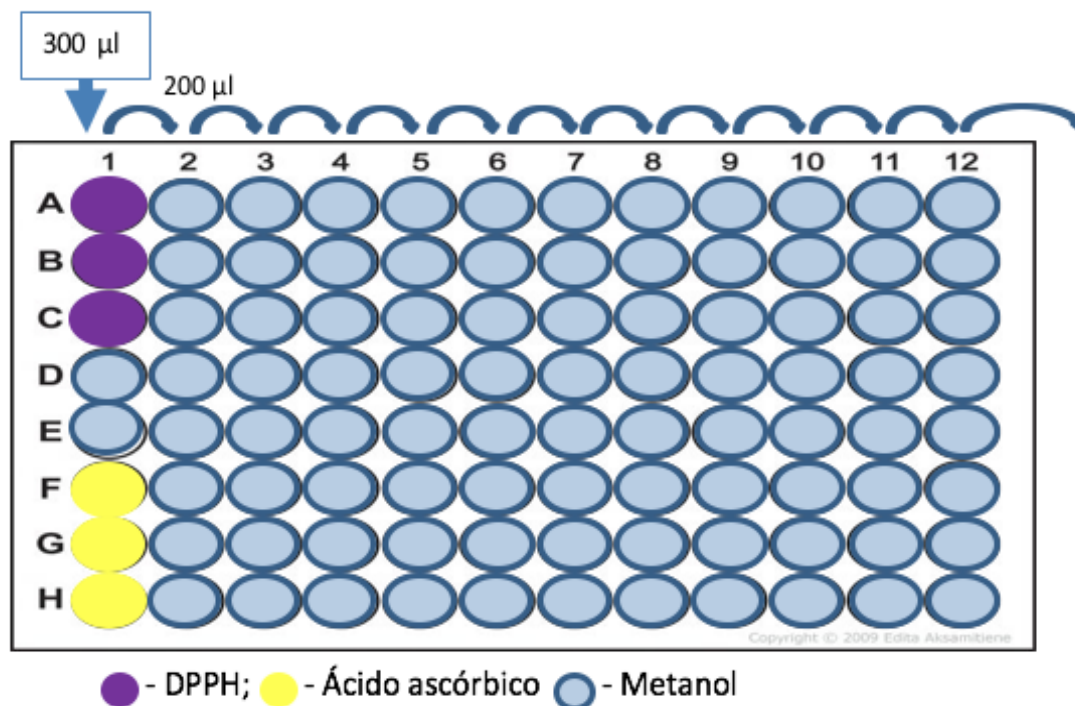


Figura 2 - Esquema da placa de 96 poços para a determinação da EC₅₀. (72)

3.4. Determinação da quantidade de fenóis totais do vinho pelo método de Folin

3.4.1. Materiais e reagentes

Os reagentes utilizados para a determinação da quantidade de fenóis totais do vinho pelo método de Folin foram a amostra de vinho, o reagente de Folin (Sigma-Aldrich, USA), carbonato de sódio (VWR, USA), ácido gálico (VWR, USA) e metanol (VWR, USA) 100%.

3.4.2. Equipamentos

O equipamento utilizado neste procedimento foi um espectrofotômetro UV-1700 PharmaSpec SHIMADZU®.

3.4.3. Metodologia experimental

Para a determinação da quantidade de fenóis totais pelo método de Folin foi necessário preparar padrões (tabela 5). Após a preparação dos padrões adicionou-se, num tubo falcon, 0,5mL de cada padrão e 4mL de metanol.

De seguida, foram retirados 0,5mL de cada tubo falcon para novos tubos e adicionaram-se 2mL de água destilada, e agitaram-se de seguida.

À semelhança do que foi feito para os padrões, retiraram-se 0,5mL das amostras em estudo e adicionaram-se a tubos falcon novos, aos quais se adicionaram 2mL de água destilada.

Na *hotte*, foram colocados 0,5mL do reagente de Folin nos tubos e de seguida 5mL de solução neutralizante de carbonato de sódio (75g/L em água destilada).

Perfez-se o volume a 12 mL com água destilada e agitaram-se as soluções cerca de 10 segundos. Posteriormente, os tubos foram deixados em repouso e protegidos da luz durante 150 minutos.

Por fim, a absorvância foi lida no espectrofotómetro a 760nm.

Tabela 5 - Padrões do ensaio da determinação da quantidade de fenóis totais pelo método de Folin.

	V_i	V_{metanol}	V_{final}
0	0	10	10
50	1	9	10
100	2	8	10
150	3	7	10
200	4	6	10
250	5	5	10

4. Apresentação e discussão dos resultados

4.1. Concentração Mínima Inibitória

A validação dos resultados da determinação da concentração mínima inibitória através do método da microdiluição em placa apenas é possível se os controlos de esterilidade e os controlos negativos se apresentarem límpidos e os controlos positivos apresentarem turvação.

Após tal validação, foi necessário realizar leituras visuais para determinação da CMI, que corresponde à primeira diluição na qual se observa ausência de turvação após 24 horas de incubação.

A leitura das absorvâncias foi feita num leitor de microplacas a 600 nm às 24 horas, calculando-se posteriormente a MIC₅₀ (corresponde a 50% de crescimento celular) e a MIC₉₀ (corresponde a 10% de crescimento celular).

Com o intuito de otimizar a metodologia utilizada e por forma a obter o protocolo descrito no ponto 3.1.3., foi necessário fazer algumas alterações ao protocolo original, uma vez que a temperatura da estufa levava à evaporação do etanol que interferia com os restantes poços. Foi neste sentido que surgiu a opção de colocar uma película autocolante isolante nas placas de 96 poços após a leitura da sua absorvância no leitor de microplacas às 0 horas.

Neste ponto pretende-se fazer a apresentação e discussão das leituras das absorvâncias realizadas a 600nm às 24 horas, seguindo-se os gráficos e tabelas resumo organizadas por amostra estudada.

4.1.1. Amostra de vinho tinto

Os gráficos 1 a 6 representam, por ordem, o comportamento de *C. albicans*, *E. coli* e *S. aureus* na presença da amostra de vinho tinto em estudo, existindo dois ensaios para cada um dos microrganismos referidos.

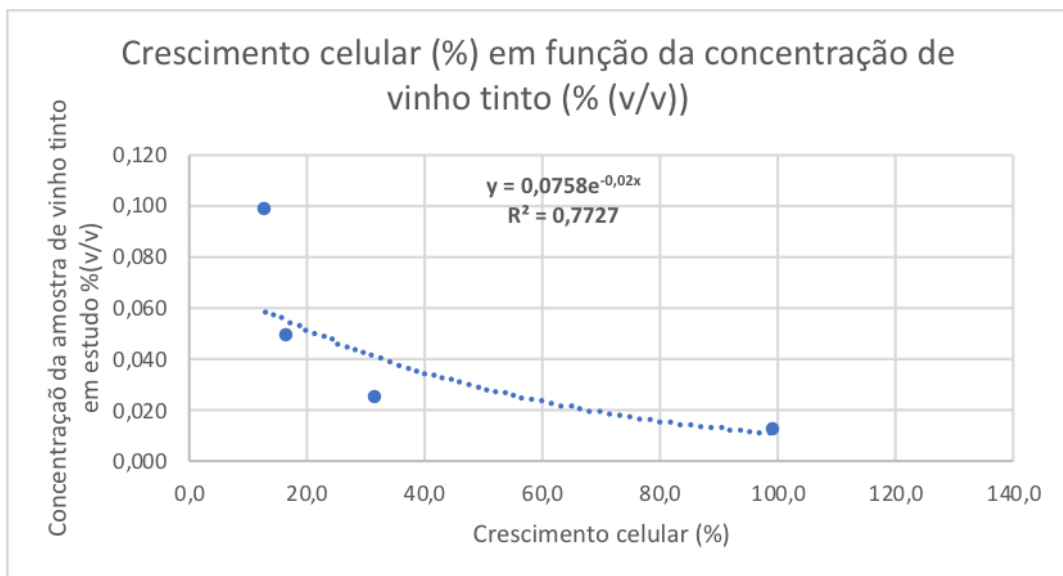


Gráfico 1 - Crescimento celular (%) de *C. albicans* em função da concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) (ensaio 1).

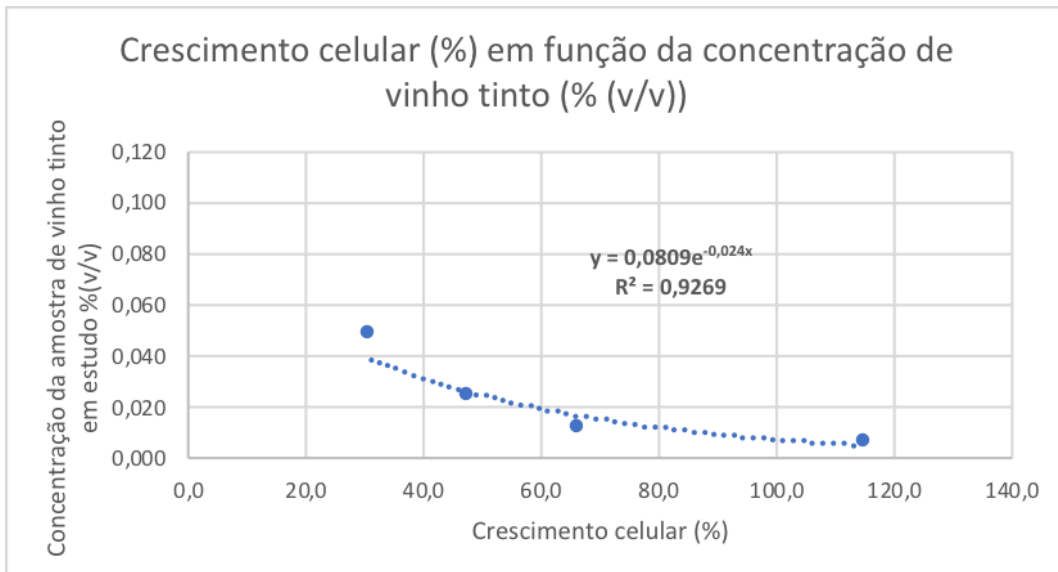


Gráfico 2 - Crescimento celular (%) de *C. albicans* em função da concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) (ensaio 2).

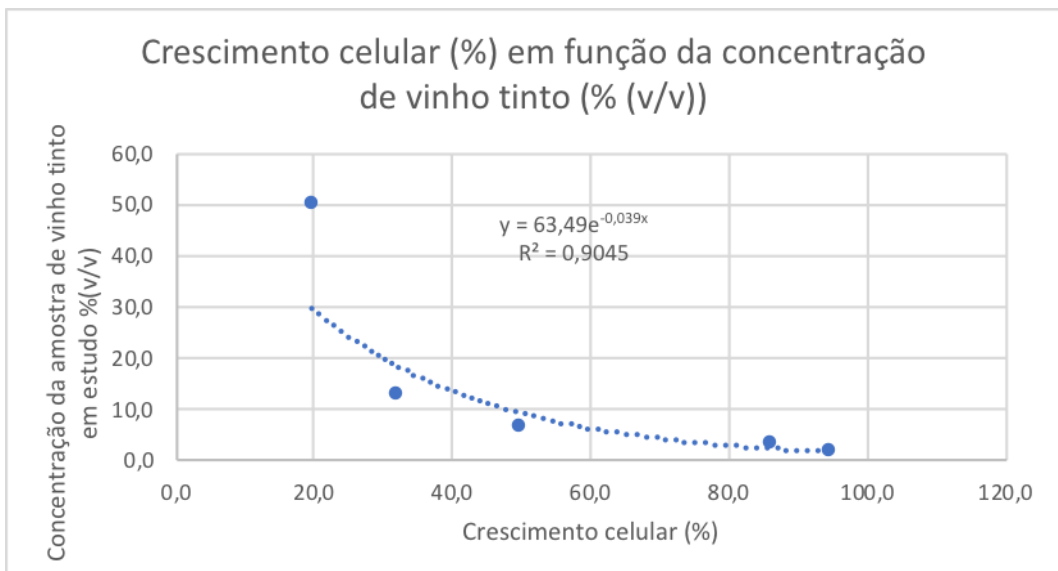


Gráfico 3 - Crescimento celular (%) de *E. coli* em função da concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) (ensaio 3).

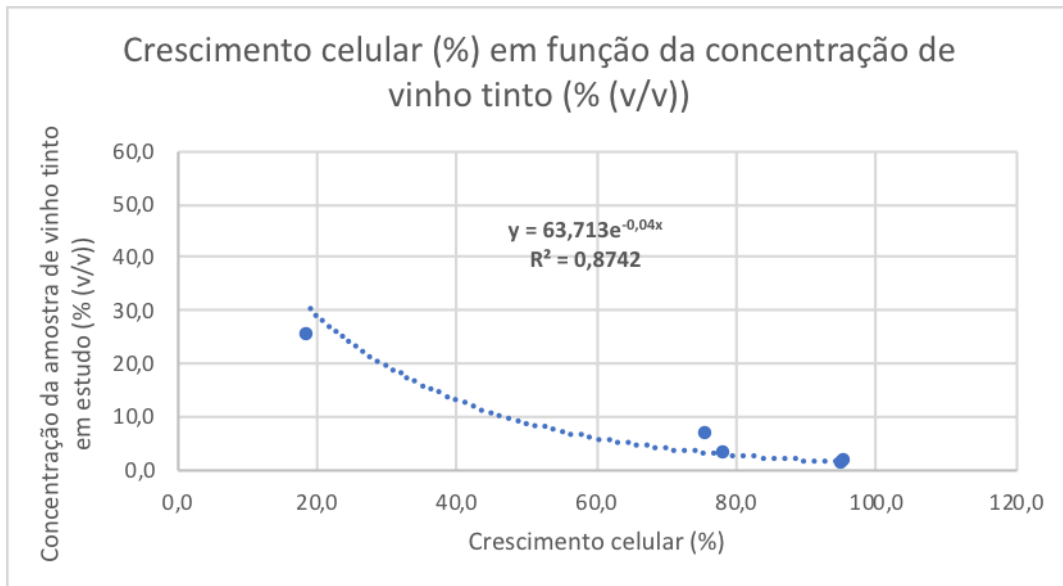


Gráfico 4 - Crescimento celular (%) de *E. coli* em função da concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) (ensaio 4).

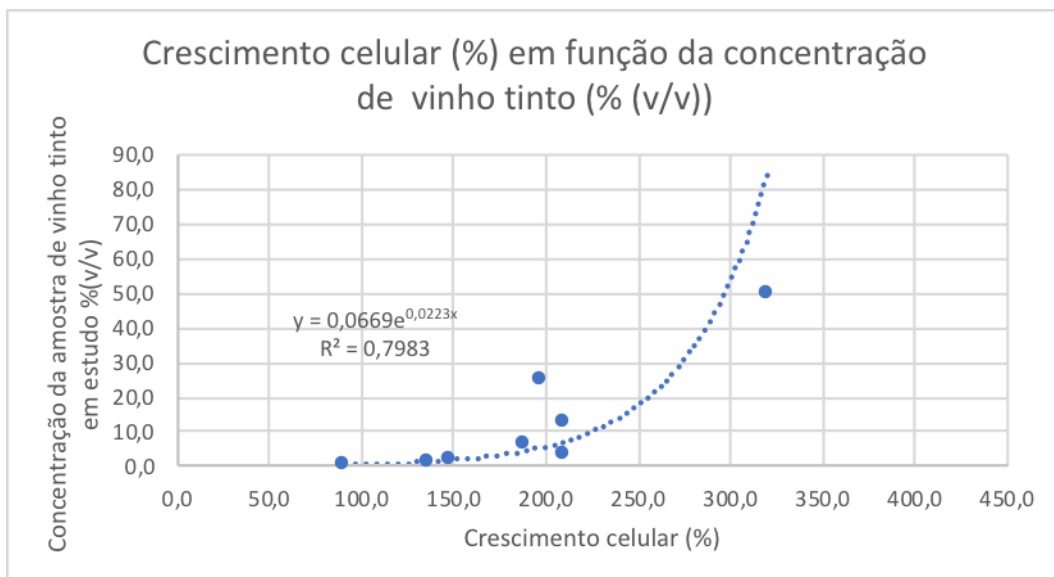


Gráfico 5 - Crescimento celular (%) de *S. aureus* em função da concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) (ensaio 5).

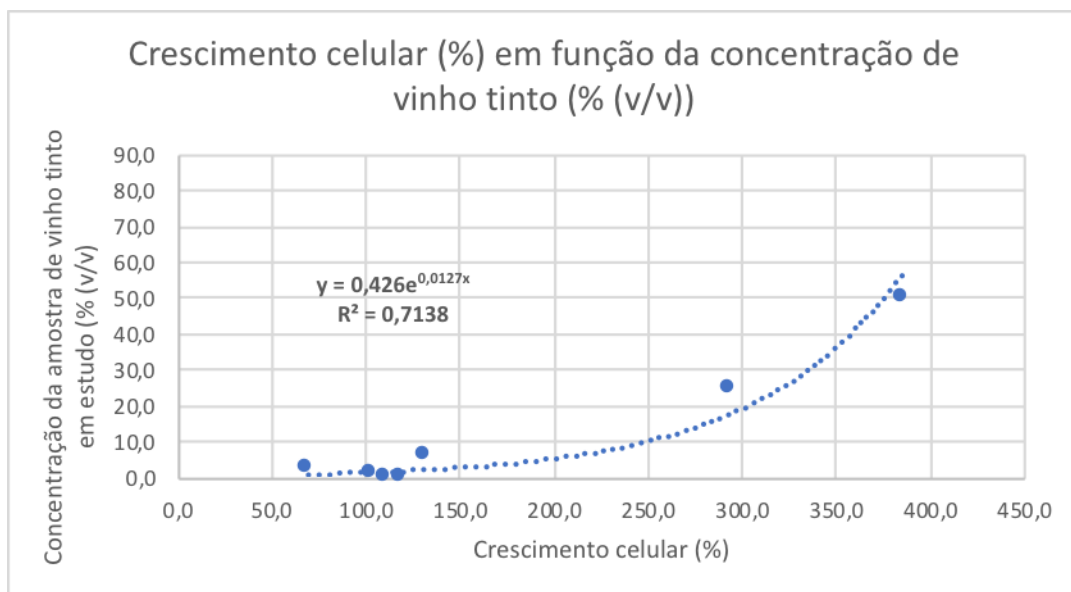


Gráfico 6 - Crescimento celular (%) de *S. aureus* em função da concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) (ensaio 6).

No que à MIC visual diz respeito, tal como anteriormente referido, a sua leitura é realizada através da observação da placa de 96 poços após incubação e ressuspensão da mesma.

Para *C. albicans*, a MIC visual obtida foi na concentração de 0,02% (v/v) da amostra de vinho tinto em estudo, e para *E. coli* e *S. aureus* de 50% (v/v).

Através da reta obtida dos valores da concentração da amostra testada e da absorvância dos poços, foi possível calcular a MIC₅₀, que corresponde à concentração que provoca uma inibição de 50% e conseqüentemente corresponde também a 50% de crescimento celular, cujos valores para *C. albicans* foram de 0,03% (v/v) e 0,02 % (v/v) e para *E. coli* de 9,03% (v/v) e 8,62% (v/v). Para *S. aureus* o vinho tinto parece não ser bacteriostático.

Quanto à MIC₉₀, esta corresponde à concentração que provoca inibição de 90%, correspondendo a 10% de crescimento, tendo-se obtido para *C. albicans* MIC₉₀ na concentração de 0,06% (v/v) e para *E. coli* de 42,98% (v/v) e 42,71 % (v/v).

Tabela 6 - Resumo dos valores de crescimento celular (%) em função da concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) para os três microrganismos em estudo.

		Crescimento celular (%)	Concentração da amostra de vinho tinto em estudo(% (v/v))
<i>C. albicans</i> em função do Vinho Tinto	Ensaio 1	13,066	0,098
		16,754	0,049
		31,823	0,024
		99,368	0,012
	Ensaio 2	30,968	0,049
		47,742	0,024
		66,452	0,012
		114,839	0,006
<i>E. coli</i> em função do Vinho Tinto	Ensaio 3	19,753	50,000
		32,099	12,500
		49,832	6,250
		86,083	3,125
		94,613	1,563
	Ensaio 4	18,856	25,000
		75,669	6,250
		78,345	3,125
		95,620	1,563
		95,377	0,781
<i>S. aureus</i> em função do Vinho Tinto	Ensaio 5	320,817	50,000
		197,860	25,000
		210,895	12,500
		189,105	6,250
		209,533	3,125
		148,444	1,563
		136,187	0,781
		90,856	0,391
	Ensaio 6	384,932	50,000
		292,055	25,000
		130,959	6,250
		68,767	3,125
		102,466	1,563
		118,630	0,781
		109,041	0,391

Tabela 7 - Resumo dos resultados de MIC (% (v/v)) para a amostra de vinho tinto em estudo.

	Amostra de vinho tinto					
	MIC Visual (% (v/v))		MIC50 (% (v/v))		MIC90 (% (v/v))	
<i>C. albicans</i>	0,02	0,02	0,03	0,02	0,06	0,06
<i>E. coli</i>	50	50	9,03	8,62	42,98	42,71
<i>S. aureus</i>	50	50	Não parece ser bacteriostático		Não parece ser bacteriostático	

4.1.2. Amostra de vinho branco

À semelhança do que foi feito para a amostra anterior, os gráficos 7 a 12 representam, por ordem, o comportamento de *C. albicans*, *E. coli* e *S. aureus* na presença da amostra de vinho branco em estudo, existindo dois ensaios para cada um dos microrganismos referidos.

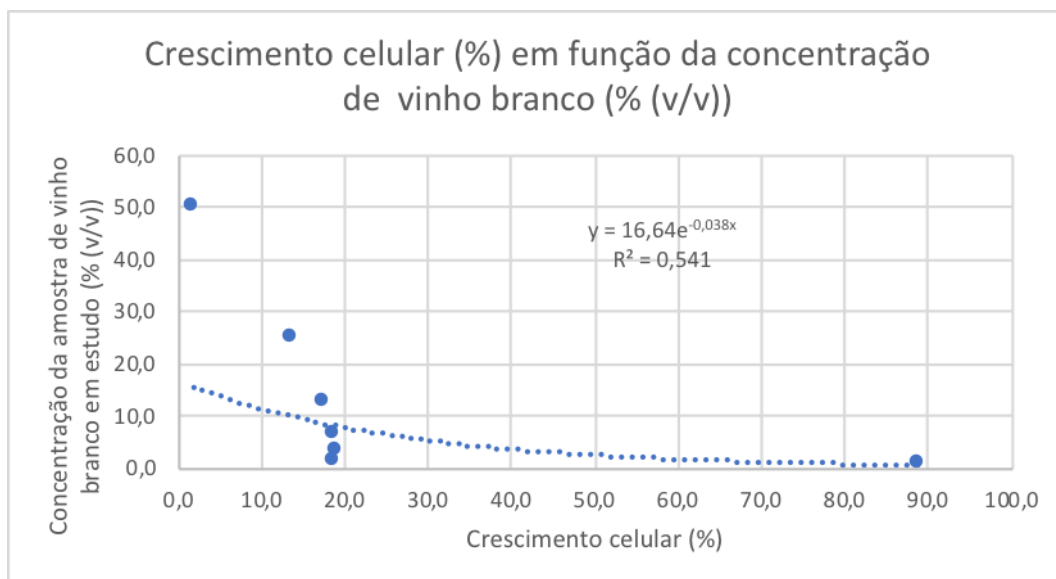


Gráfico 7 - Crescimento celular (%) de *C. albicans* em função da concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) (ensaio 7).

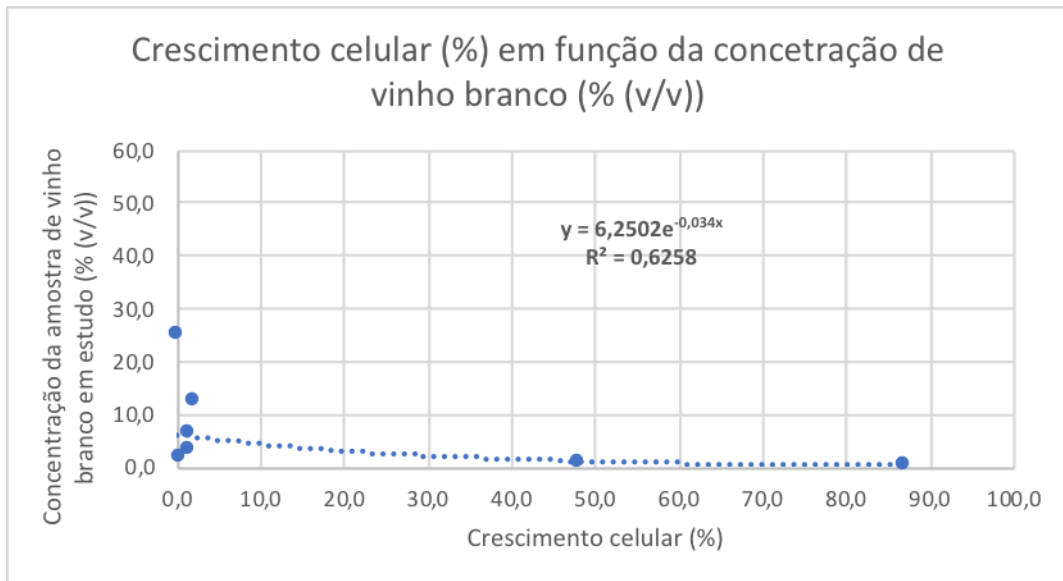


Gráfico 8 - Crescimento celular (%) de *C. albicans* em função da concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) (ensaio 8).

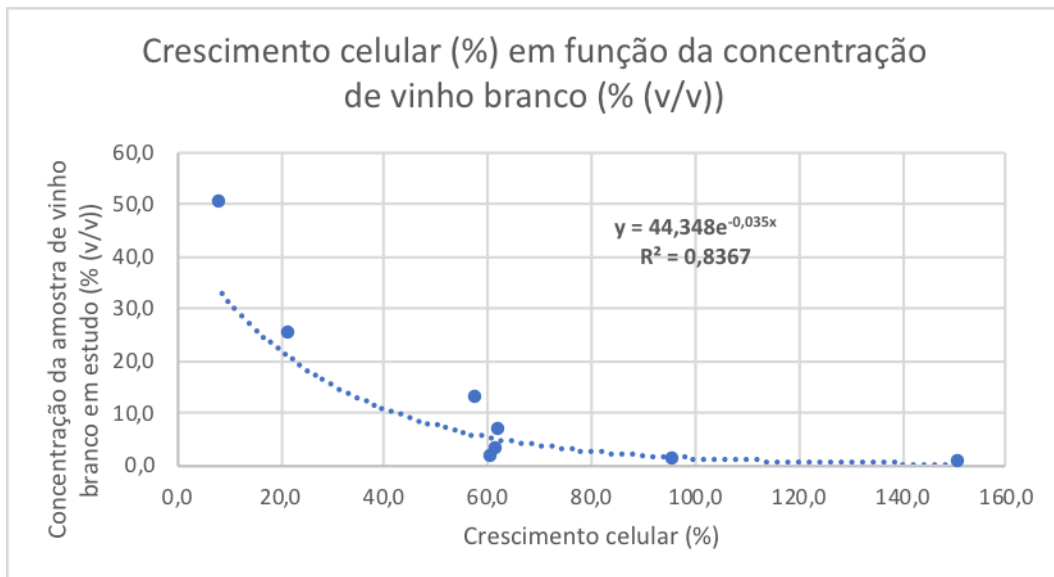


Gráfico 9 - Crescimento celular (%) de *E. coli* em função da concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) (ensaio 9).

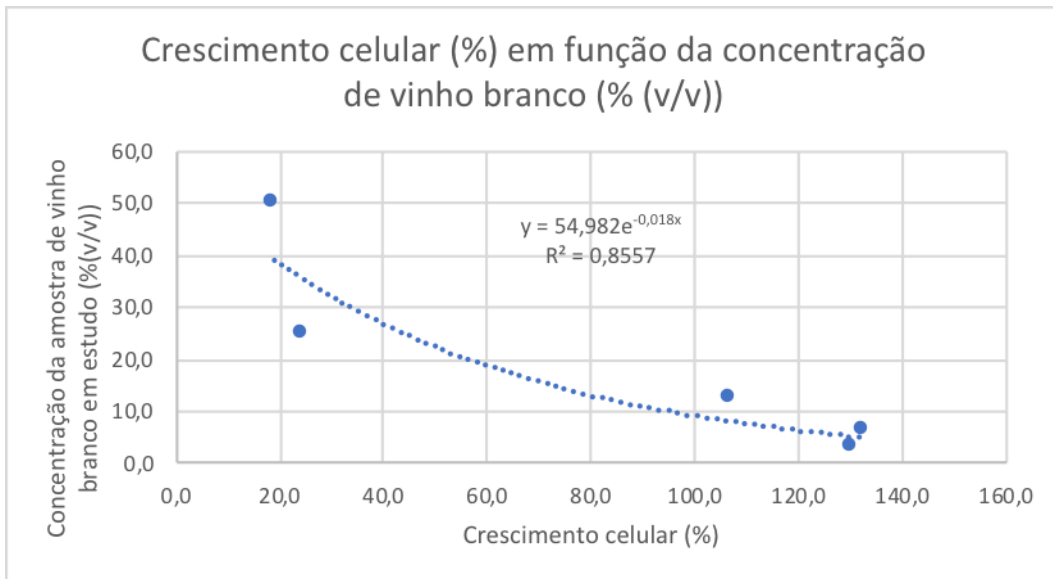


Gráfico 10 - Crescimento celular (%) de *E. coli* em função da concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) (ensaio 10).

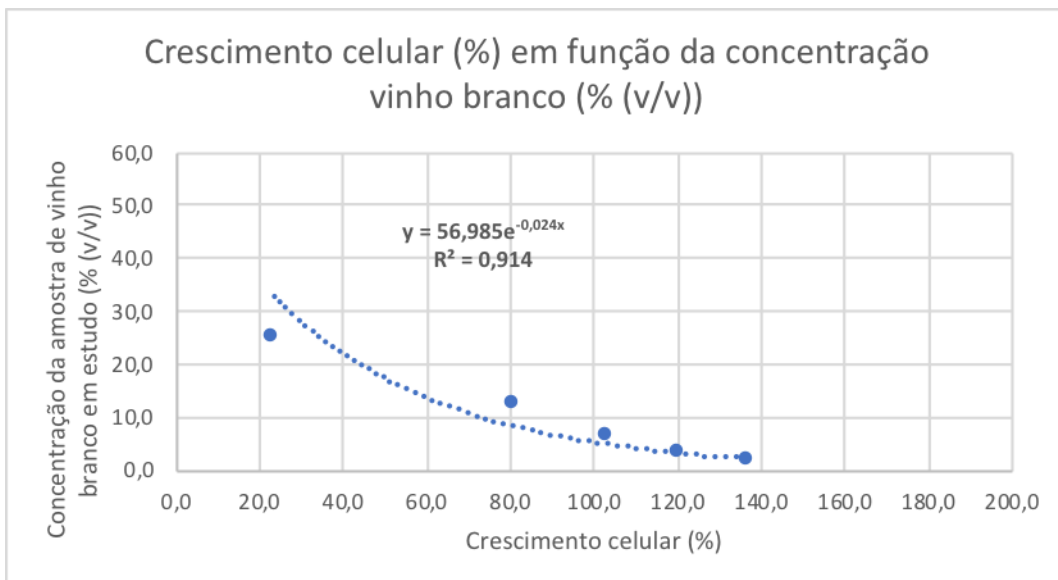


Gráfico 11 - Crescimento celular (%) de *S. aureus* em função da concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) (ensaio 11).

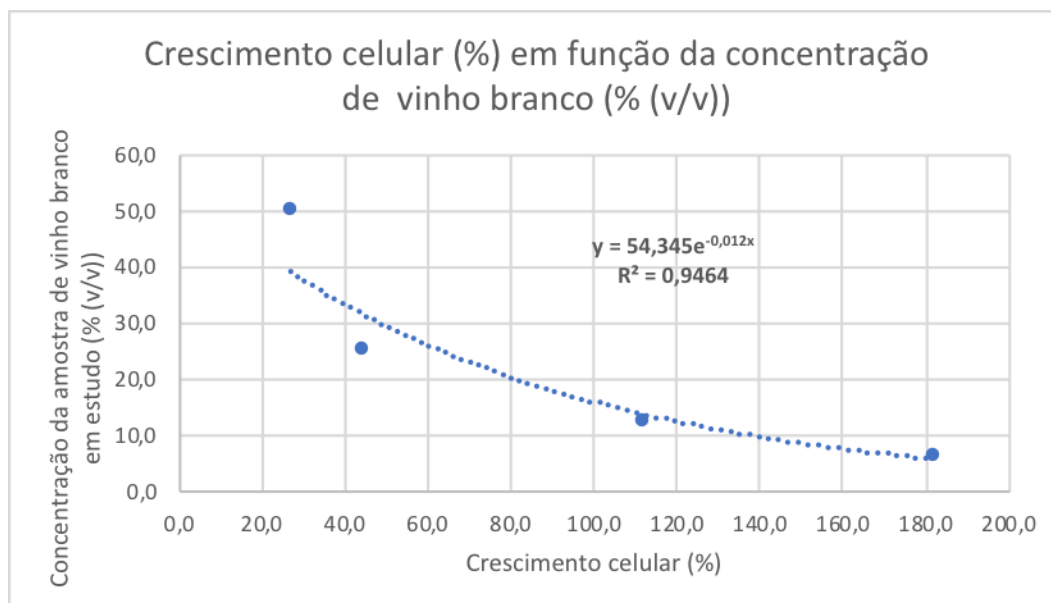


Gráfico 12 - Crescimento celular (%) de *S. aureus* em função da concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) (ensaio 12).

Para a amostra de vinho branco em estudo, a MIC visual obtida para *C. albicans* foi na concentração de 1,56 % (v/v), para *E. coli* e *S. aureus* de 25 % (v/v).

No que concerne a MIC 50, os valores para *C. albicans* foram de 2,49% (v/v) e 1,14 % (v/v), para *E. coli* de 7,71% (v/v) e 22,35 % (v/v), e para *S. aureus* de 17,16% (v/v) e 29,83 % (v/v).

Por fim, quanto à MIC90, para *C. albicans* a MIC90 encontra-se concentração de 11,37% (v/v) e 4,45 % (v/v), para *E. coli* de 31,25% (v/v) e 45,93 % (v/v), e para *S. aureus* de 44,83% (v/v) e 48,20 % (v/v).

Tabela 8 - Resumo dos valores de crescimento celular (%) em função da concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) para os três microrganismos em estudo.

		Crescimento celular (%)	Concentração da amostra de vinho branco em estudo(% (v/v))
<i>C. albicans</i> em função do Vinho Branco	Ensaio 7	1,764	50,000
		13,668	25,000
		17,549	12,500
		18,607	6,250
		18,959	3,125
		18,783	1,563
		88,889	0,781
	Ensaio 8	0,085	25,000
		2,041	12,500
		1,446	6,250
		1,446	3,125
		0,510	1,563

		48,044	0,781
		87,075	0,391
<i>E. coli</i> em função do Vinho Branco	Ensaio 9	8,605	50,000
		21,843	25,000
		57,892	12,500
		62,627	6,250
		61,762	3,125
		61,049	1,563
		96,029	0,781
		150,764	0,391
	Ensaio 10	18,879	50,000
		24,484	25,000
		106,637	12,500
		132,448	6,250
		130,088	3,125
<i>S. aureus</i> em função do Vinho Branco	Ensaio 11	23,445	25,000
		80,702	12,500
		103,190	6,250
		120,574	3,125
		136,683	1,563
	Ensaio 12	26,916	50,000
		44,401	25,000
		112,377	12,500
		182,515	6,250

Tabela 9 - Resumo dos resultados de MIC (% (v/v)) para a amostra de vinho branco em estudo.

	Amostra de vinho branco					
	MIC Visual (% (v/v))		MIC ₅₀ (% (v/v))		MIC ₉₀ (% (v/v))	
<i>C. albicans</i>	1,56	1,56	2,49	1,14	11,37	4,45
<i>E. coli</i>	25	25	7,71	22,35	31,25	45,93
<i>S. aureus</i>	25	25	17,16	29,83	44,83	48,20

4.1.3. Etanol

Com o intuito de verificar qual a interferência da percentagem de etanol presente nos vinhos em estudo, foram realizados ensaios com etanol a 15%, uma vez que é o valor aproximado de etanol presente no vinho com maior percentagem de etanol (Quinta dos Currais, 2015 – 14,5%).

Os gráficos 13 a 18 representam, por ordem, o comportamento de *C. albicans*, *E. coli* e *S. aureus* na presença de etanol, existindo dois ensaios para cada um dos microrganismos em estudo.

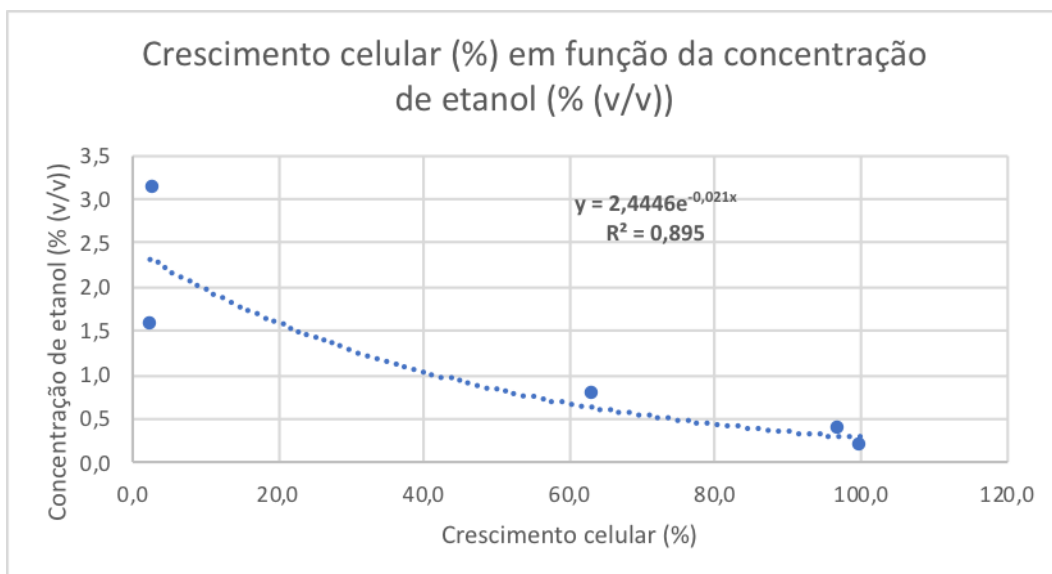


Gráfico 13 - Crescimento celular (%) de *C. albicans* em função da concentração de etanol (% (v/v)) (ensaio 13).

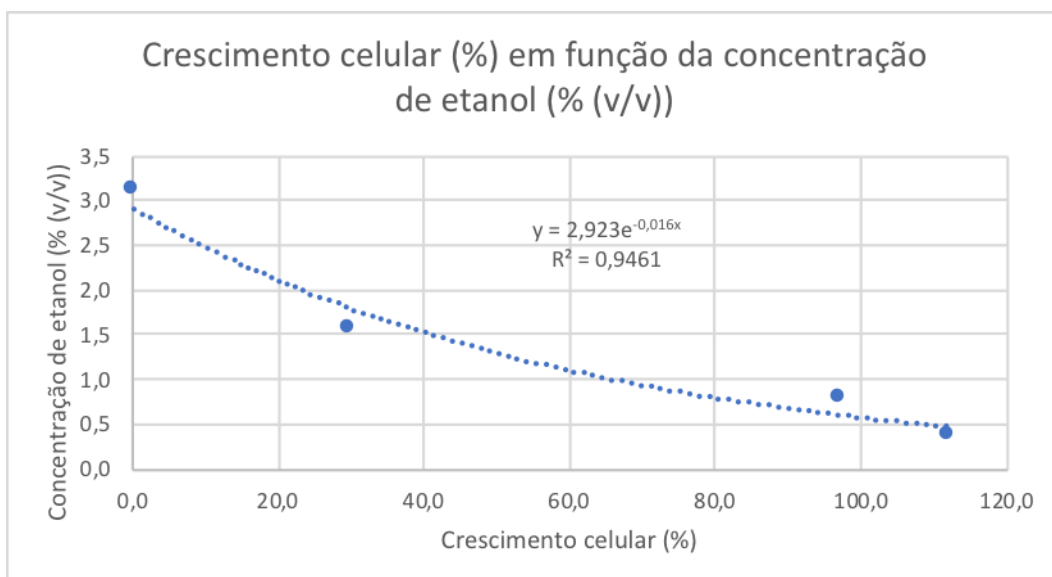


Gráfico 14 - Crescimento celular (%) de *C. albicans* em função da concentração de etanol (% (v/v)) (ensaio 14).

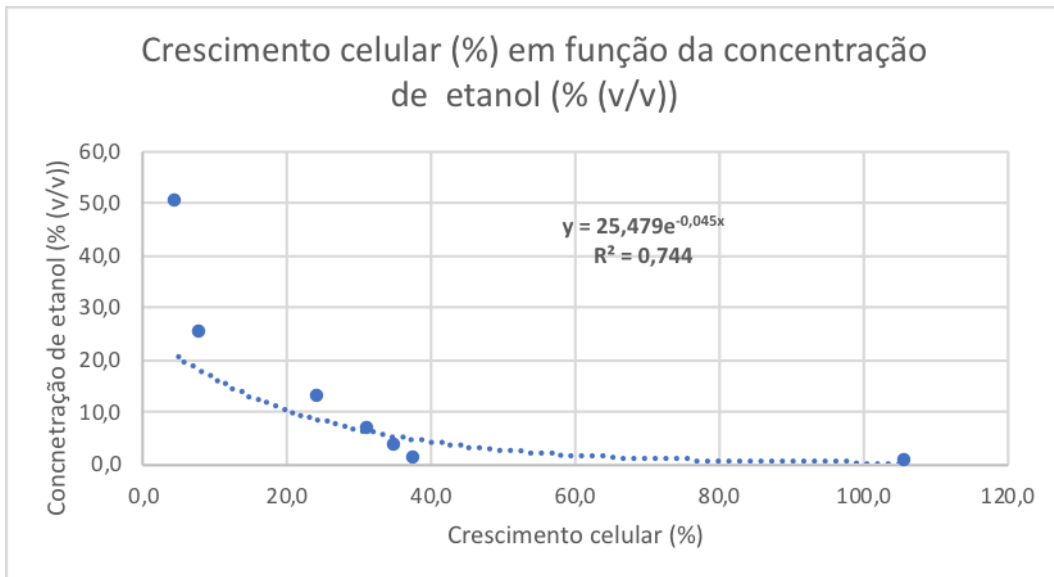


Gráfico 15 - Crescimento celular (%) de *E. coli* em função da concentração de etanol (% (v/v)) (ensaio 15).

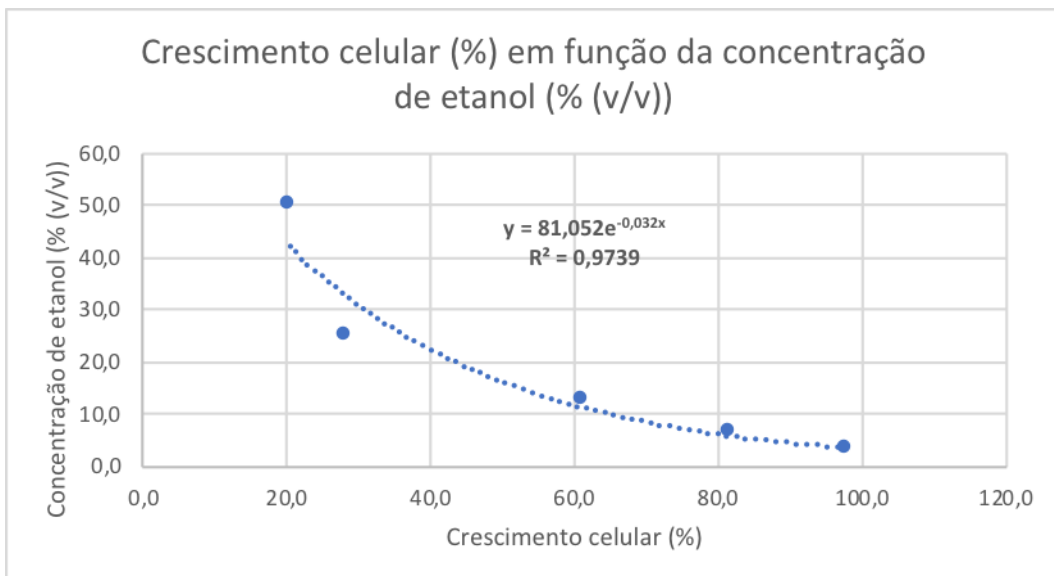


Gráfico 16 - Crescimento celular (%) de *E. coli* em função da concentração de etanol (% (v/v)) (ensaio 16).

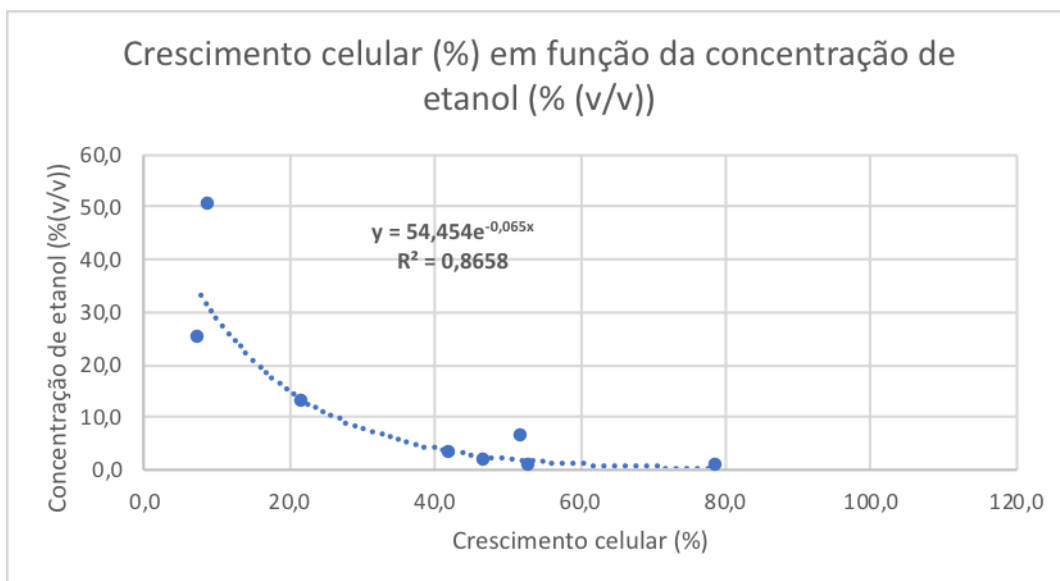


Gráfico 17 - Crescimento celular (%) de *S. aureus* em função da concentração de etanol (% (v/v)) (ensaio 17).

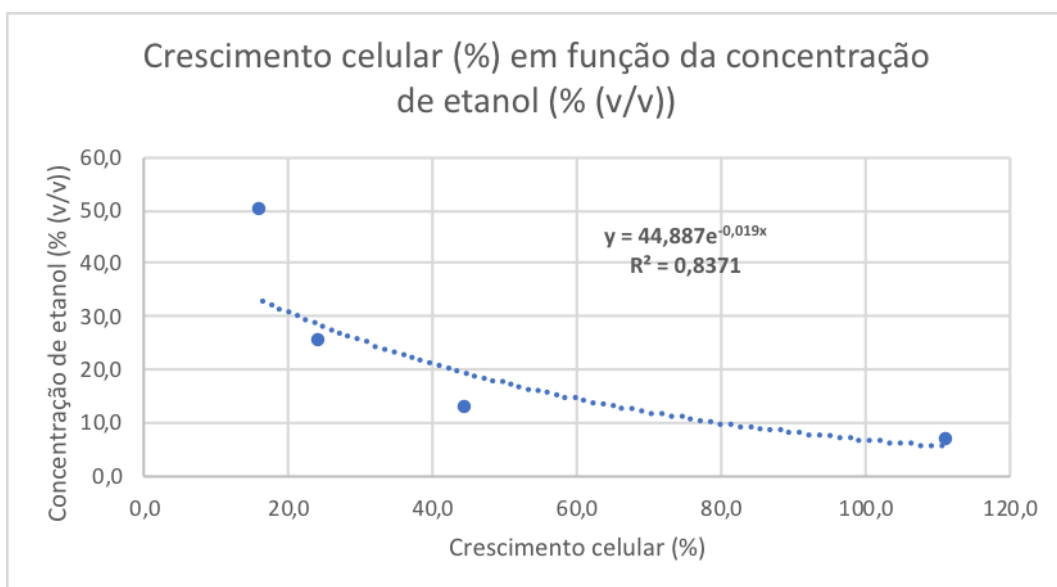


Gráfico 18 - Crescimento celular (%) de *S. aureus* em função da concentração de etanol (% (v/v)) (ensaio 18).

No que concerne o ensaio feito com etanol, a MIC visual obtida para *C. albicans* foi na concentração de 1,56 % (v/v), para *E. coli* de 25% (v/v) e para *S. aureus* de 12,5 % (v/v).

No que concerne a MIC 50, os valores para *C. albicans* foram de 0,86% (v/v) e 1,31 % (v/v), para *E. coli* de 2,68% (v/v) e 16,36 % (v/v), e para *S. aureus* de 2,11% (v/v) e 17,36 % (v/v).

Por fim, quando à MIC90, para *C. albicans* a MIC90 encontra-se concentração de 1,98% (v/v) e 2,49 % (v/v), para *E. coli* de 16,25% (v/v) e 58,86 % (v/v), e para *S. aureus* de 28,43% (v/v) e 37,12 % (v/v).

Tabela 10 - Resumo dos valores de crescimento celular (%) em função da concentração de etanol (% (v/v)) para os três microrganismos em estudo.

		Crescimento celular (%)	Concentração de etanol (% (v/v))		
<i>C. albicans</i> em função da Etanol	Ensaio 13	2,780	3,125		
		2,493	1,563		
		63,375	0,781		
		97,124	0,391		
		100,000	0,195		
	Ensaio 14	0,101	3,125		
		29,849	1,563		
		97,186	0,781		
		111,960	0,391		
<i>E. coli</i> em função da Etanol	Ensaio 15	4,783	50,000		
		7,942	25,000		
		24,133	12,500		
		31,198	6,250		
		35,147	3,125		
		37,736	0,781		
		105,968	0,391		
	Ensaio 16	20,286	50,000		
		28,162	25,000		
		61,098	12,500		
		81,623	6,250		
		97,971	3,125		
<i>S. aureus</i> em função da Etanol	Ensaio 17	9,023	50,000		
		7,716	25,000		
		21,842	12,500		
		51,898	6,250		
		41,942	3,125		
		47,044	1,563		
		53,143	0,781		
		78,843	0,391		
	Ensaio 18	16,164	50,000		
		24,384	25,000		
		44,795	12,500		
				111,507	6,250

Tabela 11 - Resumo dos resultados de MIC nos ensaios com etanol.

	Etanol					
	MIC Visual		MIC ₅₀		MIC ₉₀	
<i>C. albicans</i>	1,56	1,56	0,86	1,31	1,98	2,49
<i>E. coli</i>	25	25	2,68	16,36	16,25	58,86
<i>S. aureus</i>	12,5	12,5	2,11	17,36	28,43	37,12

No que diz respeito à amostra de vinho tinto, é possível observar que, em comparação com as bactérias em estudo, para *C. albicans* é necessária uma concentração mais baixa para reduzir o seu crescimento, demonstrando desta forma maior capacidade inibitória da amostra de vinho tinto para a levedura, resultado que não vai ao encontro do que foi descrito por Papadopoulou et al que relataram que *C. albicans* apresentou maior resistência aos extratos de vinho testados do que *S. aureus* e *E. coli*. (11)

No caso de *S. aureus*, e em contraste com os resultados apresentados para *E. coli*, este não parece ser inibido pela amostra de vinho tinto, existindo até crescimento superior a 100%, o que pode sugerir que o vinho tinto nesta concentração poderá ser um substrato para esta bactéria, uma vez que o crescimento tem relação proporcional com a diminuição da concentração da amostra em estudo. Esta diferença de sensibilidade encontra-se de acordo com o descrito por Waite et al. que descreveram que *S. aureus* demonstrou ser significativamente mais resistente ao vinho do que *E. coli*. O mesmo estudo referiu ainda que, após a análise de vários parâmetros do vinho, os mais impactantes na inibição de *S. aureus* foram, por ordem: pH, dióxido sulfúrico molecular, acidez e concentração de etanol; e para *E. coli*: pH e concentração de etanol. No que à concentração de etanol concerne, é ainda referido que no caso de *S. aureus* concentrações superiores de etanol (14,66%) demonstraram significativamente maior eficácia do que ensaios com concentração de etanol igual a 12,08% e 13,28%, fator que corrobora os resultados obtidos na presente dissertação uma vez que, a concentração mais elevada testada foi de 50% (v/v) de um vinho tinto cuja concentração de etanol é de 14,5% (v/v). (73)

À semelhança do que foi verificado para a amostra anterior, no caso da amostra de vinho branco, é possível observar que a capacidade de inibição do crescimento foi novamente superior para a levedura *C. albicans*. No geral, as concentrações necessárias para inibir o crescimento são superiores às observadas no vinho tinto, o que revela

capacidade antimicrobiana inferior, tal como esperado e previamente mencionado, exceto no caso da MIC visual para as bactérias que se apresentou inferior em comparação com a amostra de vinho tinto.

No que concerne a amostra de vinho branco, *E. coli* demonstrou maior sensibilidade em relação a *S. aureus*, corroborando a hipótese que bactérias *Gram* negativo (como *E. coli*) apresentam maior sensibilidade a meios com maior conteúdo de ácidos orgânicos e menor pH (como a amostra de vinho branco). A amostra de vinho branco apresenta pH inferior ao do vinho tinto e, como apresentado na tabela 1, maior percentagem de ácidos orgânicos, podendo esta diferença estar na origem dos resultados obtidos. Ricke et al explicam ainda que o mecanismo antimicrobiano provável da redução do pH se prende com o aumento de ácido na forma dissociada, que penetra membranas lipídicas com maior facilidade, conduzindo a uma alteração do pH citoplasmático e consequente gasto de energia para repor o pH neutro necessário à sobrevivência das bactérias. (12,16,27,30,31,73,74)

No que aos ensaios com etanol diz respeito, a MIC visual foi semelhante à observada no vinho branco para os três microrganismos. Este resultado sugere novamente que a percentagem de etanol não é o componente principal no efeito antimicrobiano do vinho branco, visto que este tem menor percentagem de etanol. Neste sentido, e com base no que foi anteriormente mencionado na revisão bibliográfica, o efeito antimicrobiano parece ser acentuado por baixo pH e presença de outros ácidos orgânicos. (12,16,27,30,31,73,74)

Foi ainda possível verificar que as concentrações necessárias para reduzir o crescimento de *C. albicans* foram superiores quando o etanol foi usado isoladamente, o que reforça a hipótese que existem outros componentes presentes no vinho que contribuem para esta inibição. Tal é ainda enfatizado com o facto de no vinho tinto, os valores necessários para inibir o crescimento serem os mais baixos, visto que é o vinho com maior percentagem de álcool etílico. (8–10)

Em suma, e de acordo com os resultados em epigrafe, é possível verificar que, em comparação com *E. coli* e *S. aureus*, para *C. albicans*, em todos os ensaios foram necessárias concentrações inferiores das amostras em estudo para que houvesse inibição do seu crescimento.

De um modo geral, e assim como relatado por Santoro et al, ambas as amostras de vinho em estudo mostraram capacidade inibitória dos microrganismos em estudo, não existindo no entanto uma relação direta entre o conteúdo fenólico e a capacidade antimicrobiana. (75)

4.2. Concentração mínima letal para bactérias aeróbias e leveduras

Tal como referido anteriormente no ponto 3, o valor da concentração mínima letal corresponde ao valor da primeira diluição à qual, na respetiva placa de *Petri*, não se obtém crescimento depois de incubar a placa de *Petri* a 37°C durante 24 horas.

Os valores de concentração mínima letal (% (v/v)) apresentados encontram-se sumarizados na tabela 12, e o registo fotográfico das respetivas placas encontra-se em anexo, disposto por amostra e microrganismo em estudo.

Tabela 12 - Tabela resumo dos valores de concentração mínima letal (% (v/v)) para bactérias aeróbias e leveduras.

	Vinho tinto		Vinho branco		Etanol	
<i>C. albicans</i>	1*	1,5625	1,5625	1,5625	3,125	6,25
<i>E. coli</i>	50	50	50	50	Não parece ser bactericida	
<i>S. aureus</i>	Não parece ser bactericida	50	25	50	Não parece ser bactericida	

*Não foi realizado ensaio de concentração mínima letal na placa correspondente ao ensaio nº1 de *C. albicans* para a amostra de vinho tinto.

Os resultados supra apresentados permitem verificar que a concentração mínima fungicida para *C. albicans* é inferior para as amostras de vinho tinto e vinho branco em comparação com os ensaios de etanol.

No caso de *E. coli* os resultados para as amostras de vinho tinto e vinho branco foram idênticos entre si, mas significativamente diferentes do que foi possível ver para *C. albicans* ($p=0,0001$), visto que as concentrações bactericidas necessárias são superiores. *S. aureus* apresentou, à semelhança de *E. coli*, valores significativamente superiores (0,0034) em comparação com *C. albicans* em todas as amostras em estudo.

Para as bactérias, é possível observar que o etanol isolado nas concentrações utilizadas não é bactericida para nenhum dos microrganismos estudados, e que para *C. albicans* são necessárias concentrações superiores do que para os vinhos estudados.

A análise da significância estatística foi feita pela aplicação do teste *t* student, com o software Prism 9®, sendo que os valores utilizados para comparação entre microrganismos foram as médias dos ensaios realizados para cada um.

Tabela 13 - Tabela resumo da análise estatística realizada para a Concentração Mínima Letal (% (v/v)) dos microrganismos em estudo.

Ensaio	Valor de p	Observação
<i>C. albicans</i> em função da <i>E. coli</i>	0,0001	Significativamente diferente
<i>C. albicans</i> em função da <i>S. aureus</i>	0,0034	
<i>E. coli</i> em função da <i>S. aureus</i>	0,4226	Não significativamente diferente

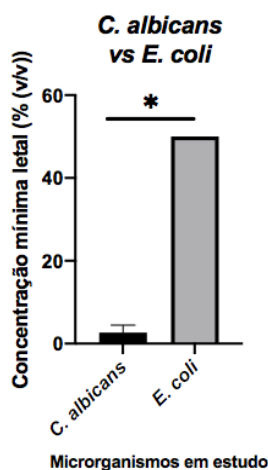


Gráfico 19 - Análise t student dos valores da Concentração Mínima Letal (% (v/v)) para *C. albicans* e *E. coli*.

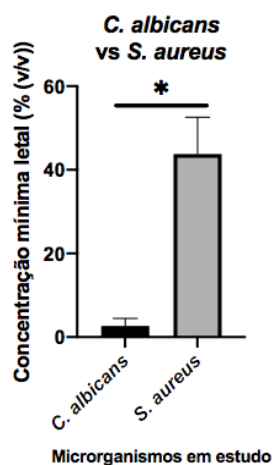


Gráfico 20 - Análise t student dos valores da Concentração Mínima Letal (% (v/v)) para *C. albicans* e *S. aureus*.

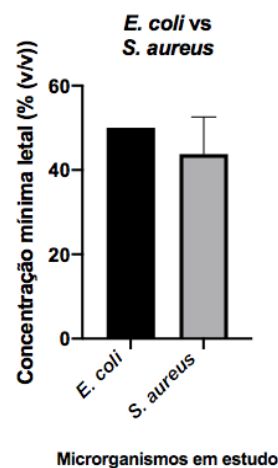


Gráfico 21 - Análise t student dos valores da Concentração Mínima Letal (% (v/v)) para *E. coli* e *S. aureus*.

4.3. Capacidade antioxidante

Por forma a determinar a capacidade antioxidante das amostras de vinho em estudo, após a incubação das placas, foi realizada a leitura das absorvâncias de cada poço num leitor de microplacas a 517 nm.

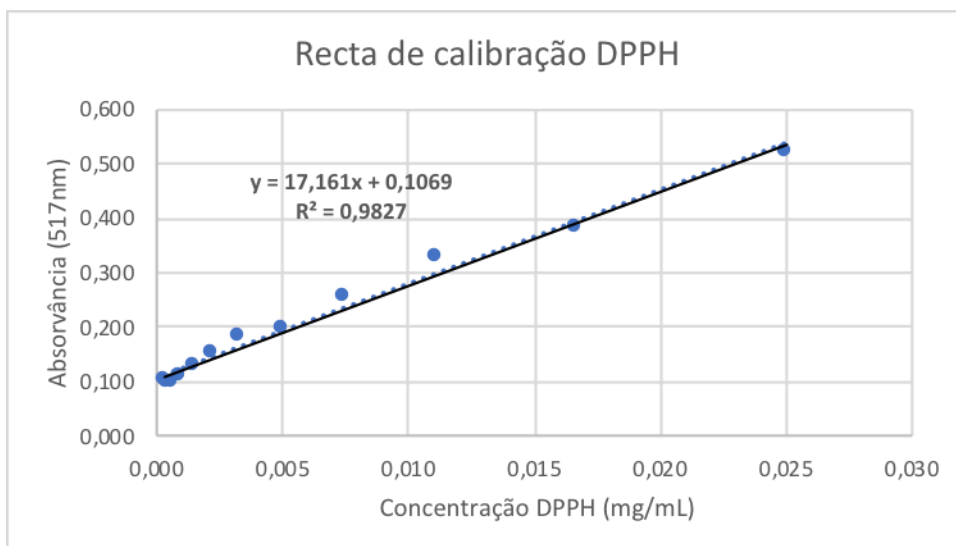


Gráfico 22 - Retra de calibraçaõ do DPPH

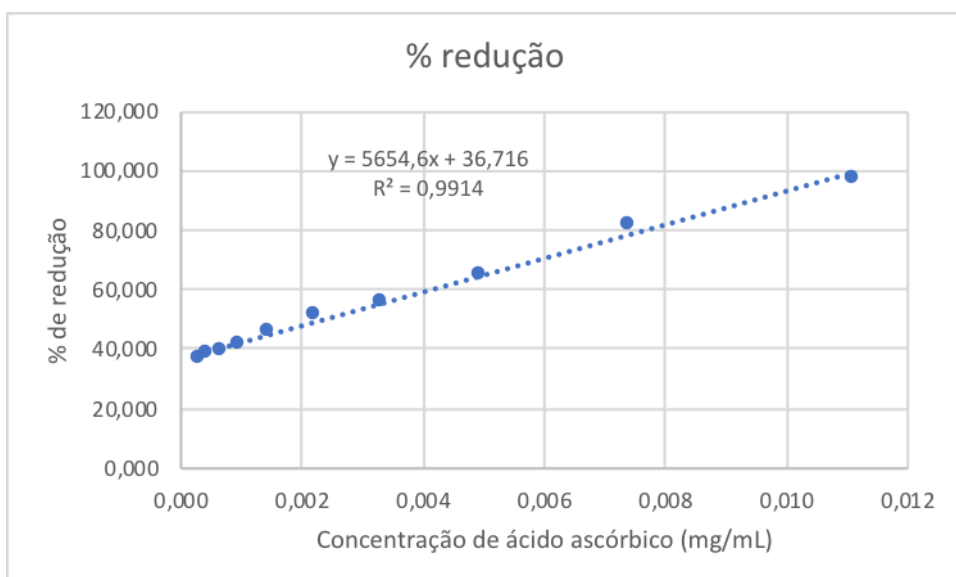


Gráfico 23 - Retra de validaçaõ da capacidade antioxidante do ácido ascórbico.

Tabela 14 - Resultados obtidos dos ensaios de quantificaçaõ da capacidade antioxidante das amostras em estudo pelo método do DPPH.

	EC ₅₀ (mL/mL)	AAI	Observaçaõ
Vinho tinto	0,17	0,15	Capacidade antioxidante fraca
	0,10	0,24	
Vinho branco	0,01	2,52	Capacidade antioxidante muito forte
	0,01	2,18	

O índice de capacidade antioxidante das amostras em estudo, quando comparado com o do ácido ascórbico (AAI=10,64), demonstrou poder antioxidante inferior, sendo que o vinho tinto em estudo apresentou capacidade antioxidante fraca e o vinho branco capacidade antioxidante muito forte. Este resultado não corrobora a

informação previamente descrita e encontrada na literatura, na qual, geralmente, o vinho tinto é frequentemente considerado o vinho mais antioxidante. (16,17,26,27,76–78)

No entanto, existem autores que correlacionam as técnicas enológicas de produção de vinhos como pontos essenciais para sua caracterização, podendo este aspeto estar relacionado com os resultados obtidos para estes vinhos específicos. (79–82)

4.4. Quantidade de fenóis totais

Para a determinação da quantidade de fenóis existente em cada uma das amostras em estudo foram realizados dois ensaios, nos quais através de padrões com concentração de fenóis pré-conhecida e após a leituras dos respetivos valores de absorvância a 760nm foi possível construir uma curva de calibração para cada ensaio (gráfico 24 e 25). Através das equações de cada curva foi possível calcular o valor de miligramas de equivalentes de ácido gálico por mL de amostra.

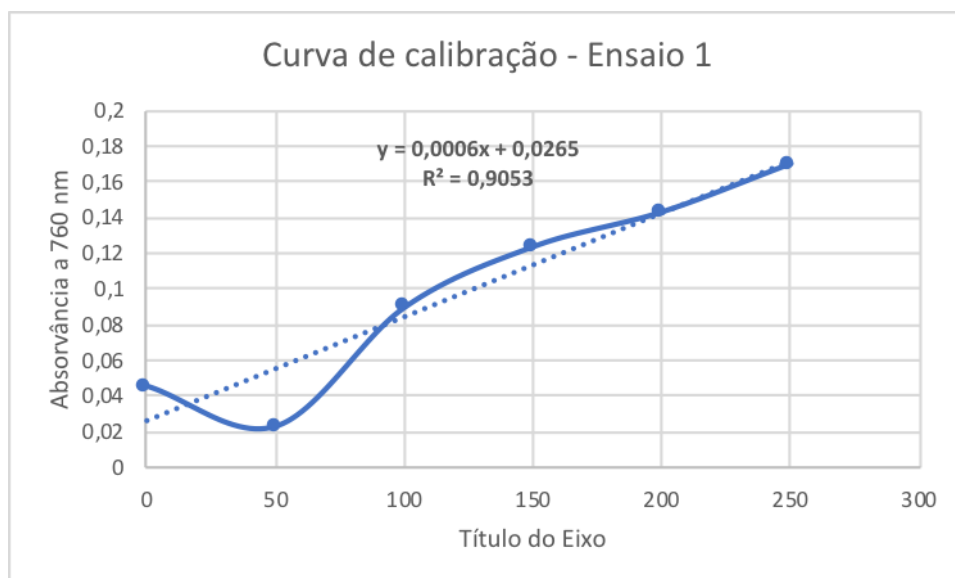


Gráfico 24 - Curva de calibração do ensaio 1 da quantificação de fenóis.

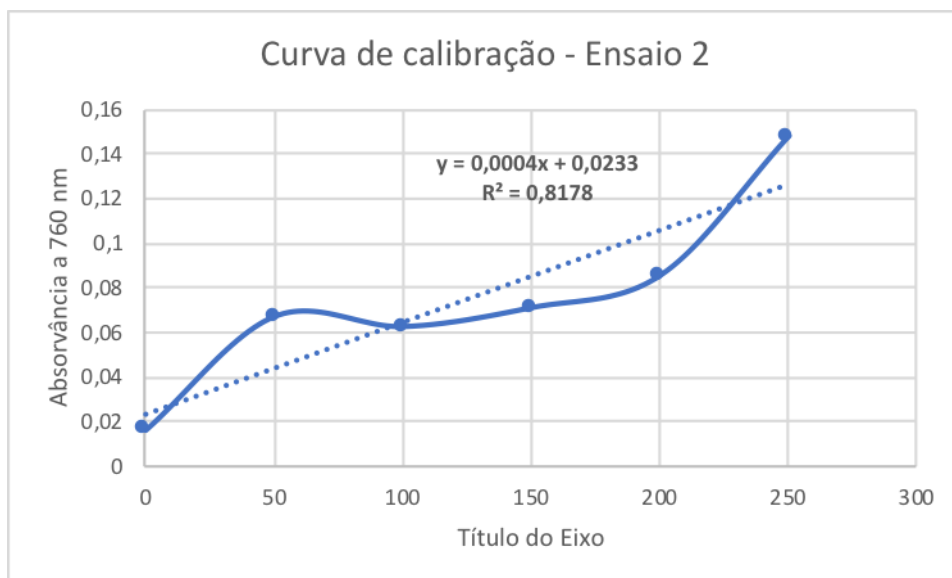


Gráfico 25 - Curva de calibração do ensaio 2 da quantificação de fenóis.

Tabela 15 - Resumo dos resultados da quantificação de fenóis nas amostras em estudo (ensaio 1 e 2).

	Amostra de vinho tinto (mg de equivalentes de ácido gálico por mL de amostra)	Amostra de vinho branco (mg de equivalentes de ácido gálico por mL de amostra)
Ensaio 1	0,0273	0,0265
Ensaio 2	0,0238	0,0233
Média	0,0256	0,0249

Na tabela 15 encontram-se os resultados obtidos após a realização e análise do ensaio da quantificação de fenóis totais presentes nas amostras em estudo. É possível verificar que nos ensaios realizados a quantidade de fenóis é semelhante entre as amostras, estando desta forma em concordância com os resultados obtidos no ensaio de DPPH na medida em que, ao contrário do esperado, o vinho tinto não apresenta uma diferença significativa ($P=0,8097$). Em comparação com os valores médios encontrados no vinho, os valores de fenóis são muito inferiores, visto que o valor médio de fenóis geralmente se encontra entre os 0,305 e os 3,210 mg de ácido gálico por mL. (8,75)

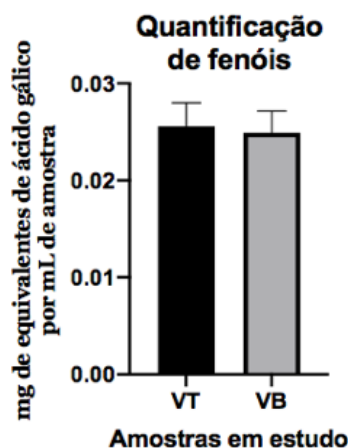


Gráfico 26 - Análise t student dos valores obtidos na quantificação de fenóis.

5. Conclusões

A crescente procura por produtos naturais que se verificou nos últimos anos, aliada à também crescente resistência aos antimicrobianos conduziu a novas investigações e pesquisas por novas formas de combater este problema de saúde pública.

O presente estudo visou averiguar se dois vinhos portugueses específicos eram capazes de reduzir o número de microrganismos presentes em cultura pura. Com este fim, foi utilizada como metodologia principal a determinação da concentração mínima inibitória de cada vinho pelo método da microdiluição em placa. Após esta determinação, foram ainda realizados ensaios para determinação da concentração mínima letal, e ensaios de quantificação de fenóis e determinação da capacidade antioxidante das amostras de vinho em estudo.

Com este trabalho foi possível confirmar que o vinho tem capacidade de inibição do crescimento dos microrganismos em estudo – *C. albicans*, *E. coli* e *S. aureus* – assim como foi possível verificar que etanol isolado à mesma concentração do vinho tem capacidade inibitória inferior, indicando que existem outras características e componentes presentes no vinho capazes de inibir o crescimento dos microrganismos, tais como o seu pH baixo e quantidade de ácidos orgânicos.

De uma forma geral, verificou-se que a levedura *C. albicans* é mais suscetível ao vinho tinto em relação ao vinho branco, e em comparação com as bactérias em estudo.

No que às bactérias concerne, *S. aureus* apresenta maior resistência em relação a *E. coli* para as duas amostras em estudo, sendo que no caso do vinho tinto não parece ser inibido.

No que ao estudo das amostras diz respeito, a quantificação de fenóis não demonstrou uma diferença de fenóis que justifique a capacidade antimicrobiana,

sugerindo que este componente não é isoladamente responsável pela inibição do crescimento bacteriano.

Quanto à capacidade antioxidante, os resultados obtidos sugerem que esta é superior na amostra de vinho branco em relação à amostra de vinho tinto, o que corrobora com os resultados da quantificação de fenóis supracitados, que também não demonstraram superioridade significativa na quantidade de fenóis da amostra de vinho tinto, contudo não está de acordo com a literatura. Este aspecto poderá estar relacionado com as técnicas usadas na produção dos vinhos, que diferem não só entre tipos de vinhos, como também entre produtores e região da produção.

A realização deste trabalho deixa em aberto algumas linhas de investigação que poderão ser seguidas de forma a confirmar os resultados obtidos e a dar continuidade ao estudo aqui apresentado, sendo as questões “que outros componentes do vinho participam na inibição do crescimento antimicrobiano?”, “será o pH do vinho realmente um fator importante?”, “existindo 5 categorias de vinho segundo a classificação com base na vinificação, qual será o mais indicado para aplicação clínica?” e “que formulações poderão ser feitas para aproveitar esta capacidade do vinho?” pertinentes nesta temática.

Capítulo 2 – Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A Farmácia Comunitária (FC) destaca-se dos demais espaços de saúde dada a sua acessibilidade à população, assumindo-se deste modo como uma das principais portas de entrada no sistema de saúde e uma das primeiras linhas na promoção do bem-estar da comunidade. (83)

Neste sentido, e visando a prestação de cuidados com elevado padrão de qualidade, um dos principais propósitos da FC centra-se na cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos associados ao seu uso através de uma elevada diferenciação técnico-científica dos profissionais de saúde por eles responsáveis – os farmacêuticos. (83)

Perante a realidade supra mencionada, saliento ainda a necessidade de manter um equilíbrio entre os objetivos comerciais e o compromisso social para com a comunidade onde a farmácia se insere, papel que compete também aos farmacêuticos, que devem aliar ferramentas de gestão à sua componente científica.

O estágio de base ao presente relatório, teve como propósito a consolidação e desenvolvimento de todos os conceitos teóricos e práticos adquiridos ao longo dos 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Universidade da Beira Interior, bem como contemplar e assimilar o normal funcionamento de uma farmácia comunitária. O período abrangido pelo estágio foi de 3 de fevereiro até 7 de agosto de 2020, tendo sofrido uma interrupção de 14 de março até 10 de maio de 2020, devido à pandemia de COVID-19.

2. Caracterização e organização da farmácia

2.1. Farmácias sociais – contextualização

A instalação de farmácias sociais encontrava-se prevista na primeira parte do n.º 4 da Base II da Lei n.º 2125, de 20 de março de 1965, e artigo 44.º do Decreto-Lei n.º 48547, de 27 de agosto de 1968. (84,85)

De acordo com as disposições legais referidas, tais farmácias destinavam-se, em cumprimento dos respetivos fins estatutários, à prestação de serviços privativos aos associados das Misericórdias e outras instituições de assistência e previdência social que delas fossem proprietárias. Isto é, que estas farmácias, de natureza exclusivamente

privativa, se distinguiam e não se confundiam com as farmácias de oficina abertas ao público em geral e previstas na segunda parte do referido n.º 4 da Base II, também elas tituladas pelas mesmas entidades.

No entanto, a legislação mencionada foi revogada pelo atual regime jurídico das farmácias de oficina, regulado pelo Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, que, de forma expressa e inequívoca, deixou de contemplar a possibilidade de instalação de novas farmácias sociais. (86)

2.2. Localização geográfica e caracterização da Farmácia Social Mutualista Covilhanense

A componente de FC do presente estágio foi realizada na Farmácia Social Mutualista Covilhanense (FSMC), localizada na Rua Capitão João de Almeida na cidade da Covilhã.

Esta farmácia social foi inaugurada em 2013 e encontra-se integrada nas instalações da Associação de Socorros Mútuos Mutualista Covilhanense (ASMMC), onde também se concentra um Centro de Dia, uma Estrutura Residencial para idosos e um moderno Centro Clínico.

Em termos de oferta ao nível de medicamentos e produtos de saúde, a farmácia assemelha-se a uma farmácia convencional, contudo apenas podem ser cedidos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) aos membros associados.

Desde 1 de setembro de 2016 que a FSMC funciona também como Local de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (LVMNSRM), estando desde então aberta também à população em geral (não associados) para a venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e produtos de saúde. No entanto, apenas os associados usufruem do desconto fixo de 10% oferecido pela farmácia em todos os produtos.

O período de funcionamento da farmácia é de segunda a sexta das 9h às 19h e sábado das 9h às 17h, pelo que a mesma se encontra encerrada aos domingos e feriados. No entanto, no dia 1 de Julho, após devida autorização do INFARMED, o horário de sábado passou a ser das 9h às 13h.

2.3. Espaço físico

2.3.1. Espaço exterior

No que diz respeito ao espaço exterior, de uma forma geral, as instalações cumprem os requisitos dispostos nas Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) para a farmácia comunitária que serão discutidos neste ponto. (83)

Por se encontrar numa rua situada na zona mais antiga da cidade, a farmácia encontra-se numa rua inclinada. Contudo, apesar desta inclinação, a acessibilidade à farmácia é garantida para todos os potenciais utentes e a sua fachada encontra-se limpa e em boas condições de conservação. (83)

No exterior do edifício da ASMMC é possível verificar o símbolo “cruz verde”, no entanto o vocábulo “farmácia” só é visível dentro do edifício, uma vez que, dada a legislação em vigor, a entrada principal da farmácia se encontra dentro da associação. Nessa mesma entrada, é ainda possível visualizar algumas informações como o nome do diretor técnico, nome do responsável pelo LVMNSRM, horário de funcionamento, escalas de turnos das farmácias do município, descontos concedidos nos preços dos medicamentos, informação relativa à recolha de medicamentos pela VALORMED, informação de que o local está a ser alvo de vigilância através de câmaras e a existência de livro de reclamações, tal como definido pelo artigo 28º do Decreto-lei 307/2007, de 31 de Agosto, alterado pelo artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de Agosto. (83,86)

2.3.2. Espaço interior

No que concerne o espaço interior, este apresenta superfícies, armários e prateleiras lisos e de cores claras, o que contribui para a manutenção de um espaço profissional e calmo, criando assim condições que permitem uma comunicação ótima com os utentes. No que à segurança, conservação e preparação dos medicamentos diz respeito, esta é garantida pelo sistema de ventilação e regulação de temperatura que é ajustado às condições exigidas. (83)

A divisão da farmácia contempla todos os espaços obrigatórios por lei, nomeadamente a sala de atendimento ao público, armazém e laboratório; as instalações sanitárias encontram-se no corredor comum ao centro clínico da ASMMC. Declaro ainda que os espaços mencionados cumprem as áreas mínimas definidas por regulamento do INFARMED, I.P.. (86,87)

A sala de atendimento ao público é constituída por uma zona de exposição de produtos estrategicamente dispostos e uma zona de balcão onde se realizam os atendimentos aos utentes. Na zona de exposição, é possível encontrar uma grande variedade de produtos que são alvos de rotatividade quer seja por questões de promoção ou sazonalidade. São exemplo desses os produtos de ortopedia, dermocosmética, produtos de higiene íntima, oral e capilar, puericultura, suplementos alimentares e alimentação especial. Um outro elemento que é importante referir ainda nesta zona é um contentor da VALORMED, destinado à recolha de medicamentos com prazo de validade ultrapassado ou produtos fora de uso, entregues pelo utente, para

posterior reciclagem. No que à zona de atendimento diz respeito, esta é constituída por dois balcões de atendimento que separam a zona de exposição de produtos de saúde da zona de exposição de MNSRM. Os balcões encontram-se totalmente equipados com computadores, impressoras de versos de receitas e faturas, sendo que existem também algumas gavetas destinadas ao armazenamento de sacos e amostras de alguns produtos. No espaço posterior aos balcões encontram-se expostos MNSRM que, ao contrário dos produtos de saúde anteriormente mencionados, não se encontram acessíveis aos utentes. São exemplo destes medicamentos os que são utilizados para o tratamento da constipação, cefaleias menores, dores musculares, cicatrização e desinfeção de feridas, descongestionantes, entre outros. Na zona imediatamente inferior às prateleiras onde estes medicamentos estão expostos, encontram-se móveis com gavetas, onde é possível encontrar tanto MSRM como MNSRM, incluindo produtos do protocolo da Diabetes, produtos semissólidos, inaladores, colírios, pomadas oftálmicas e otológicas, produtos ginecológicos e ainda alguns anti-inflamatórios e antipiréticos sujeitos a receita médica como ácido acetilsalicílico, paracetamol ou ibuprofeno. Estas gavetas estão identificadas com etiquetas que facilitam a identificação do grupo de produtos lá armazenado.

Relativamente ao armazém, este encontra-se dividido em três espaços principais: a zona onde é feita a receção de encomendas e duas zonas de armazenamento, sendo uma delas primária e outra secundária. A zona de receção de encomendas é munida de um computador equipado com um dispositivo de leitura ótica e três impressoras, sendo uma impressora convencional, uma de códigos de barra e uma de impressão de talões, permitindo assim gerar, rececionar e validar as encomendas. A zona de armazenamento primária é constituída por um armário de gavetas corrediças, identificadas com as iniciais da substância ativa, onde se encontram os MSRM arrumados por ordem alfabética da substância ativa e por ordem crescente de dosagem. Nestas gavetas existe ainda espaço para armazenamento de produtos pela sua forma farmacêutica, como soluções, xaropes e granulados. Os medicamentos psicotrópicos encontram-se armazenados numa gaveta não identificada, fechada e separada dos restantes. A zona de armazenamento secundária contém estantes onde o stock excedente se encontra organizado à semelhança do que foi descrito para a zona principal, neste espaço encontra-se ainda a arca frigorífica para armazenamento de produtos termolábeis que são conservados entre 2 e 8°C. Todos os produtos são armazenados de acordo com o princípio “*first expire, first out*”, isto é, os que têm prazo de validade mais curto estão dispostos de forma a que sejam os primeiros a ser dispensados.

Por fim, o laboratório apresenta-se como um espaço bem iluminado contendo um lavatório, uma bancada limpa e armários onde é possível armazenar matérias primas e

material necessário à preparação de manipulados ou de preparação de medicação individual, encontrando-se de acordo com o exigido no Manual de BPF. (83)

A manutenção da limpeza do espaço é feita por uma equipa de técnicos auxiliares de limpeza da ASMMC que cumprem todas as normas relativamente a este aspeto. (83)

2.4. Recursos humanos

A constituição da equipa da FSMC vai de encontro ao disposto pelo Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, onde é referido que as farmácias dispõem, pelo menos, de um Diretor Técnico (DT) e outro farmacêutico, e que os farmacêuticos devem, tendencialmente, constituir a maioria dos trabalhadores da farmácia. (86)

O quadro farmacêutico da FSMC é constituído por quatro farmacêuticos jovens e dinâmicos, incluindo a DT, o farmacêutico substituto e a Responsável Técnica pelo LVMNSRM; e o quadro não farmacêutico por uma técnica auxiliar de farmácia (TAF).

No que diz respeito às funções da DT da FSMC, é da sua competência 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 MSRMs 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, efetuar a conferência do receituário e respetiva faturação, controlar os prazos de validade e as condições de temperatura e humidade, distribuição dos membros da equipa por turnos e organização dos seus horários e período de férias, assim como a organização do espaço da farmácia e delegação de tarefas. (86)

O farmacêutico substituto partilha algumas das responsabilidades com a DT, principalmente no que concerne a gestão da farmácia, dos seus stocks e da escolha dos seus fornecedores, para que seja possível investir em formas de desenvolver a farmácia, o que se reflete posteriormente na qualidade do atendimento prestado à população.

Apesar das funções de cada elemento estarem definidas, existe uma relação de interajuda, cooperação e vontade de fazer mais e melhor que permite a melhoria contínua do serviço prestado à comunidade.

3. Documentação científica e sistema informático

A existência de fontes de informação credíveis na farmácia é imprescindível para a realização do ato farmacêutico, uma vez que salvaguarda a irrefutabilidade da informação cedida durante o atendimento.

Neste sentido, e de acordo com as BPF em FC, a farmácia deve possuir uma biblioteca continuamente atualizada e organizada, em formato físico ou eletrónico, com informação sobre indicações, contra-indicações, interações, posologia e precauções com a utilização do medicamento. (83)

A FSMC possui, em formato digital, todas as fontes consideradas de acesso obrigatório, sendo elas a Farmacopeia Portuguesa (FP) e o Prontuário Terapêutico (PT). Existem também algumas fontes complementares recomendadas, como acesso direto ao Epocrates online e acesso ao *Martindale, The Extra Pharmacopeia*. (83,86,88)

É importante ainda referir que todos os computadores têm acesso à internet, o que permite a qualquer altura fazer pesquisas rápidas e, deste modo, esclarecer dúvidas que possam surgir. Por forma a facilitar ainda mais este acesso, durante o meu estágio tive a oportunidade de criar uma pasta na barra dos favoritos com as páginas da *internet* mais importantes.

Por fim, é importante referir ainda que são enviadas via endereço eletrónico para a farmácia Circulares Informativas e Boletins de Farmacovigilância que constituem a fonte mais atualizada de informação. No caso das Circulares, são exemplo os avisos de retirada de mercado de certos medicamentos, revisão da lista de medicamentos abrangidos pela notificação prévia de exportação ou distribuição para outros Estados Membros e indisponibilidade temporária de medicamentos.

No que concerne o sistema informático, a FSMC possui o 4 Digital Care®, um software bastante intuitivo e de fácil utilização, permitindo uma rápida aprendizagem. Para aceder ao programa, cada profissional de saúde precisa de ter um *username* e uma palavra-passe, o que permite registar as tarefas feitas por cada utilizador.

O programa encontra-se dividido em oito secções, sendo que numa delas (“favoritos”) é possível criar atalhos com as subsecções mais utilizadas para maior facilidade no seu acesso. Dentro das secções disponíveis, as que mais utilizei durante o estágio foram as do atendimento ao público e “stocks”, uma vez que é nestas que é possível abrir a ficha dos utentes e dispensar medicação, gerir as encomendas/devoluções, imprimir etiquetas e fazer reservas.

Para cada produto, seja a partir do atendimento ou da gestão de produtos, existe a opção de explorar melhor as suas características, dando assim acesso ao utilizador de várias informações como posologia, reações adversas, interações, acesso direto ao folheto informativo e resumo das características do medicamento (RCM), stock atual, consulta de armazenistas com stock disponível, prazo de validade, entre outras. Todas estas opções facilitam e tornam o aconselhamento farmacêutico mais completo e assertivo.

4. Aprovisionamento e armazenamento

O presente estágio em farmácia comunitária iniciou-se pelo aprovisionamento e armazenamento de stocks, uma das áreas mais importantes para o bom funcionamento da farmácia e que nos permite assegurar a manutenção de um serviço de qualidade que coloca sempre o doente em primeiro lugar. Neste tópico será abordado todo o processo que concerne o aprovisionamento da farmácia, começando na seleção de fornecedores, aquisição, receção, armazenamento e controlo de stocks.

4.1. Aquisição e encomendas

A FSMC trabalha principalmente com três armazenistas: *Alliance Healthcare*, Cooprofar e Empifarma. No entanto, pontualmente, são feitas encomendas a outros armazenistas (ex: Plural) ou diretamente aos laboratórios. A escolha do fornecedor tem como critério de seleção primordial o que pratica o preço mais baixo ou que apresenta campanhas promocionais mais vantajosas, e consegue fazer a entrega em tempo útil para satisfazer as necessidades da população.

As encomendas podem ser de quatro tipos principais: encomenda diária, encomenda instantânea, encomenda ao laboratório ou encomenda através do Projeto Via Verde. Quanto às encomendas diárias, estas são feitas duas vezes por dia (uma a meio do dia e uma ao fim do dia) para a *Alliance Healthcare* e uma vez por dia (até às 18h30) para os restantes fornecedores. As quantidades encomendadas têm como base os stocks mínimos e máximos definidos previamente pela farmácia e todas as reservas de medicação feitas pelos utentes. No caso das encomendas instantâneas, estas são um complemento das encomendas diárias que têm maioritariamente como motivo reservas feitas pelos utentes que se deslocaram ou telefonaram para a farmácia e solicitaram um produto específico que não se encontrava em stock no momento. Nestes casos, acedemos ao sistema informático para perceber qual o armazenista que tem o produto em questão disponível ao preço mais reduzido. As encomendas ao laboratório são feitas quando se pretende adquirir uma quantidade maior de um determinado produto ou

gama, uma vez que os preços de aquisição em encomendas de maior volume é bastante mais reduzido e vantajoso para a gestão da farmácia. Por fim, podem ainda ser feitas encomendas através do Projeto Via Verde. Este projeto tem como objetivo principal melhorar o acesso dos utentes a medicamentos rateados, ou seja, cuja exportação/distribuição é comprometida dada a escassez destes medicamentos em função da sua procura. Desta forma, apresenta-se como uma via excecional de aquisição dos medicamentos definidos pela lista (anexo 2.1.) que se encontra no anexo da Circular Informativa 019/CD/100.20.200, que pode ser ativada quando a farmácia não tem em stock o medicamento pretendido. Neste caso, a farmácia coloca a encomenda ao distribuidor aderente, com base numa receita médica válida, e o distribuidor satisfaz o pedido com o stock que tem reservado para este canal. (89)

O processo associado à elaboração de encomendas é bastante importante e tem um grande impacto na gestão da farmácia, sendo por isso essencial para evitar rutura de stocks e rentabilizar ao máximo o lucro obtido. O programa informático 4 Digital Care® é uma mais valia neste aspeto, uma vez que através do separador “gestão de encomendas”, é possível solicitar ao programa para sugerir uma nova encomenda com base no stock existente na farmácia. Assim, após gerada a sugestão do programa, o DT ou outro farmacêutico analisa as propostas feitas pelo programa e seleciona as quantidades de cada produto que são adequadas tendo em conta as vendas até ao dia desse mês, vendas do período homólogo do ano anterior e os descontos aplicados.

Durante o estágio tive oportunidade de fazer encomendas instantâneas durante os atendimentos que as requeriam, como também fiz várias vezes encomendas diárias de modo a repor o stock fixo definido previamente no sistema. Desta forma, foi-me permitido aprender o quão importante é este processo e que implicações tem no sucesso do atendimento e gestão da farmácia.

4.2. Receção de encomendas e armazenamento

Durante os dias úteis semanais, a FSMC recebe encomendas duas vezes por dia no caso da *Alliance Healthcare* e uma vez por dia no caso dos restantes fornecedores. Aos sábados recebia uma encomenda de manhã e uma à tarde, que incluía todos os produtos pedidos até às 11h30 desse mesmo dia, contudo após a alteração de horário recebe apenas uma encomenda de manhã.

Os produtos encomendados são enviados em contentores de plástico acompanhados da respetiva fatura. A fatura original é encaminhada para a contabilidade e o duplicado é arquivado por distribuidor, na farmácia, em capas identificadas para o efeito.

No que concerne a receção e conferência da encomenda, esta inicia-se no separador “gestão de encomendas” onde é selecionada a encomenda através do número que vem

descrito na fatura, ou caso este não exista, seleciona-se “receção direta”. De seguida, inicia-se a entrada dos produtos que se encontram nos contentores, dando prioridade aos que necessitam de ser armazenados no frio, verificando sempre a validade e estado das embalagens. Após dar entrada de todos os produtos que dizem respeito à fatura em questão, faz-se uma verificação dos preços, de forma a que o valor final esteja de acordo com o valor apresentado na fatura, e do número de unidades.

No final desta verificação, podemos finalizar a receção da encomenda, etiquetar todos os produtos não éticos e sinalizar todas as reservas com uma etiqueta que contem as informações do utente que fez o pedido.

Por fim, procede-se à arrumação, dependendo do tipo de produto em questão, nos locais descritos no ponto 2.3.2..

4.3. Controlo dos prazos de validade

O controlo dos prazos de validade é vital para garantir uma utilização segura e eficaz dos medicamentos, sendo também importante para a gestão e organização dos stocks existentes. Nesse sentido, mensalmente, através do separador “gestão de validades” do programa 4 Digital Care®, é feita uma listagem que inclui todos os medicamentos e produtos de saúde cujo prazo de validade teórico expira nos três meses seguintes. Para os artigos listados faz-se uma verificação da sua quantidade real e da respetiva validade, retirando-se todos os medicamentos e produtos em que se confirme que a data de validade está de facto a terminar. Quando necessário, ajustam-se no sistema informático as validades reais existentes em stock.

Os medicamentos e produtos de saúde retirados são então separados com base no mês em que o prazo de validade termina para facilitar a sua devolução. Após esta divisão, recorrendo ao programa informático, é necessário verificar o distribuidor que forneceu o produto em questão, informação que está disponível na ficha do produto. Este passo é importante uma vez que para todos os produtos fornecidos pela distribuidora *Alliance Healthcare* é necessário analisar as regras de devolução específicas de alguns laboratórios que constam numa lista fornecida pela distribuidora. Por fim, após a verificação mencionada, é criada uma nota de devolução para os respetivos fornecedores ou laboratórios.

É importante ainda referir que produtos cuja validade teórica está próxima poderão ser dispensados ao utente desde que a duração da terapêutica não ultrapasse o prazo de validade do produto. Este aspeto tem que ser explicado ao utente no ato de dispensa para garantir a sua segurança.

Durante o presente estágio curricular, tive oportunidade de desempenhar a tarefa de verificação de validades duas vezes, sendo que na segunda foi feita para além da lista referida, uma outra lista onde constavam todos os medicamentos com e sem validade registada no sistema, para ser possível verificar se efetivamente não tinham prazo de validade marcado ou se teria sido um lapso durante a sua receção.

4.4. Devoluções e reclamações

No decorrer da prática farmacêutica podem surgir situações que conduzem à devolução de determinados produtos, como erros de faturação por parte do armazenista, aproximação do prazo de validade, embalagens danificadas ou incompletas, preço demasiado elevado, produtos retirados do mercado e remarcação de Preço de Venda ao Público (PVP).

A devolução dos produtos é feita através do separador “gestão de devoluções”, que tem como fornecedor pré-selecionado o último a que se adquiriu o produto. Neste separador é necessário selecionar o motivo da devolução, picar o código de barras do produto, verificar a sua validade, selecionar a quantidade a devolver e confirmar o número da fatura correspondente. Após finalizar este processo é impressa, assinada e carimbada a guia de devolução em triplicado, sendo estas enviadas em conjunto com os produtos a devolver. Uma das cópias é devolvida pelo fornecedor devidamente assinada e carimbada pelo armazenista.

Uma vez enviada, a nota de devolução pode ser aceite ou recusada pelo fornecedor. Se o fornecedor aceitar a devolução, o produto poderá ser trocado por outro ou ser emitida uma nota de crédito de valor equivalente ao produto devolvido; se o fornecedor recusar a devolução, o produto voltará para a farmácia.

No que concerne às reclamações, estas podem estar relacionadas, por exemplo, com a faturação de uma unidade que não foi efetivamente enviada. Nestes casos, o procedimento a adotar envolve ligar diretamente ao fornecedor em questão para que possam retificar o sucedido através do envio do produto ou de uma nota de crédito.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de fazer várias devoluções, incluindo uma que teve na sua origem a recolha de mercado por parte do titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) na sequência de uma alteração de nome do medicamento (*ASPIRINA Microative 500mg*) e outra que surgiu na sequência das Deliberações nº 049/CD2020 e 050/CD2020 do INFARMED, I.P., determinando a suspensão da AIM da fosfomicina 2000mg granulado para solução oral.

5. Interação farmacêutico-utente- medicamentos

5.1. Atendimento ao público

O atendimento ao público apresenta-se como uma das tarefas mais importantes em contexto de FC, pressupondo a adequação da postura e linguagem ao nível sociocultural do utente.

Neste contexto, e tendo em conta que o farmacêutico é um agente de saúde pública, ao qual competem todas as tarefas que ao medicamento concernem, torna-se fundamental que, no exercício da sua profissão, coloque o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promova o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. O farmacêutico tem ainda o dever de ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que a sua profissão constitui, independentemente das tarefas realizadas, podendo estas ser interpretação e avaliação das prescrições médicas, informação e consulta sobre medicamentos de uso humano e veterinário e sobre dispositivos médicos, sujeitos e não sujeitos a prescrição médica, junto de profissionais de saúde e de doentes, de modo a promover a sua correta utilização ou acompanhamento, vigilância e controlo da distribuição, dispensa e utilização de medicamentos de uso humano e veterinário e de dispositivos médicos. (90)

Declaro que, durante o presente estágio, me foi dada a oportunidade de estar ao balcão da farmácia, de forma a conseguir pôr em prática todas as ferramentas adquiridas ao longo do curso. O atendimento ao público, foi a parte do estágio mais desafiante, uma vez que foi a primeira vez que a realizei e que esta se apresenta como uma tarefa de extrema complexidade, na medida em que engloba tudo o que foi lecionado nas unidades curriculares e toda a informação nova que o estágio me forneceu.

Com o objetivo de me preparar para o atendimento ao balcão, foi-me dada a possibilidade de assistir desde muito cedo aos atendimentos prestados pelos restantes farmacêuticos da FSMC. Tal, revelou-se uma mais valia para a minha aprendizagem, na medida em que, sempre que possível, me iam explicando que ferramentas tinham aplicado em cada caso, por forma a satisfazer as necessidades individuais de cada utente. Neste contexto, foi-me ainda transmitido que devemos ter sempre em linha de conta que cada profissional de saúde adquire os seus próprios métodos de trabalho com o decorrer da atividade profissional, e que era natural que numa fase inicial ainda não tivesse uma definida.

No decorrer desta componente, consegui acompanhar por diversas vezes a adaptação do discurso à idade e ao nível sociocultural do utente, com o intuito de promover a adesão à terapêutica e o uso correto, racional, seguro e eficaz do medicamento. Neste seguimento, visualizei e efetivei o uso de ferramentas de comunicação não verbal, como a entrega de panfletos ou utilização de etiquetas para clarificar qualquer informação prestada, incluindo a posologia ou modo correto de armazenamento.

Neste âmbito, é ainda importante realçar a importância da relação interpessoal com o utente, que deve ser baseada no respeito e na confiança. A criação desta relação deve começar logo aquando da sua chegada à farmácia, havendo certos aspetos respeitantes à abordagem feita por parte do farmacêutico que devem ser considerados, entre os quais realço a importância de tratar o utente pelo seu nome, demonstrar interesse e incentivar ao diálogo, escutar ativamente e mostrar empatia.

Por fim, e ainda no contexto de atendimento, foi-me explicado que nunca se deve deixar o utente sem resposta, mesmo que no momento não seja possível dar uma resposta clara e informada, é essencial saber dizer que iremos procurar e aprender tudo o que estiver ao nosso alcance para conseguir dar resposta ao utente.

5.2. Farmacovigilância e vigilância de outros produtos de saúde

A crescente utilização de medicamentos pela população, para além dos efeitos benéficos que resultaram no aumento da esperança média de vida à nascença, realçou também os efeitos nocivos não intencionais que estas moléculas podem desencadear. (91)

Os medicamentos não são inócuos e, apesar das evoluções científicas e tecnológicas, podem originar reações adversas graves ou até mesmo fatais em alguns dos seus utilizadores e em determinadas circunstâncias. O conceito de reação adversa tornou-se mais abrangente ao longo do tempo, incluindo agora também os efeitos nocivos resultantes de erros terapêuticos, exposição ocupacional, uso *off label*, abusivo ou indevido do medicamento e ainda da sua inefectividade. (91,92)

Neste sentido, e uma vez que as AIMs dos medicamentos têm limitações inevitáveis, é necessário haver uma monitorização do medicamento após a sua comercialização e uma avaliação contínua da sua relação benefício-risco. Para tal, foi criado o Sistema de Farmacovigilância, para que seja possível recolher a informação necessária proveniente de doentes, profissionais de saúde, investigadores, universidades, indústria farmacêutica, governos, organizações internacionais e comunicação social, que se

comprometem a participar com integridade e sentido de responsabilidade coletiva. (91,92)

Atualmente, o Sistema de Farmacovigilância opera entre o INFARMED, I.P., entidade nacional responsável pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), as nove Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) e a Agência Europeia do Medicamento (EMA). (93)

Sendo o objetivo primordial do SNF a “proteção dos doentes e da Saúde Pública”, é necessário promover a utilização segura e eficaz dos medicamentos. Deste modo, em 1997 foi criado o Boletim de Farmacovigilância, mensalmente publicado com o intuito de facultar atempadamente informação sobre efeitos adversos de medicamentos autorizados, quer a nível nacional quer europeu, a médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde. (93)

Não só os medicamentos necessitam de ser monitorizados, existem outros produtos dispensados em farmácia comunitária que necessitam de recolha e sistematização da informação relativa a reações adversas, dado que também são potenciais causadores das mesmas. Nesta perspetiva, e no caso específico dos suplementos alimentares, cujo consumo e diversificação é crescente, compete à Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) assegurar o registo e devido seguimento das notificações de reações adversas reportadas. (94)

No que concerne à vigilância de medicamentos, durante o meu estágio fui incentivada a manter-me sempre alerta ao que os utentes relatavam sobre o seu tratamento, dando especial atenção a queixas posteriores à introdução de novos medicamentos no seu plano terapêutico. Neste âmbito, é importante referir que se torna bastante complexo o acompanhamento farmacêutico dos utentes quando estes não têm uma farmácia habitual fixa, visto que não é possível verificar o histórico médico de outra forma que não a consulta do histórico de dispensa que o sistema informático guarda para cada ficha de utente. Tal, numa população tendencialmente idosa, torna-se ainda mais complexo, dado que grande maioria dos utentes não conseguem relatar com precisão o início da toma de alguns medicamentos e que medicação tomam concomitantemente.

As recolhas de mercado que presenciei durante o estágio encontram-se descritas no ponto “4.4. Devoluções e Reclamações”, e devo ainda referir que os boletins de farmacovigilância e circulares do INFARMED, I.P. eram regularmente enviadas para todos os colaboradores da farmácia, com o intuito de manter toda a equipa informada das novas atualizações e informações disponíveis sobre o tema.

Quanto à vigilância de outros produtos de saúde, tive oportunidade de fazer uma notificação, dirigida à DGAV, uma vez que uma utente telefonou para a farmácia com

queixas de um suplemento alimentar que tinha adquirido. Foram feitas várias questões à utente e, após recolhida toda a informação, foi enviado, via *e-mail*, o formulário para notificação de reações adversas disponibilizado no portal da DGAV. O formulário submetido para análise encontra-se no Anexo 2.2..

5.3. VALORMED – reciclagem de medicamentos

A crescente necessidade da consciencialização para a especificidade do medicamento enquanto resíduo e da proteção do ambiente e da saúde pública levaram à criação da VALORMED em 1999. (95)

Neste sentido, este programa é responsável pela recolha segura e tratamento dos resíduos de medicamentos de uso humano e veterinário, incluindo os componentes do acondicionamento (cartonagem, blisters, frascos e ampolas) e os respetivos folhetos informativos. (95)

A FSMC reconhece o papel fundamental do farmacêutico neste projeto, sendo deste modo aderente ao programa. Assim, no espaço acessível aos utentes é possível verificar que existem contentores instalados para que estes se possam desfazer das embalagens vazias e medicamentos fora de prazo de validade.

Uma vez cheios, os contentores de recolha são selados e torna-se necessário proceder ao registo no sistema informático do contentor para que este seja recolhido pelo distribuidor. Assim, no separador “fornecedores”, seleciona-se o subseparador “VALORMED” e cria-se um “novo” contentor, pica-se o código de barras que se encontra na lateral do contentor, seleciona-se o distribuidor que irá proceder à sua recolha, que no caso da FSMC é sempre a *Alliance Healthcare*, e de seguida imprime-se e assina-se o talão que segue com o contentor.

No decorrer do presente estágio, tive oportunidade de proceder ao fecho, registo e dispensa de vários contentores VALORMED, assim como procedi à entrega de folhetos informativos no fecho do atendimento, de forma a informar aos utentes do projeto e incentivar a reciclagem correta dos seus medicamentos.

6. Medicamentos e outros produtos de saúde

6.1. Definições

O incessante progresso técnico e científico das ciências farmacêuticas conduziu a uma enorme panóplia de novos produtos e, por conseguinte, novos conceitos, que o farmacêutico tem o dever de conhecer e compreender.

Por forma a consolidar toda a informação num diploma principal, foi criado o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, que define “medicamento” como “toda a substância ou associação de substâncias com 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”. O estatuto do medicamento define ainda “medicamento genérico” como “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”, sendo “medicamento de referência” definido como “medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos”. (96)

No que concerne os medicamentos manipulados, estes podem ser classificados como “fórmulas magistrais”, definidas segundo o decreto supracitado como “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado” ou “preparado oficial”, definido como “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”. (96)

Os medicamentos sujeitos a legislação específica e controlo especial são legislados pelo Decreto-Lei n.º 15/93, 22 de janeiro, que define substâncias psicotrópicas e estupefacientes como todas as substâncias incluídas nas tabelas I-A e III e II-B, II-C, e IV. (97)

6.2. Sistemas de classificação

Com o propósito de dotar os profissionais de saúde de instrumentos adequados à identificação de medicamentos, foram criados diversos sistemas de classificação desses produtos, sendo as mais comuns: a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), a classificação farmacoterapêutica e a classificação por forma farmacêutica. (98)

O sistema ATC é amplamente utilizado internacionalmente, sendo o sistema adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Neste, as substâncias ativas são classificadas em níveis e subníveis, tendo em conta o órgão ou sistema anatómico onde atuam, de acordo com a indicação terapêutica, ação farmacológica e grupo químico. A divisão é feita nos seguintes 5 diferentes níveis:

Nível 1: é representado por uma letra e indica o grupo anatómico;

- Nível 2: é representado por dois números e indica o grupo terapêutico;
- Nível 3: é representado por uma letra e indica o grupo farmacológico;
- Nível 4: é representado por uma letra e indica o grupo químico;
- Nível 5: é representado por dois números e indica a substância química. (98)

Para uma melhor compreensão, veja-se o exemplo para o fármaco azitromicina (J01FA10):

- Nível 1: J – anti-infecciosos gerais para uso sistêmico
- Nível 2: 01 – antibacterianos para uso sistêmico
- Nível 3: F – macrólidos, lincosamidas e estreptograminas
- Nível 4: A – macrólidos
- Nível 5: 10 - azitromicina

No que diz respeito à classificação farmacoterapêutica a divisão é realizada pela indicação terapêutica e respetiva ação farmacológica, sendo este o sistema de classificação utilizado no Prontuário Terapêutico e no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. (99)

No caso desta classificação, como podemos verificar, a azitromicina estaria incluída no ponto 1.1.8. do grupo 1 – medicamentos anti-infecciosos:

1.1 - Antibacterianos:

1.1.1 - Penicilinas:

1.1.1.1 - Benzilpenicilinas e fenoximetilpenicilina;

1.1.1.2 - Aminopenicilinas;

1.1.1.3 - Isoxazolilpenicilinas;

1.1.1.4 - Penicilinas antipseudomonas;

1.1.1.5 - Amidinopenicilinas.

1.1.2 - Cefalosporinas:

1.1.2.1 - Cefalosporinas de 1.^a geração;

1.1.2.2 - Cefalosporinas de 2.^a geração;

1.1.2.3 - Cefalosporinas de 3.^a geração;

1.1.2.4 - Cefalosporinas de 4.^a geração;

1.1.3 - Monobactams;

1.1.4 - Carbapenemes;

1.1.5 - Associações de penicilinas com inibidores das lactamases beta;

1.1.6 - Cloranfenicol e tetraciclina;

1.1.7 - Aminoglicosídeos;

- 1.1.8 - Macrólidos;
- 1.1.9 - Sulfonamidas e suas associações;
- 1.1.10 - Quinolonas;
- 1.1.11 - Outros antibacterianos;
- 1.1.12 - Antituberculosos;
- 1.1.13 - Antilepróticos.
- 1.2 - Antifúngicos.
- 1.3 - Antivíricos:
 - 1.3.1 - Antirretrovirais:
 - 1.3.1.1 - Inibidores da protease;
 - 1.3.1.2 - Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa (reversa);
 - 1.3.1.3 - Análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa (reversa);
 - 1.3.2 - Outros antivíricos.
- 1.4 - Antiparasitários:
 - 1.4.1 - Anti-helmínticos;
 - 1.4.2 - Antimaláricos;
 - 1.4.3 - Outros antiparasitários.

Por fim, no que à classificação por forma farmacêutica concerne, esta é realizada separando os medicamentos de acordo com a sua forma farmacêutica final e é utilizada na Farmacopeia Portuguesa.

7. Dispensa de medicamentos

Desde os seus primórdios que a atividade farmacêutica tem sofrido transformações, tendo nos dias de hoje como focos principais o bem estar dos utentes e o desenvolvimento de serviços de apoio à comunidade onde a farmácia se insere, motivo pelo qual surgiu a designação de FC. (100)

Um dos marcos na evolução do papel do farmacêutico nos sistemas de saúde deu-se aquando da criação do conceito “Cuidados Farmacêuticos” no final do séc. XX com o objetivo de envolver mais os farmacêuticos no sistema de saúde e desta forma melhorar os resultados clínicos obtidos com a utilização do medicamento. Atualmente, este conceito engloba um conjunto de processos que incluem a dispensa, indicação, revisão terapêutica, educação para a saúde, farmacovigilância, seguimento farmacoterapêutico e promoção do uso racional do medicamento. (83)

No que à dispensa concerne, o farmacêutico é responsável pelo aconselhamento de todos os medicamentos, quer estes sejam MSRM, ou MNSRM.

7.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica

7.1.1. Receita médica

Com o intuito de aumentar a segurança no processo de prescrição e dispensa de medicamentos, facilitar a comunicação entre profissionais de saúde de diferentes instituições e agilizar o processo de dispensa foi adotada uma modalidade de prescrição baseada em soluções informáticas reconhecidas pelo SPMS - Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E.P.E.. (101)

No entanto, dado que o processo de desmaterialização de receitas ainda está a decorrer, está prevista na legislação em vigor a coexistência de três modelos diferentes de receitas médicas: a receita manual, a receita eletrónica materializada e a receita eletrónica desmaterializada. (102)

A prescrição manual foi o tipo de prescrição com que teve menor contacto, uma vez que o seu uso é excecional e tem que ser justificado, quer seja por falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio e no máximo até 40 receitas/mês, conforme previsto no artigo 5º da Portaria nº224/2015, de 27 de julho, alterado pelo artigo 2º da Portaria n.º 390/2019, de 29 de outubro. Nestas receitas, visto que toda a verificação é feita manualmente, é necessária atenção redobrada na sua validação, particularmente na identificação correta do utente e do médico prescriptor, local de prescrição, validade da prescrição, vinheta e assinatura do médico prescriptor e a algumas especificidades como rasuras, caligrafias distintas, utilização de lápis ou canetas diferentes. Quanto à quantidade de medicamentos, a receita só é válida se forem prescritos quatro medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita; sendo que no máximo podem ser prescritas duas embalagens por medicamento. No caso dos medicamentos prescritos se apresentarem em embalagem unitária, podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento. Uma das maiores desvantagens deste modelo é que a validação não é feita recorrendo ao sistema informático e, por vezes, depende da interpretação e legibilidade da letra do médico prescriptor. Durante o meu estágio assisti a pelo menos dois telefonemas ao médico prescriptor para confirmar a medicação prescrita. (102,103)

Quanto à receita eletrónica materializada, esta é impressa e assinada manualmente no momento da prescrição, sendo validadas e registadas na Base de Dados Nacional de Prescrições (BDNP). Em cada receita deve constar a referência ao tipo de receita, sendo que as mesmas podem ter até 3 vias, desde que os medicamentos que nelas constam sejam destinados a tratamentos de longa duração. Este modelo de prescrição tem

validade de 30 dias a partir da data da sua emissão, e poderá ser renovável com uma validade de 6 meses. Quanto ao número de embalagens, segue as mesmas regras da prescrição manual, havendo ainda a possibilidade de serem prescritas até doze embalagens no caso de medicamentos de longa duração. (102)

Por fim, no que concerne a prescrição eletrónica desmaterializada, esta é acessível por equipamentos eletrónicos, sendo que o utente tem acesso à receita através de um dispositivo eletrónico, como o telemóvel, ou através da guia de tratamento em papel. O que distingue este modelo dos anteriores em termos de especificidades é o facto de permitir a prescrição de duas embalagens, no caso de medicamentos destinados a tratamentos de curta ou média duração, com uma validade de 60 dias seguidos, ou 6 embalagens, no caso de medicamentos destinados a tratamentos de longa duração com uma validade de 6 meses. Excecionalmente, existe ainda a possibilidade de o prescritor poder efetuar prescrições com número de embalagens superior aos limites previstos nos pontos anteriores, com validade de 12 meses, mediante fundamentação médica inscrita no processo clínico do utente. Este foi o modelo de receitas com que contactei mais no meu estágio, tendo havido um crescimento na apresentação da receita via telefónica no período de desconfinamento em que as consultas médicas eram feitas regularmente por videochamada. (102)

Independentemente do modo de prescrição adotado, existem requisitos comuns obrigatórios que devem ser verificados pelo farmacêutico aquando da dispensa, dos quais destaco: a numeração única atribuída à receita; entidade financeira responsável e ainda correta identificação do medicamento. No que à identificação do medicamento diz respeito, esta é feita obrigatoriamente por Denominação Comum Internacional (DCI) ou nome da substância ativa; forma farmacêutica; dosagem; apresentação; Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM); posologia e número de embalagens. Não obstante, a prescrição pode ser feita por Denominação Comercial do Medicamento nos casos em que se trate de uma substância ativa para a qual não exista medicamento genérico ou para o qual só exista original de marca e licenças; medicamentos que, por razões de propriedade industrial, apenas podem ser prescritos para determinadas indicações terapêuticas ou justificação técnica do prescritor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito. Para este último caso, existem três justificações que podem ser apresentadas, sendo elas: exceção a) que diz respeito a medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito identificados na lista definida pelo INFARMED, I.P.; exceção b) reação adversa prévia reportada ao INFARMED, I.P., e exceção c) quando o tratamento tem duração superior a 28 dias. Apesar da justificação c), o utente pode optar por medicamentos similares ao prescrito, desde que seja de preço inferior. (102)

Quanto à dispensa propriamente dita, é importante ainda referir que o farmacêutico tem a obrigação de informar o utente sobre a existência de medicamentos similares aos prescritos que apresentem preço mais baixo. Neste sentido, devem ter disponível para dispensa, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo. (102)

No decorrer do presente estágio tive oportunidade de presenciar a implementação da alteração nas regras de prescrição e dispensa eletrónica de medicamentos e produtos de saúde efetuada pela Portaria nº284-A/2016 de novembro de 2016, que prevê a limitação no número de embalagens de medicamentos dispensadas por mês, por utente e por receita. Desta forma, a dispensa é limitada a duas embalagens de medicamentos similares, ou quatro embalagens de medicamentos similares em dose unitária. A aquisição de quantidades mensais superiores só pode ser realizada mediante uma de quatro justificações admissíveis: quantidade de embalagens para cumprir posologia é superior ao limite estabelecido; extravio, perda ou roubo de medicamentos; dificuldade de deslocação à farmácia ou ausência prolongada do país. (104)

Dado que me foi dada a oportunidade de estar no atendimento ao balcão durante grande parte do meu estágio, pude contactar com os diversos modelos de receita e com as suas vantagens e desvantagens. Visto que o modelo mais assíduo na farmácia é a receita eletrónica sem papel, e que o objetivo é desmaterializar o circuito, penso que é oportuno discutir o modelo atual e possíveis alterações para o enriquecer. Deste modo, penso que um aspeto que pode ser melhorado é o facto de quando no sistema conseguimos abrir uma receita esta já não permitir a visualização de medicamentos anteriormente dispensados e a data de dispensa dos mesmos, assim como não ser permitido abrir uma receita em que todos os medicamentos já foram dispensados, o sistema apenas refere que a “receita se encontra em estado dispensado”, impossibilitando verificar a posologia, local de prescrição e médico prescriptor. No caso específico das receitas eletrónicas sem papel via mensagem de texto, na forma em que são atualmente enviadas, apresentam grandes desafios para o farmacêutico na medida em que não tem qualquer tipo de identificação do utente, dos medicamentos, nem da validade da prescrição. Tal leva a que, quando um utente tem mais do que uma mensagem no telemóvel o farmacêutico tenha que abrir todas as receitas até encontrar a receita que tem o medicamento desejado.

7.1.2. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial

Existem atualmente no mercado medicamentos que estão associados a uso ilícito, apresentando desta forma potencial de abuso, e por esse motivo exigem um controlo adicional ao longo do circuito, de forma a garantir que a sua utilização se restringe às patologias às quais se destinam.

Neste sentido, de acordo com o previsto no Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, estão sujeitos a receita médica especial os medicamentos que preenchem pelo menos um dos seguintes requisitos: contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico; possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais; ou contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior. (96)

No que à prescrição diz respeito, nas receitas eletrónicas materializadas e manuais, os Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) têm de ser prescritos isoladamente, isto é, a receita médica não pode incluir outros medicamentos.

No que à dispensa deste tipo de medicamentos concerne, existem também algumas diferenças, previstas no Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro, das quais destaco o preenchimento de dados relativos ao adquirente. Para este processo, o sistema informático abre, automaticamente, um separador destinado ao preenchimento do nome, n.º do documento de identificação pessoal, data de validade do documento, data de nascimento do adquirente e morada. No caso de receitas manuais é necessário proceder também ao preenchimento dos dados do médico prescritor, no caso das receitas eletrónicas esse preenchimento é automático. Após o preenchimento dos dados necessários, é gerado um registo de dispensa em forma de talão que fica arquivado no dossiê destinado a esse fim durante 3 anos. (97)

Mensalmente é enviado ao INFARMED, I.P. o registo de saída destas substâncias acompanhado da digitalização das receitas manuais, sendo este requisito obrigatório às substâncias presentes na Tabela I, II-B e II-C, constantes no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, referente ao regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. (97)

7.1.3. Programa de Entrega de Medicamentos em Proximidade

O Programa de Entrega de Medicamentos em Proximidade do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (PEMProxi - CHUC) é um projeto criado com o objetivo de aumentar a adesão e acessibilidade à terapêutica dos doentes que fazem terapêuticas crónicas hospitalares. Este programa permite o envio da medicação de uso exclusivo hospitalar para a farmácia de residência do utente escolhida pelo mesmo, evitando a necessidade da deslocação do utente aos serviços hospitalares de Coimbra para levantar a sua medicação a cada dois meses.

Por forma de garantir a entrega de medicação a estes utentes, durante a pandemia de COVID-19, o programa foi alargado a mais doentes, e a FSMC foi convidada a participar neste programa. A participação voluntária neste programa envolve, entre outros pontos de aceitação e facilitação de dados, a receção e armazenamento dos medicamentos em condições adequadas, e posterior cedência da medicação ao doente, em data oportuna e em articulação com o próprio.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de observar a receção, através de um distribuidor grossista, de medicação destinada a um utente inserido no programa. Visto que a farmácia, neste caso, funciona como um intermediário, não é necessário dar entrada no sistema do medicamento em questão. Nestes casos, adotou-se um procedimento interno que passa pela verificação das condições da embalagem e do seu armazenamento correto. Posteriormente é feita uma notificação via telefónica ao utente de que a medicação já se encontra disponível na farmácia, agendando-se a entrega de acordo com a disponibilidade de ambas as partes. No dia da cedência propriamente dita, é necessário proceder ao registo da mesma no sistema informático. Assim, na ficha do utente, acede-se a “acompanhamento farmacêutico” onde, no separador “tratamentos” se adiciona um novo item, onde depois se identificam os produtos cedidos. Por fim, é necessário que um farmacêutico faça a entrega dos medicamentos, pedindo ao utente para assinar o documento que comprova a realização da mesma.

O anexo 2.3. ilustra a finalização do processo descrito, onde são referidos os medicamentos dispensados, informação que fica guardada na ficha da utente para consulta posterior, se necessário.

7.1.4. Regimes de participação

Os medicamentos podem ser comparticipados através do regime de comparticipação geral ou de um regime excecional. No que concerne o regime geral, a comparticipação é paga pelo Estado, tal como definido pelo artigo 2º da Portaria 195-D/2015, de 30 de junho de 2015, segundo o qual existem quatro escalões: escalação A

que corresponde a 90% de comparticipação, escalão B com 69%, escalão C com 37% e escalão D com 15%. Quanto ao regime excecional, este prevê comparticipação em função dos beneficiários e em função das patologias ou de grupos especiais de utentes. Este regime apresenta-se como um acrescento ao regime geral, na medida em que o faz variar de acordo com as indicações terapêuticas do medicamento, a sua utilização, as entidades que o prescrevem e ainda com o consumo acrescido para doentes que sofram de determinadas patologias. Isto é, quando na receita vem referido o despacho que consagra o regime especial em questão, a comparticipação de cada escalão é superior. (105,106)

Considero ainda importante mencionar a existência de comparticipação de outros produtos de saúde, como os medicamentos manipulados cuja comparticipação é de 30% do seu PVP; os produtos destinados ao autocontrolo da Diabetes Mellitus, que têm uma comparticipação de 85% do PVP no caso das tiras de teste e de 100% no caso de agulhas, seringas e lancetas; produtos dietéticos com carácter terapêutico, que podem ter uma comparticipação de 100%; camaras expansoras e dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados e/ou com incontinência/retenção urinária. (102)

No presente estágio, entre todos os planos de comparticipação existentes, aqueles com que me deparei mais frequentemente foram o plano de regime geral do Sistema Nacional de Saúde (SNS) (plano 01); o plano associado aos pensionistas cujo rendimento total anual não exceda 14 vezes a retribuição mínima mensal garantida em vigor no ano civil transato ou 14 vezes o valor do indexante dos apoios sociais em vigor, quando este ultrapassar aquele montante (plano 48); e esses mesmos planos associados a diplomas (plano 45 e 49 respetivamente). Além dos planos referidos, e tendo em conta o antigo perfil industrial da Covilhã, um dos regimes mais usuais é o regime pertencente aos utentes do SNS pensionistas do Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria dos Lanifícios (LA) que beneficiam de uma comparticipação de 100% do preço de venda ao público dos medicamentos comparticipados. (107)

Embora a grande maioria dos utentes seja apenas beneficiário da comparticipação do SNS, existem outros organismos que fazem complementaridade com o SNS. Com menor regularidade surgiam planos de outras entidades (forças armadas, sindicato nacional dos quadros técnicos bancários, sindicato bancários sul e ilhas), em que os utentes apresentavam um cartão com código de beneficiário único. Nestas situações, no caso da receita ser eletrónica desmaterializada, o sistema emite um talão no final da dispensa que comprova a comparticipação associada. Este documento deverá ser assinado pelo utente e arquivado na farmácia para posterior envio à AFP que procede ao reembolso da comparticipação feita pelas entidades competentes à farmácia. Caso a receita seja materializada, deve tirar-se uma cópia da mesma e no verso da receita

fotocopiada deve imprimir-se o respetivo registo da medicação cedida, com subsequente assinatura por parte do utente, sendo que a receita original é enviada ao organismo principal e a fotocópia enviada para o organismo de complementaridade.

De forma a obter uma visão mais abrangente de todos os aspetos inerentes à aplicação de planos de comparticipação, foi-me explicado como verificar nas receitas médicas se a comparticipação estava incluída e como proceder durante o atendimento ao balcão no caso de se tratarem de beneficiários de complementaridade. Neste último caso, é comum os utentes não se recordarem de referir que têm um complemento, o que pode gerar situações de conflito. Para evitar a ocorrência das mesmas, foi criado um alerta na ficha dos utentes habituais da farmácia para que lhes seja pedido o cartão aquando da validação da prescrição médica.

Para além das comparticipações mencionadas, foi também recorrente durante o meu estágio a solicitação de uma cópia da receita médica e da respetiva fatura para apresentação no Centro de Saúde onde esses utentes se encontram inscritos. Tal deve-se ao Complemento Solidário para Idosos (CSI), que é um apoio em dinheiro pago mensalmente aos idosos de baixos recursos, com idade igual ou superior à idade normal de acesso à pensão de velhice do regime geral de Segurança Social, ou seja, 66 anos e 5 meses e residentes em Portugal. Nestes casos, a participação financeira é de 50% da parcela do preço dos medicamentos não comparticipada pelo Estado. (108)

7.2. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica

7.2.1. Automedicação e indicação farmacêutica

A automedicação define-se como a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. As situações passíveis de automedicação encontram-se listadas no Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. (109)

Esta prática sofreu um incremento, decorrente da crescente informação disponível sobre medicamentos, o que se traduziu em benefícios que revertem diretamente para o indivíduo, na medida em que a resolução de problemas de saúde menores é feita de forma mais rápida e com menores custos financeiros, e para a sociedade uma vez que permite aliviar a pressão sobre o SNS e libertar recursos que podem ser aplicados noutras situações. (110)

No entanto, apesar das vantagens mencionadas, a prática da automedicação sem aconselhamento, aliada a informação inapropriada e insuficiente, resulta

frequentemente na utilização inadequada dos medicamentos por parte dos utentes. (109)

Neste sentido, existe uma responsabilidade partilhada entre as autoridades, indústria, doentes e profissionais de saúde, que recai principalmente no farmacêutico, uma vez que é o especialista do medicamento e a primeira linha de apoio ao doente. Neste contexto, é imprescindível enaltecer a importância da indicação farmacêutica, que constitui uma barreira entre a automedicação e os erros da mesma, que podem ser mais graves do que a condição inicial do utente. (111)

Durante o meu estágio curricular tive oportunidade de dispensar vários MNSRM, em várias situações, das quais passo a apresentar alguns exemplos:

Caso prático nº1:

Uma senhora deslocou-se à farmácia após ter escorregado durante o banho e batido com o braço. Pediu “algo para a nódoa negra” que se tinha formado no local onde bateu durante queda. Perante esta situação, questionei a senhora sobre o aspeto do braço, se o local apresentava alguma ferida ou apenas hematoma, assim como se sentia dor em alguma parte do corpo. A senhora disse que não sentia dor noutra local e mostrou o hematoma, sendo-me possível verificar que não apresentava qualquer dano na pele, motivo pelo qual a aconselhei a levar um Thrombocid® gel, que é um MNSRM, cujo princípio ativo é o polisulfato sódico de pentosano. Expliquei que este MNSRM se encontra indicado nas varizes, derrames, hematomas e nódoas negras e deve ser aplicado em camada fina sobre a região da pele afetada, uma ou várias vezes por dia, friccionando ligeiramente, não sendo aconselhada a sua utilização em pele lesada.

Caso prático nº2:

Após tentar marcar uma consulta no dentista, que devido à pandemia se encontrava com consultas limitadas, um senhor deslocou-se à farmácia queixoso com a dor que tinha num dente, e pediu “algo para a dor enquanto esperava pela consulta no dentista, que era na semana seguinte”. Neste seguimento, questionei o utente se já tinha tomado alguma medicação para aliviar a dor, ao qual me respondeu que tinha tomado ibuprofeno 400mg, mas que queria algo “mais local” e que “não queria comprimidos”. Perante as queixas descritas e o pedido do utente, em conjunto com outra farmacêutica, aconselhámos Diclodent®, um MNSRM de venda exclusiva em farmácia. Foi ainda explicado ao utente que este medicamento é um anti-inflamatório não esteroide para aplicação tópica na boca e orofaringe através do gargarejo de 15mL

da solução pura ou diluída em pouca água, 2 a 3 vezes por dia. No fim do atendimento, o utente foi ainda aconselhado a marcar consulta noutro dentista no caso de não melhorar.

Caso prático nº3:

Uma senhora, que se tinha deslocado à farmácia com intuito de aviar receitas que o médico de família tinha prescrito, acabou por dizer que queria também um xarope para o marido. Questionei-a sobre o tipo de tosse (produtiva ou seca), ao qual me respondeu prontamente que era tosse produtiva, mas que já durava há muito tempo. Perguntei se o marido já tinha recorrido a xaropes ou outros produtos, ao que me respondeu que “nenhum xarope lhe fazia efeito”. Por fim, questionei-a ainda sobre se o senhor era fumador ou tinha trabalhado em alguma indústria, ao que me respondeu afirmativamente. Neste contexto, achei melhor chamar uma colega, explicando-lhe que na minha opinião o xarope poderia não ser a melhor solução, e que o marido da senhora deveria marcar uma consulta. A farmacêutica que me ajudou, perante os factos, concordou comigo, e auxiliou-me a explicar à senhora que o xarope não iria tratar o motivo da tosse, e que seria melhor marcar uma consulta para o médico diagnosticar a razão da tosse produtiva e assim indicar o tratamento adequado para a mesma.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Segundo o artigo 2º do Decreto-Lei nº 189/2008 de 24 de setembro, um produto cosmético é definido como “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”. (112)

Tal como referido anteriormente, nas prateleiras da área de atendimento ao público da FSMC existem cosméticos dispostos em lineares consoante a função a que se destinam, sendo possível encontrar produtos de higiene oral, higiene íntima, higiene

capilar, higiene corporal e dermocosmética de diferentes marcas, das quais destaco a Jowae, Phyto e Lierac.

A disponibilidade destes produtos pode estar sujeita a campanhas comerciais e à sazonalidade dos mesmos, motivo pelo qual é importante fazer alterações na sua disposição de forma a destacá-los em momentos oportunos.

Atualmente, dado o aumento da procura deste tipo de produtos por parte da população, torna-se cada vez mais importante apostar na diversidade de marcas e qualidade das mesmas. Neste contexto, é ainda essencial que o farmacêutico esteja apto não só para esclarecer todas as dúvidas e ajudar na escolha do melhor produto, como também seja capaz de diferenciar um problema capaz de ser resolvido usando estes produtos, de um problema que necessite de observação médica.

Dado que o período do estágio incidiu principalmente no início do verão, os produtos mais dispensados foram protetores solares, tendo sido desafiada a montar a montra dos mesmos para que se destacassem. Para além destes, os produtos cosméticos mais dispensados na FSMC incidiram na higiene oral, destacando-se a fixação e limpeza de próteses.

8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos são regulados pelo Decreto-Lei nº 216/2008 de 11 de novembro, que os define como uma categoria de géneros alimentícios destinada à alimentação exclusiva ou parcial de doentes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios ou alguns dos seus nutrientes, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares. (113)

Na FSMC estes produtos têm particular procura pela população idosa que frequentemente enfrenta perda de apetite e consequente perda de peso por não conseguir alcançar as suas necessidades energéticas e proteicas com a alimentação habitual. Por forma a satisfazer tal procura, existiam expostos alguns suplementos nutricionais orais hiperproteicos e hipercalóricos (Fortimel®), assim como cremes de cereais de elevado valor nutricional (Meritene®).

Alguns géneros alimentícios destinados a alimentação especial prescritos em determinadas unidades de saúde são comparticipados pelo Estado, tal como referido anteriormente.

8.3. Produtos dietéticos infantis

Atualmente, segundo orientações da OMS, a duração ideal do aleitamento materno exclusivo, ou seja, sem que seja oferecido ao bebê mais nenhum alimento, é de 6 meses. A partir dos 6 meses de idade, o bebê começa a ingerir outro tipo de alimentos para além do leite materno, como papas ou sopas, mantendo o aleitamento até aos 2 anos de idade ou mais. (114)

No entanto, apesar das vantagens do aleitamento materno, existem mulheres que não conseguem ou decidem não amamentar. Nestes casos, é necessário substituí-lo até que o bebê se consiga integrar no regime alimentar da família. Desta forma, existem diversos leites e fórmulas infantis aconselhados consoante a idade: leite para lactentes (até cerca dos 4 a 6 meses de idade, quando o leite é a única fonte de alimentação), leite de transição (dos 4 aos 12 meses, quando são introduzidos os alimentos sólidos) e ainda os leites de crescimento ou continuação (dos 12 meses aos 36 meses). (114,115)

Existem lactentes que necessitam de leites específicos destinados a corrigir certas disfunções existentes como é o caso dos leites hipoalergénicos, antirregurgitantes, anticólicas, antidiarreicos, anti-obstipação e fórmulas especiais, que incluem o leite em pó sem lactose e as fórmulas hidrolisadas.

Relativamente às farinhas infantis, que constituem um elemento importante na fase de transição, é possível dividi-las em lácteas (preparação com água) ou não-lácteas (preparação com leite).

Como já foi referido anteriormente, a população alvo da FSMC é maioritariamente geriátrica, motivo pelo qual não existe muita procura de produtos dietéticos infantis. Contudo, existem disponíveis alguns dos produtos supra mencionados. Para além dos produtos dietéticos infantis, existem ainda disponíveis na farmácia outros produtos de puericultura, como é o caso das tetinas, biberons, chuchas e produtos de higiene para muda da fralda.

8.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

A fitoterapia, ou terapia baseada no uso medicinal de plantas, é um mercado que tem vindo a ganhar algum peso nos últimos anos, refletindo-se também no espaço da farmácia comunitária, principalmente enquanto terapia complementar.

Segundo o Decreto-Lei nº176/2006 de 30 de agosto, alterado pelo artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 112/2019, define-se «medicamento à base de plantas» como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais

substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”. (96)

Esta definição pode gerar alguma confusão nos utentes, que muitas vezes pensam que estes produtos são inócuos por serem “naturais”. Neste contexto, o papel do farmacêutico é essencial, principalmente no que concerne as possíveis interações com fármacos de tratamento crónico.

Um outro segmento que tem vindo a crescer exponencialmente é o dos suplementos alimentares, regulados pelo Decreto-Lei nº136/2003 de 28 de junho, que os define como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”. (116)

No caso dos suplementos alimentares, a sua procura centra-se primordialmente na obtenção de bem estar físico e/ou mental, através da atenuação e prevenção das consequências que advêm do stress, fadiga, alimentação deficitária, envelhecimento, entre outras agressões.

De forma geral, ao contrário do que acontecia para os suplementos alimentares, na FSMC a procura de produtos de fitoterapia não era regular, motivo pelo qual estes não se encontravam em grandes quantidades em stock. Dentro dos suplementos alimentares, os que tive oportunidade de aconselhar e dispensar mais regularmente eram em forma de cápsula ou ampolas bebíveis e continham principalmente glucosamina, magnésio, ômega 3, 6 e 9, ginko biloba, entre outros.

8.5. Medicamentos de uso veterinário

Os medicamentos de uso veterinário constituem não só um bem público e recursos indispensáveis para a defesa da saúde e bem estar dos animais e da população, como também são essenciais como instrumento de salvaguarda das produções animais que impactam diretamente na economia alimentar. (117)

Neste sentido, são definidos segundo o artigo 3º do Decreto-Lei nº 148/2008 de 29 de julho, alterado pelo Decreto-Lei nº 314/2009 de 29 de Outubro como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser

utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. Por forma a distingui-los de forma mais fácil, são identificados pela inscrição “uso veterinário” em fundo verde. (117)

Na FSMC o segmento veterinário é residual, ocupando um papel mais pequeno no espaço interno. Tal deve-se ao facto de, pela sua localização geográfica, ter procura apenas de produtos como anticoncepcionais e antiparasitários internos e externos para animais domésticos (ex: cães e gatos). No entanto, apesar de o stock ser limitado, quando um utente pretende um produto que não consta no inventário este é encomendado aos fornecedores.

O aconselhamento nesta área foi algo que me suscitou algumas dúvidas durante o estágio, que eram prontamente esclarecidas pela equipa da farmácia. Foi-me ainda explicado que nesta área é necessário ter sempre em consideração o peso e por vezes a idade do animal, e que alguns métodos contraceptivos a longo prazo podem ser prejudiciais para a saúde dos animais, motivo pelo qual se deve encaminhar para um veterinário.

8.6. Dispositivos médicos

Segundo a Diretiva dos Dispositivos Médicos 93/42/CEE, adaptada para a lei nacional pelo Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, um dispositivo médico (DM) define-se como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: 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; ou controlo da conceção”. (118,119)

Dentro deste tipo de produtos, e com base em critérios pré-definidos como os potenciais riscos inerentes à utilização do dispositivo e os possíveis incidentes relacionados com as características e/ou funcionamento do dispositivo, bem como a duração do contacto do dispositivo com o corpo humano; a invasibilidade no corpo

humano e a anatomia afetada pela uso do dispositivo, permitem classificá-los em três classes: dispositivos de baixo risco (classe I); dispositivos de médio risco (classe IIa de baixo médio risco e os de classe IIb de alto médio risco) e dispositivos de alto risco (classe III). (118)

A demarcação de uma fronteira entre dos DM e outros produtos é estabelecida pela finalidade prevista pelo fabricante do produto em questão e o seu mecanismo principal de ação no corpo humano. (120)

No que concerne os DM mais frequentemente dispensados na FSMC, estes incluem os dispositivos destinados à recolha de fluídos corporais (sacos coletores de urina, sacos para ostomia e fraldas e pensos para incontinência); dispositivos destinados à imobilização de partes do corpo e/ou aplicar força ou compressão (meias de compressão) e ainda DM para Diagnóstico In Vitro para autodiagnóstico (teste de gravidez). Destes, os que apresentaram maior desafio durante o período de estágio foram as meias de compressão, uma vez que os utentes não têm por hábito fazer as medições em casa logo que acordam, dificultando a escolha acertada das mesmas.

9. Preparação de medicamentos

9.1. Medicamentos manipulados

A industrialização do medicamento apresentou-se como um dos pontos de viragem fulcrais na história das ciências da saúde, uma vez que levou ao aumento da escala de produção medicamentosa tradicional nas farmácias de oficina. Esta mudança no panorama não passou apenas pelo aumento da escala, permitiu também a resolução de alguns problemas que surgiram da cientificação da farmácia e do aumento das especificidades das ciências farmacêuticas, como a emergência de novas formas farmacêuticas e o desenvolvimento da síntese química. (121)

Neste sentido, e como resultado da evolução supramencionada, a prescrição de medicamentos manipulados caiu em desuso para a maioria dos utentes. No entanto, dada a individualidade e especificidade de alguns perfis farmacoterapêuticos, a manipulação de medicamentos continua a fazer parte integrante e diferenciadora da formação de um farmacêutico. Assim, de acordo com a Portaria nº 594/2004 de 2 de junho, medicamento manipulado (MM) define-se como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares”. (121,122)

Na FSMC, apesar de não ser frequente a manipulação de medicamentos, existe um laboratório destinado à sua preparação que reúne todas as condições de iluminação,

temperatura, humidade e ventilação, assim como todo o material necessário à preparação oficial. Neste espaço existem também documentação de suporte à preparação e ao registo das preparações efetuadas, bem como local específico de armazenamento de matérias primas e material de acondicionamento. (83)

Durante o presente estágio tive oportunidade de participar ativamente na preparação de uma Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação, seguindo o processo normalizado do Formulário Galénico Português. Após a preparação do referido medicamento, procedi ao seu acondicionamento, rotulagem e preenchimento da ficha de cálculo do preço a reivindicar ao utente. Apraz-me ainda referir que me foram veiculadas todas as noções de segurança, higiene e conduta a adotar antes, durante e após a tarefa em questão, bem como os cuidados a ter com as matérias primas utilizadas.

9.2. Preparação extemporânea

A estabilidade física e química de um medicamento é um aspeto fundamental para a sua segurança, desta forma, existem alguns medicamentos que requerem preparação extemporânea de forma a garantir a sua conservação até ao momento da administração.

Neste tipo de situações é importante informar os utentes acerca das particularidades inerentes a estes medicamentos, como a sua validade limitada, condições de conservação e a obrigatoriedade de agitar as suspensões antes da sua administração para garantir que a preparação se encontra homogénea e a dosagem dispensada é uniforme.

No presente estágio procedi à reconstituição de um xarope *Clavamox ES* (amoxicilina + ácido clavulânico) seguindo as instruções que se encontravam disponíveis na embalagem do mesmo. Neste atendimento foi-me também explicado que é importante fazer a verificação da posologia segundo as indicações do folheto e com base no peso do indivíduo, uma vez que é recorrente, principalmente em crianças, ser utilizado um valor incorreto do peso no cálculo dada a variação constante do peso das mesmas.

9.3. Preparação individualizada de medicação

A FSMC não dispõe de serviços ao público, no entanto, para os utentes do centro de dia da ASMMC, é feita a preparação e entrega da medicação através do sistema de Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Este sistema consiste no reacondicionamento de formas farmacêuticas sólidas orais em dispositivos de

múltiplos compartimentos, agrupados em função do momento em que devem ser administrados ao longo do dia. A embalagem final contém as informações necessárias para a correta administração das tomas e é hermeticamente fechada após a sua preparação.

A contribuição deste sistema para assegurar a utilização correta, efetiva e segura do medicamento é considerável, dado que quando a gestão da medicação é assumida por um profissional de saúde, são evitados muitos erros associados à administração. Desta forma, os medicamentos passam a ser administrados na dosagem certa e sem esquecimentos.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar PIM, sob supervisão atenta de um farmacêutico. Foi uma das tarefas que mais gosto me proporcionou, dadas as vantagens que traz para o utente. Como esta preparação de medicação se destinava aos utentes do apoio da ASMMC, pude verificar uma polimedicação geriátrica marcada, sendo as possíveis patologias associadas mais comuns a hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidémias e quadros depressivos e de ansiedade.

10. Conferência do receituário e faturação

Como referido no ponto “7.1.4. Regimes de Comparticipação”, existem planos de comparticipação para produtos de saúde sujeitos a receita médica que são suportados pelo Estado ou outra entidade, reduzindo assim a percentagem do PVP paga pelo utente no momento da dispensa. Para que a farmácia seja reembolsada pela entidade que comparticipa o produto dispensado é necessário proceder à conferência, faturação e envio do receituário.

Deste modo, no final de cada mês, no caso da FSMC, a DT da farmácia procede à conferência do receituário, analisando se os fármacos dispensados correspondem aos prescritos, a validade da receita, assinatura do médico e organismo de comparticipação. Sempre que seja detetado um erro nas receitas, este deve ser corrigido, caso possível. Todas as correções têm que ser devidamente justificadas e rubricadas.

Após a conferência, as receitas são organizadas por organismo de complementaridade e procede-se ao seu loteamento. Para tal, é necessário picar o código de barras de todas as receitas, sendo que o lote poderá ter no máximo 30 receitas, e quando este se encontra completo é emitido o Verbete de Identificação do Lote, documento que é carimbado, assinado e anexado às receitas do lote em questão. Quando todos os lotes estão fechados, procede-se à impressão da Relação Resumo de Lotes, que permite fazer a verificação final de todos os lotes existentes, assim como da Fatura Mensal, em sextuplicado, documentos que após carimbados e assinados devem

acompanhar os lotes das receitas médicas e os respetivos verbetes. Das seis cópias impressas, apenas três são enviadas em conjunto com os já referidos documentos, sendo que das restantes uma permanece na farmácia e duas são enviadas para a contabilidade.

Relativamente às receitas desmaterializadas, o programa informático gera um único lote, sem restrição de número de receitas, cuja comunicação à Administração Central do Sistema de Saúde - Centro de Conferência de Faturas (ACSS-CCF) é efetuada informaticamente.

As receitas cuja comparticipação é assegurada pelo SNS e toda a documentação associada, deve ser enviada para a Administração Regional de Saúde (ARS) até às 18h do 10º dia do mês seguinte ao mês a que respeitam as prestações, com a respetiva guia de transporte dos correios. No caso da comparticipação ser assegurada por outros organismos, deverá ser enviada para a Associação das Farmácias Portuguesas (AFP) que funciona como um intermediário entre os organismos e as farmácias.

Uma vez conferido o receituário pelo CCF, a farmácia é reembolsada com o valor correspondente ao montante da comparticipação dos medicamentos. As receitas médicas que não estejam em conformidade são devolvidas à farmácia, que poderá corrigir a irregularidade e enviar essas receitas corrigidas nos lotes do mês seguinte, para nova conferência.

Durante o presente estágio tive a oportunidade de acompanhar todo o processo de conferência, organização, faturação e envio do receituário. Foi-me também transmitida a importância desta função, uma vez que dela depende o reembolso do dinheiro das comparticipações, cujos valores são avultados e contribuem para o bem estar financeiro da farmácia. No que diz respeito a correções de receitas, não tive oportunidade de presenciar nenhuma, contudo foi-me explicado que por vezes pode ser necessário contactar o utente ou o médico prescriptor por forma a que a receita fique conforme.

11. Gestão farmacêutica

O setor farmacêutico sofreu severas alterações a nível financeiro no decorrer dos últimos anos, tornando o conhecimento em gestão uma ferramenta fulcral no auxílio da prática profissional farmacêutica. Assim, dada a atual conjuntura económica do país, é fundamental que uma boa gestão acompanhe sempre as competências profissionais e científicas por forma a garantir o sucesso e desempenho lucrativo de uma farmácia.

As noções de gestão foram-me passadas desde o início do meu estágio, na medida em que me foi explicado todo o processo de escolha de fornecedores e de que forma essas escolhas influenciavam as escolhas dos produtos dispensados ao balcão. Também

no processo de receção de encomendas fui frequentemente incentivada a perceber todas as informações que as faturas nos transmitem, e que é necessário ter sempre em atenção se o fornecedor escolhido foi o mais rentável para a farmácia.

No que diz respeito ao controlo da gestão feita na farmácia, tive a oportunidade de acompanhar o trabalho do responsável pela gestão, que me explicou quais eram os principais parâmetros monitorizados mensalmente e a razão da sua escolha. Entre os parâmetros controlados, encontra-se a faturação mensal e a sua comparação com o período homólogo, permitindo verificar se houve crescimento ou se é necessário fazer ajustes. Outros aspetos que são mensalmente controlados são o valor em stock parado, o valor total do inventário e o valor médio de vendas, que permitem ao responsável pela gestão fazer alterações nos stocks mínimos e máximos, afetando diretamente as encomendas feitas.

Para além do controlo supramencionado, e dada a sazonalidade de alguns produtos de saúde, é feito um quadro com os objetivos de venda mensais que orientam a equipa para priorizar a venda de determinados produtos. Tal pode ter como propósito o aumento do número de unidades dispensadas, aumento da cota de mercado, aumento do *cross e up selling* ou o escoamento de produtos em fim de validade.

12. COVID-19: plano de contingência

A 7 de janeiro de 2020 as autoridades chinesas identificaram um novo coronavírus como agente causador de um surto de pneumonia em trabalhadores e frequentadores do mercado de peixe, mariscos vivos e aves na cidade de Wuhan, na China. (123,124)

O surto que teve início em Wuhan propagou-se para outros países, tendo sido considerado pandemia pela OMS a 11 de Março de 2020. No dia 18 de março de 2020 foi decretado estado de emergência em Portugal, através do Decreto do Presidente da República n.º 14-A/2020, de 18 de março.

Neste contexto, foi necessária a implementação de um plano de contingência na ASMMC, tendo este sido ativado a 10 de março de 2020.

As medidas adotadas pela associação foram organizadas num documento que foi dividido em 6 secções, sendo elas: medidas preventivas COVID-19; protocolo a seguir na presença de um caso suspeito; contactos e localização da área de isolamento destinada aos casos suspeitos; medidas extraordinárias adotadas; medidas preventivas complementares implementadas e medidas extraordinárias – apoio domiciliário.

No que concerne o espaço da farmácia propriamente dito, este foi incluído no plano da ASMMC, contudo algumas das medidas implementadas seguiram as orientações fornecidas pela Associação das Farmácias Portuguesas, tais como alteração no espaço

de atendimento, horário de atendimento, receção de encomendas, e relação interpessoal.

Quanto ao atendimento, numa fase inicial, foi realizado ao postigo, para evitar contaminação das superfícies mais expostas da farmácia. Posteriormente, e com base na evolução da pandemia, foi decidido pela direção da ASMMC em conjunto com a direção técnica da farmácia abrir novamente as portas da farmácia ao público, tendo sido colocados acrílicos nos balcões de atendimento, linhas que delimitavam a proximidade entre utentes e do balcão de atendimento, e ainda alguma sinalética com indicação de que não era permitido mexer nos produtos expostos.

O horário de atendimento também sofreu alterações, devidamente notificadas ao INFARMED, I.P., tendo a farmácia começado a fechar da 13h30 às 14h30 para desinfeção de todas as superfícies passíveis de contaminação

No que diz respeito à receção de encomendas, esta passou a ter uma etapa de desinfeção dos contentores dos medicamentos no exterior da farmácia.

Por fim, no que concerne a equipa, esta foi dividida em dois turnos tipo espelho, que não se cruzavam pessoalmente, para diminuir a probabilidade de propagação do vírus.

O presente estágio sofreu uma interrupção de 14 de março até 10 de maio de 2020, devido à pandemia de COVID-19, período no qual fui desafiada pela equipa da farmácia a escrever alguns artigos informativos com o tema geral COVID-19, os quais se intitularam de: “COVID-19: a doença causada pelo novo coronavírus”, “COVID-19: o que está a acontecer durante a pandemia” e “COVID-19: desconfinamento”.

13. Conclusão

O contexto atual em que vivemos encontra-se repleto de desafios no que à saúde pública concerne, criando desta forma entraves ao bom funcionamento do Sistema de Saúde e ao desenvolvimento das capacidades dos profissionais que o constituem. Uma vez que o presente estágio teve lugar em plena pandemia provocada pela doença COVID-19, os obstáculos impostos aumentaram conduzindo a um crescimento no sentido de responsabilidade assumido em ambiente de FC.

Neste seguimento, e após terminar o estágio na FSMC, é-me possível afirmar que o mesmo foi responsável por uma mudança na minha visão do que é a profissão farmacêutica, assim como na clarificação do que é atualmente o papel do farmacêutico e a sua importância junto da comunidade. O presente estágio, foi igualmente importante no que respeita o meu crescimento pessoal e profissional, o que se deveu principalmente à fantástica equipa que me recebeu, na medida em que sempre se

mostraram disponíveis para esclarecer qualquer dúvida e me incentivaram constantemente a aprender mais e fazer melhor. Esta motivação constante permitiu-me ainda desenvolver a minha percepção do domínio da prática farmacêutica, tanto no plano científico como no plano financeiro, uma vez que só em contexto real conseguimos ter noção do negócio que se encontra a suportar o espaço de saúde que é a farmácia comunitária.

Referências

1. WHO. Antimicrobial resistance [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. WHO. Antimicrobial resistance: Global Report on Surveillance. 2014.
3. Pormohammad A, Nasiri MJ, Azimi T. Prevalence of antibiotic resistance in escherichia coli strains simultaneously isolated from humans, animals, food, and the environment: A systematic review and meta-analysis. *Infect Drug Resist.* 2019;12:1181–97.
4. Chandra P, Sharma RK, Arora DS. Antioxidant compounds from microbial sources: A review [Internet]. Vol. 129, *Food Research International*. Elsevier Ltd; 2019. 108849 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108849>
5. Pappalardo G, Di Vita G, Zanchini R, La Via G, D’Amico M. Do consumers care about antioxidants in wine? The role of naturally resveratrol-enhanced wines in potential health-conscious drinkers’ preferences. *Br Food J.* 2019;122(8):2689–705.
6. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of gram-negative bacteria to current antibacterial agents and approaches to resolve it. *Molecules.* 2020;25(6).
7. Mittal RP, Rana A, Jaitak V. Essential Oils: An Impending Substitute of Synthetic Antimicrobial Agents to Overcome Antimicrobial Resistance. *Curr Drug Targets.* 2018;20(6):605–24.
8. Jamir L, Kumar V, Gat Y, Kumar A, Kaur S. Wine: a potential source of antimicrobial compounds. *J Wine Res.* 2019;30(3):220–37.
9. Rajinder Pal Mittal VJ. Plant-Derived Natural Alkaloids as New Antimicrobial and Adjuvant Agents in Existing Antimicrobial Therapy. *Curr Drug Targets.* 2019;20(14).
10. Perumal Samy R, Gopalakrishnakone P. Therapeutic potential of plants as antimicrobials for drug discovery. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2010;7(3):283–94.

11. Papadopoulou C, Soulti K, Roussis IG. Potential antimicrobial activity of red and white wine phenolic extracts against strains of staphylococcus aureus, escherichia coli and Candida albicans. *Food Technol Biotechnol.* 2005;43(1):41–6.
12. Jackson RS. *Wine Science: Principles and Applications.* 3rd ed. Journal of Chemical Information and Modeling. Elsevier Inc.; 2008. 1–6 p.
13. Hirst KK. The Origins and History of Winemaking [Internet]. ThoughtCo. 2020 [cited 2020 Aug 1]. Available from: <https://www.thoughtco.com/wine-origins-archaeology-and-history-173240>
14. Wurz DA. Wine and health: A review of its benefits to human health. *BIO Web Conf.* 2019;12:04001.
15. Fehér J, Lengyel G, Lugasi A. The cultural history of wine - Theoretical background to wine therapy. *Cent Eur J Med.* 2007;2(4):379–91.
16. Sohaib Haseeb BSc , Bryce Alexander MD , Ricardo Lopez Santi MD , Alvaro Sosa Liprandi MD ABM. What's in Wine? A Clinician's Perspective. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;
17. Iriti M, Varoni EM. Cardioprotective effects of moderate red wine consumption: Polyphenols vs. ethanol. *J Appl Biomed* [Internet]. 2014;12(4):193–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jab.2014.09.003>
18. Arvanitoyannis IS, Ladas D, Mavromatis A. Potential uses and applications of treated wine waste: A review. *Int J Food Sci Technol.* 2006;41(5):475–87.
19. Miller ED, Dziejczak A, Saluk-Bijak J, Bijak M. A review of various antioxidant compounds and their potential utility as complementary therapy in multiple sclerosis. *Nutrients.* 2019;11(7).
20. Leal C, Santos RA, Pinto R, Queiroz M, Rodrigues M, José Saavedra M, et al. Recovery of bioactive compounds from white grape (*Vitis vinifera* L.) stems as potential antimicrobial agents for human health. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2020;27(4):1009–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.02.013>
21. García-Lomillo J, González-SanJosé ML, Del Pino-García R, Rivero-Pérez MD, Muñoz-Rodríguez P. Antioxidant and antimicrobial properties of wine byproducts and their potential uses in the food industry. *J Agric Food Chem.* 2014;62(52):12595–602.
22. Bermann PE. Aging Skin: Causes, Treatments, and Prevention. *Nurs Clin North Am.* 2007;42(3):485–500.
23. Cabral C, Pita JR. A evolução das formas farmacêuticas. 2015. 1–36 p.

24. Ung CH, In YL, Uang ZH, Ang JF. Delivery of Resveratrol , a Red Wine Polyphenol , from Solutions and Hydrogels via the Skin. 2008;31:955–62.
25. Alfred MGZ-B, Zulliger. Wine containing skin-care products. *EUA*; 4,784,847, 1988.
26. Monagas M, Gómez-Cordovés C, Bartolomé B, Laureano O, Ricardo Da Silva JM. Monomeric, Oligomeric, and Polymeric Flavan-3-ol Composition of Wines and Grapes from *Vitis vinifera* L. Cv. Graciano, Tempranillo, and Cabernet Sauvignon. *J Agric Food Chem*. 2003;51(22):6475–81.
27. Soleas GJ, Diamandis EP GD. Wine as a Biological Fluid: History, Production, and Role in Disease Prevention. *J Clin Lab Anal*. 1997;11:287–313(5).
28. Moreno-Arribas MV, Polo MC. Wine chemistry and biochemistry. *Wine Chemistry and Biochemistry*. 2009. 1–735 p.
29. Heras-Roger J, Díaz-Romero C, Darias-Martín J. A comprehensive study of red wine properties according to variety. *Food Chem* [Internet]. 2016;196(October):1224–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.10.085>
30. Xu Y, Burton S, Kim C, Sismour E. Phenolic compounds, antioxidant, and antibacterial properties of pomace extracts from four virginia-grown grape varieties. *Food Sci Nutr*. 2016;4(1):125–33.
31. Latruffe N, Rifler J-P. Special Issue: Wine and Vine Components and Health. *Diseases*. 2019;7(1):30.
32. Teissedre P-L, Jourdes M. Tannins and Anthocyanins of Wine: Phytochemistry and Organoleptic Properties BT - Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes. In: Ramawat KG, Mérillon J-M, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 2255–74. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-22144-6_73
33. Sharma A, Biharee A, Kumar A, Jaitak V. Antimicrobial Terpenoids as a Potential Substitute in Overcoming Antimicrobial Resistance. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2020;21(August):104720. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104720>
34. Cushnie TPT, Lamb AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26(5):343–56.
35. Sousa JC de. *Manual de Antibióticos Antibacterianos*. 2ª. 2006.
36. Goering R V., Dockrell HM, Zuckerman M, Roitt IM, Chiodini PL. *Mim's Medical Microbiology*. 5ª. 2013.
37. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology* 7th. 2013. 261 p.

38. Costerton JW, Ingram JM, Cheng KJ. Structure and function of the cell envelope of gram negative bacteria. *Bacteriol Rev.* 1974;38(1):87–110.
39. Acedo JZ, Chiorean S, Vederas JC, van Belkum MJ. The expanding structural variety among bacteriocins from Gram-positive bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2018;42(6):805–28.
40. Weissfeld BFDSA. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology.* 12th ed. 2007.
41. Lehmann V, Rietschel ETH, Shaw ANDDH. *Lipopolysaccharides of Gram-Negative Bacteria.* Vol. 17. 1982.
42. Malande OO, Nuttall J, Pillay V, Bamford C, Eley B. A ten-year review of ESBL and non-ESBL *Escherichia coli* bloodstream infections among children at a tertiary referral hospital in South Africa. *PLoS One.* 2019;14(9):1–16.
43. Nguyen MT, Götz F. Lipoproteins of Gram-Positive Bacteria: Key Players in the Immune Response and Virulence. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016;80(3):891–903.
44. Archer GL. *Staphylococcus aureus : A Well-Armed Pathogen.* 1998;1179–81.
45. Tavanti A, Davidson AD, Fordyce MJ, Gow NAR, Maiden MCJ, Odds FC. Population structure and properties of *Candida albicans*, as determined by multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol.* 2005;43(11):5601–13.
46. Shibata N, Suzuki A, Kobayashi H, Okawa Y. Chemical structure of the cell-wall mannan of *Candida albicans* serotype A and its difference in yeast and hyphal forms. *Biochem J.* 2007;404(3):365–72.
47. CDC. *Candidiasis* [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [cited 2020 Jul 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/>
48. Biharee A, Sharma A, Kumar A, Jaitak V. Antimicrobial flavonoids as a potential substitute for overcoming antimicrobial resistance. *Fitoterapia.* 2020;146(June).
49. Pastorkova E, Zakova T, Landa P, Novakova J, Vadlejš J, Kokoska L. Growth inhibitory effect of grape phenolics against wine spoilage yeasts and acetic acid bacteria. *Int J Food Microbiol* [Internet]. 2013;161(3):209–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.12.018>
50. Sánchez MC, Ribeiro-Vidal H, Esteban-Fernández A, Bartolomé B, Figuero E, Moreno-Arribas M V., et al. Antimicrobial activity of red wine and oenological extracts against periodontal pathogens in a validated oral biofilm model. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):1–12.
51. Gutiérrez-Venegas G, Gómez-Mora JA, Meraz-Rodríguez MA, Flores-Sánchez MA, Ortiz-Miranda LF. Effect of flavonoids on antimicrobial activity of microorganisms present in dental plaque. *Heliyon.* 2019;5(12).

52. Vestergaard M, Ingmer H. Antibacterial and antifungal properties of resveratrol. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2019;53(6):716–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.02.015>
53. Zhang L, Kong Y, Wu D, Zhang H, Wu J, Chen J, et al. Three flavonoids targeting the β -hydroxyacyl-acyl carrier protein dehydratase from *Helicobacter pylori*: Crystal structure characterization with enzymatic inhibition assay. *Protein Sci.* 2008;17(11):1971–8.
54. Ohemeng KA, Podlogar BL, Nguyen VN, Bernstein JI, Krause HM, Hilliard JJ, et al. DNA gyrase inhibitory and antimicrobial activities of some diphenic acid monohydroxamides. *J Med Chem.* 1997;40(20):3292–6.
55. Plaper A, Golob M, Hafner I, Oblak M, Šolmajer T, Jerala R. Characterization of quercetin binding site on DNA gyrase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;306(2):530–6.
56. Silva LN, Zimmer KR, Macedo AJ, Trentin DS. Plant Natural Products Targeting Bacterial Virulence Factors. *Chem Rev.* 2016;116(16):9162–236.
57. Haraguchi H, Tanimoto K, Tamura Y, Mizutani K, Kinoshita T. Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. *Phytochemistry.* 1998;48(1):125–9.
58. Hertel W, Peschel G, Ozegowski JH, Müller PJ. Inhibitory effects of triterpenes and flavonoids on the enzymatic activity of hyaluronic acid-splitting enzymes. *Arch Pharm (Weinheim).* 2006;339(6):313–8.
59. Lee JH, Regmi SC, Kim JA, Cho MH, Yun H, Lee CS, et al. Apple flavonoid phloretin inhibits *Escherichia coli* O157:H7 biofilm formation and ameliorates colon inflammation in rats. *Infect Immun.* 2011;79(12):4819–27.
60. Vikram A, Jayaprakasha GK, Jesudhasan PR, Pillai SD, Patil BS. Suppression of bacterial cell-cell signalling, biofilm formation and type III secretion system by citrus flavonoids. *J Appl Microbiol.* 2010;109(2):515–27.
61. Pathogens LH. Antifungal Activity of Phenolic and Polyphenolic Compounds from Different Matrices of *Vitis vinifera*. 2020;
62. Oh I, Yang WY, Chung SC, Kim TY, Oh KB, Shin J. In vitro sortase A inhibitory and antimicrobial activity of flavonoids isolated from the roots of *Sophora flavescens*. *Arch Pharm Res.* 2011;34(2):217–22.
63. Liu B, Chen F, Bi C, Wang L, Zhong X, Cai H, et al. Quercitrin, an inhibitor of sortase A, interferes with the adhesion of *Staphylococcus aureus*. *Molecules.* 2015;20(4):6533–43.

64. Yang WY, Won TH, Ahn CH, Lee SH, Yang HC, Shin J, et al. Streptococcus mutans sortase A inhibitory metabolites from the flowers of Sophora japonica. *Bioorganic Med Chem Lett* [Internet]. 2015;25(7):1394–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.02.051>
65. Reygaert WC. The antimicrobial possibilities of green tea. *Front Microbiol*. 2014;5(AUG):1–8.
66. Fathima A, Rao JR. Selective toxicity of Catechin—a natural flavonoid towards bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2016;100(14):6395–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-016-7492-x>
67. Amin MU, Khurram M, Khattak B, Khan J. Antibiotic additive and synergistic action of rutin, morin and quercetin against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15(1):1–12.
68. Palmeira-De-Oliveira A, Gaspar C, Palmeira-De-Oliveira R, Silva-Dias A, Salgueiro L, Cavaleiro C, et al. The anti-Candida activity of *Thymbra capitata* essential oil: Effect upon pre-formed biofilm. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2012;140(2):379–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.029>
69. Wayne C and LSI. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Bacteria, Approved Standard-Fourth Edition. *Clin Lab Stand Inst*.
70. CLSI. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts M60. 1st ed. 2017.
71. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing M100. 27th ed. 2017.
72. Holtremann F. Procedimento operativo - Determinação da capacidade antioxidante por redução do DPPH. 2019.
73. Waite JG, Daeschel MA. Contribution of wine components to inactivation of food-borne pathogens. *J Food Sci*. 2007;72(7).
74. Ricke SC. Perspectives on the use of organic acids and short chain fatty acids as antimicrobials. *Poult Sci*. 2003;82(4):632–9.
75. Santoro HC, Skroza D, Dugandžić A, Boban M, Šimat V. Antimicrobial Activity of Selected Red and White Wines against *Escherichia coli*: In Vitro Inhibition Using Fish as Food Matrix. *Foods*. 2020;9(7):1–12.
76. Radovanovic A. Free radical scavenging and antibacterial activities of southern Serbian red wines. *J Food Chem*. 2009;117:326–31.
77. De Beer D, Joubert E, Gelderblom WCA, Manley M. Antioxidant activity of South African red and white cultivar wines: Free radical scavenging. *J Agric Food Chem*. 2003;51(4):902–9.

78. De Beer D, Joubert E, Gelderblom WCA, Manley M. Antioxidant activity of South African red and white cultivar wines and selected phenolic compounds: In vitro inhibition of microsomal lipid peroxidation. *Food Chem.* 2005;90(4):569–77.
79. Carpena M, Pereira AG, Prieto MA, Simal-Gandara J. Wine aging technology: Fundamental role of wood barrels. *Foods.* 2020;9(9):1–25.
80. Fuhrman B, Volkova N, Suraski A, Aviram M. White wine with red wine-like properties: Increased extraction of grape skin polyphenols improves the antioxidant capacity of the derived white wine. *J Agric Food Chem.* 2001;49(7):3164–8.
81. Romanet R, Coelho C, Liu Y, Bahut F, Ballester J, Nikolantonaki M, et al. The antioxidant potential of white wines relies on the chemistry of sulfur-containing compounds: An optimized DPPH assay. *Molecules.* 2019;24(7).
82. Schneider V, Muller J, Schmidt D. Oxygen consumption by postfermentation wine yeast lees: Factors affecting its rate and extent under oenological conditions. *Food Technol Biotechnol.* 2016;54(4):395–402.
83. Farmacêuticos O Dos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). Cons Nac da Qualidade, 3ª edição [Internet]. 2009;3ªEdição:53. Available from:
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
84. Lei n.º 2125. Diário do Gov nº 67/1965, Série I 1965-03-20.
85. Decreto-Lei n.º 48547. Diário do Governo n.º 202/1968, Série I de 1968-08-27.
86. Decreto-Lei n.º 307/2007. Diário da República nº 168/2007, Série I 2007-08-31.
87. Deliberação n.º 1502/2014. Diário da República nº 145/2014, Série II 2014-07-30.
88. INFARMED. Deliberação n.º414/CD/2007, de 29 de Outubro.
89. INFARMED IP. Circular Informativa 019/CD/100.20.200, de 15 de Fevereiro de 2015.
90. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1998;1–9.
91. Romão NJMHA. Qual a perceção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância. Ordem dos Farm [Internet]. 2016;1–52. Available from:
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Nuno_Jorge_Mangorrinha_Henriques_Amorim_Romao.pdf

92. Silva JC Da, Soares M, Martins S. Reações Adversas a Medicamentos-Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG). Infarmed [Internet]. 2012;6-9. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM/ANALISE_PORTAL_RAM/Versao_2_Relatorio_1_ano_Portal_RAM.pdf
93. INFARMED IP. Farmacovigilância [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 29]. p. 6-8. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>
94. Direção Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV). Notificação de reações adversas [Internet]. [cited 2020 Jul 29]. Available from: <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=10128953&cboui=10128953>
95. VALORMED. Quem somos [Internet]. 2013 [cited 2020 Jul 29]. Available from: <http://pt.raizen.com.br/a-raizen/quem-somos>
96. Decreto-Lei n.º 176/2006. Diário da República nº 167/2006, Série I 2006-08-30.
97. Decreto-Lei n.º 15/93. Diário da República nº 18/1993, Série I-A 1993-01-22.
98. WHO. ATC / DDD Index 2020 [Internet]. [cited 2020 Aug 3]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
99. Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março. Diário da República, nº37/2014, Série II 2014-02-21.
100. Ferreira J. A Farmácia Comunitária - Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. 2003 [cited 2020 Jul 11]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
101. INFARMED I.P. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. Ministério da Saúde [Internet]. 2014;1-23. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_prescricao.pdf
102. INFARMED IP. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Ministério da Saúde. 2018;3:1-23.
103. Portaria n.º 224/2015. Diário da República nº 144/2015, Série I 2015-07-27.
104. Portaria n.º 284-A/2016. Diário da República nº 212/2016, 1º Supl Série I 2016-11-04.

105. Portaria n.º 195-D/2015. Diário da República n.º 125/2015, 1º Supl Série I 2015-06-30.
106. Portaria n.º 1319/2010. Diário da República n.º 250/2010, Série I 2010-12-28.
107. Portaria n.º 287/2016. Diário da República n.º 216/2016, Série I 2016-11-10.
108. Social S. Complemento solidário para idosos [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 27]. Available from: <http://www.seg-social.pt/complemento-solidario-para-idosos>
109. Despacho n.º 17690/2007. Diário da República, n.º154/2007, Série II, 2007-08-10.
110. Roque MJ. Automedicação Responsável [Internet]. Apifarma. [cited 2020 Jul 25]. Available from: <https://www.apifarma.pt/apifarma/areas/automedicacao/Paginas/automedicacao.aspx>
111. Automedicação e bom senso [Internet]. Farmácias Portuguesas. [cited 2020 Jul 25]. Available from: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/doencas-cronicas/automedicacao-e-bom-senso.html>
112. Decreto-Lei n.º 189/2008. Diário da República n.º 185/2008, Série I 2008-09-24.
113. Decreto-Lei n.º 216/2008. Diário da República n.º 219/2008, Série I 2008-11-11.
114. WHO. Health topics: Breastfeeding [Internet]. 2018. [cited 2020 Jul 26]. Available from: <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>
115. Levy L, Bértolo H. Manual de Aleitamento Materno. Man Aleitamento Matern [Internet]. 2012; Available from: <http://www.nutritotal.com.br/publicacoes/files/210--ManualAleitamentoMaterno.pdf>
116. Decreto-Lei n.º 136/2003. Diário da República n.º 147/2003, Série I-A 2003-06-28.
117. Decreto-Lei n.º 148/2008. Diário da República n.º 145/2008, Série I 2008-07-29.
118. Decreto-Lei n.º 145/2009. Diário da República n.º 115/2009, Série I 2009-06-17.
119. INFARMED IP. Dispositivos médicos na farmácia [Internet]. 2009 [cited 2020 Jul 26]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia

120. INFARMED IP. Fronteira entre dispositivos médicos e outros produtos [Internet]. Infarmed. 2013 [cited 2020 Jul 26]. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/CLASSIFICACAO_E_FRONTEIRAS/FRONTEIRA_DM_OUTROS_PRODUTOS
121. Pita JR. Dos manipulados à indústria dos medicamentos: ciência e profissão farmacêutica em Portugal (1836-1921) [Internet]. 2020. 50 p. Available from: <http://hdl.handle.net/10316.2/32374>
122. Portaria n.º 594/2004. Diário da República nº 129/2004, Série I-B 2004-06-02.
123. WHO. Coronavirus [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
124. DGS - Direção Geral da Saúde. Infecção pelo novo Coronavírus (2019-nCoV). Direção Geral da Saúde [Internet]. 2020;1-7. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0022020-de-25012020-pdf.aspx>

Anexos

Capítulo 1

Anexo 1.1 - Gráfico concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) em função o celular (%) para <i>C. albicans</i> (ensaio 1).....	97
Anexo 1.2 - Gráfico concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para <i>C. albicans</i> (ensaio 2).	97
Anexo 1.3 - Gráfico concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para <i>E. coli</i> (ensaio 3).	98
Anexo 1.4 - Gráfico concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para <i>E. coli</i> (ensaio 4).	98
Anexo 1.5 - Gráfico concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para <i>S. aureus</i> (ensaio 5).	99
Anexo 1.6 - Gráfico concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para <i>S. aureus</i> (ensaio 6).	99
Anexo 1.7 - Gráfico concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para <i>C. albicans</i> (ensaio 7).....	100
Anexo 1.8 - Gráfico concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para <i>C. albicans</i> (ensaio 8).	100
Anexo 1.9 - Gráfico concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para <i>E. coli</i> (ensaio 9).	101
Anexo 1.10 - Gráfico concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para <i>E. coli</i> (ensaio 10).....	101
Anexo 1.11 - Gráfico concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para <i>S. aureus</i> (ensaio 11).	102
Anexo 1.12 - Gráfico concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para <i>S. aureus</i> (ensaio 12).....	102
Anexo 1.13 - Gráfico concentração de etanol (% (v/v)) em função do crescimento celular para <i>C. albicans</i> (ensaio 13).....	103
Anexo 1.14 - Gráfico concentração de etanol (% (v/v)) em função do crescimento celular para <i>C. albicans</i> (ensaio 14).....	103
Anexo 1.15 - Gráfico concentração de etanol (% (v/v)) em função do crescimento celular para <i>E. coli</i> (ensaio 15).....	104
Anexo 1.16 - Gráfico concentração de etanol (% (v/v)) em função do crescimento celular para <i>E. coli</i> (ensaio 16).....	104
Anexo 1.17 - Gráfico concentração de etanol (% (v/v)) em função do crescimento celular para <i>S. aureus</i> (ensaio 17).....	105
Anexo 1.18 - Gráfico concentração de etanol (% (v/v)) em função do crescimento celular para <i>S. aureus</i> (ensaio 18).	105
Anexo 1.19 – Concentração mínima letal para <i>C. albicans</i> em função do Vinho tinto (ensaio 2).	106
Anexo 1.20 – Concentração mínima letal para <i>E. coli</i> em função do Vinho tinto (ensaio 3).	106
Anexo 1.21 – Concentração mínima letal para <i>E. coli</i> em função do Vinho tinto (ensaio 4).	106
Anexo 1.22 – Concentração mínima letal para <i>S. aureus</i> em função do Vinho tinto (ensaio 5).	107
Anexo 1.23 – Concentração mínima letal para <i>S. aureus</i> em função do Vinho tinto (ensaio 6).	107
Anexo 1.24 – Concentração mínima letal para <i>C. albicans</i> em função do Vinho branco (ensaio 7).....	107
Anexo 1.25 – Concentração mínima letal para <i>C. albicans</i> em função do Vinho branco (ensaio 8).	108

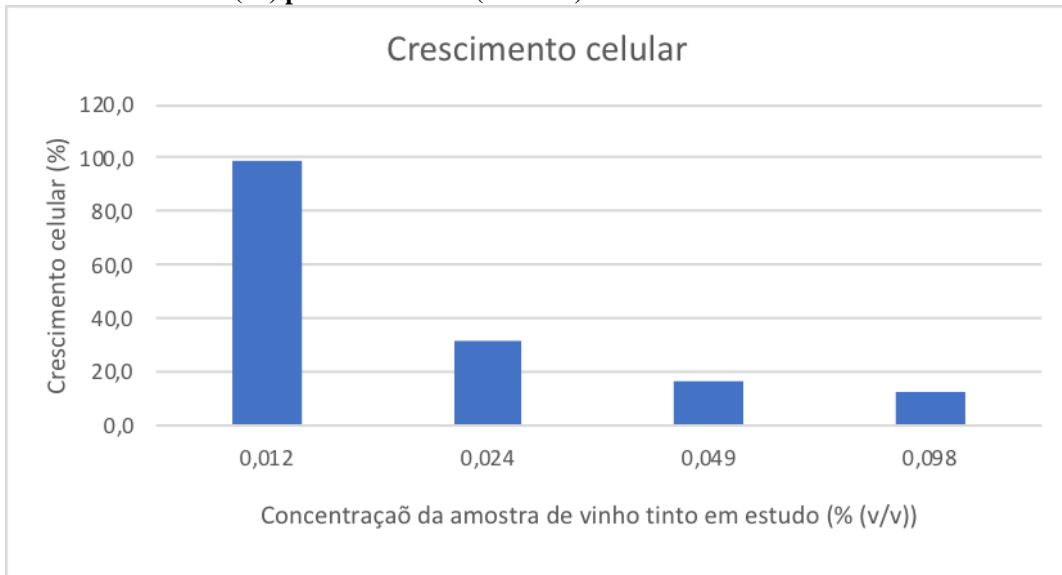
Anexo 1.26 – Concentração mínima letal para <i>E. coli</i> em função do Vinho branco (ensaio 9).....	108
Anexo 1.27 – Concentração mínima letal para <i>E. coli</i> em função do Vinho branco (ensaio 10).....	108
Anexo 1.28 – Concentração mínima letal para <i>S. aureus</i> em função do Vinho branco (ensaio 11).....	109
Anexo 1.29 – Concentração mínima letal para <i>S. aureus</i> em função do Vinho branco (ensaio 12).....	109
Anexo 1.30 – Concentração mínima letal para <i>C. albicans</i> em função da etanol (ensaio 13).....	109
Anexo 1.31 – Concentração mínima letal para <i>C. albicans</i> em função da etanol (ensaio 14).....	110
Anexo 1.32 – Concentração mínima letal para <i>E. coli</i> em função da etanol (ensaio 15).....	110
Anexo 1.33 – Concentração mínima letal para <i>E. coli</i> em função da etanol (ensaio 16).....	110
Anexo 1.34 – Concentração mínima letal para <i>S. aureus</i> em função da etanol (ensaio 17).....	111
Anexo 1.35 – Concentração mínima letal para <i>S. aureus</i> em função da etanol (ensaio 18).....	111
Anexo 1.36 – Gráfico do ensaio 1 da capacidade antioxidante para vinho tinto.	111
Anexo 1.37 – Gráfico do ensaio 2 da capacidade antioxidante para vinho tinto.	112
Anexo 1.38 – Gráfico do ensaio 1 da capacidade antioxidante para vinho branco.....	112
Anexo 1.39 – Gráfico do ensaio 1 da capacidade antioxidante para vinho branco.....	112

Capítulo 2

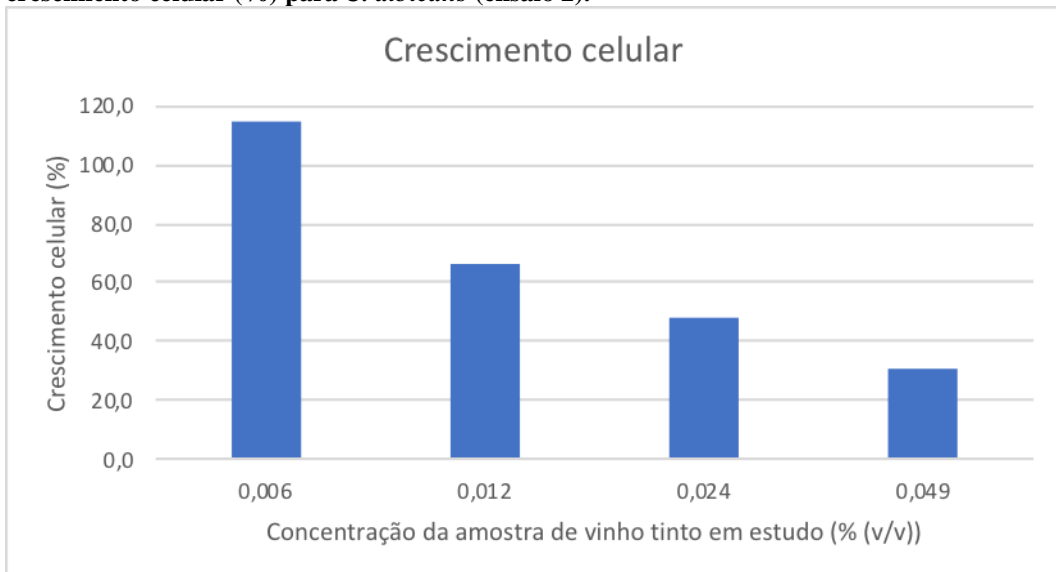
Anexo 2. 1 - Lista dos medicamentos incluídos no Projeto Via Verde do Medicamento à data do presente estágio.....	113
Anexo 2. 2 – Formulário para notificação de reações adversas – DGAV.....	114
Anexo 2. 3 - Acompanhamento farmacêutico – Dispensa de medicamentos hospitalares conforme PEMProxi do CHCU.....	115

Capítulo 1: Estudo das capacidades antimicrobianas de vinhos portugueses

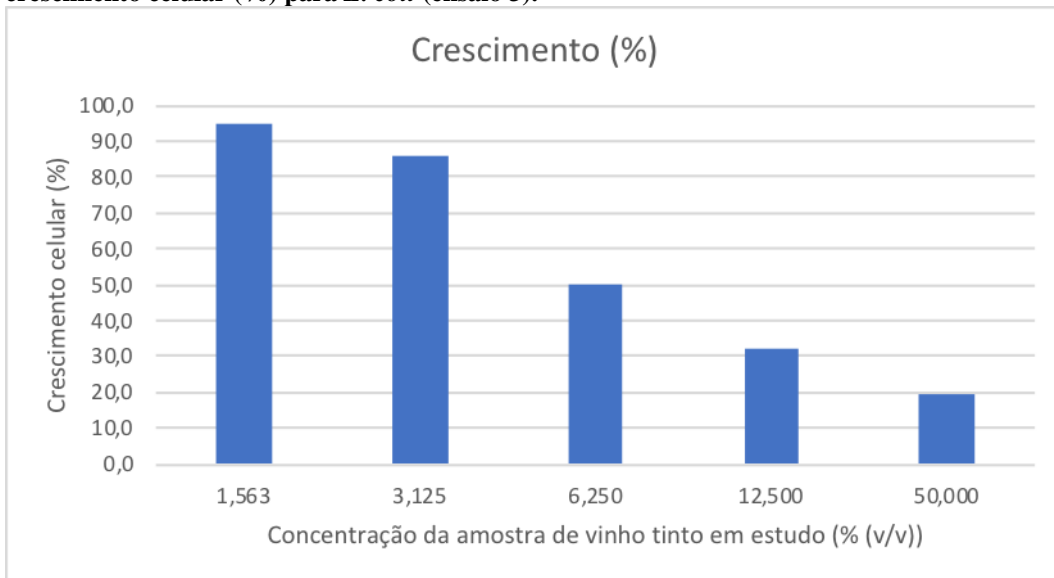
Anexo 1.1 - Gráfico concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para *C. albicans* (ensaio 1).



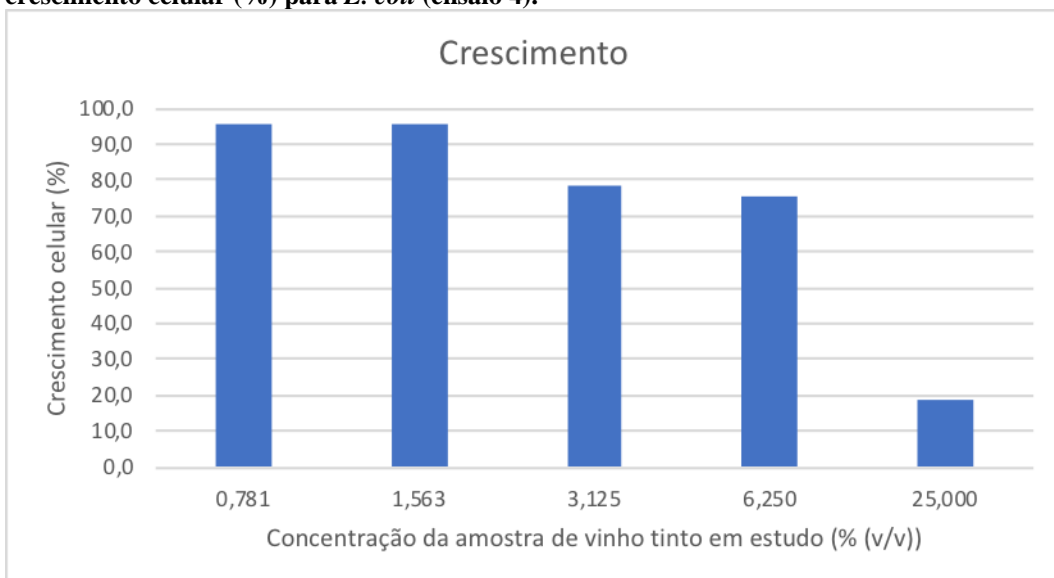
Anexo 1.2 - Gráfico concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para *C. albicans* (ensaio 2).



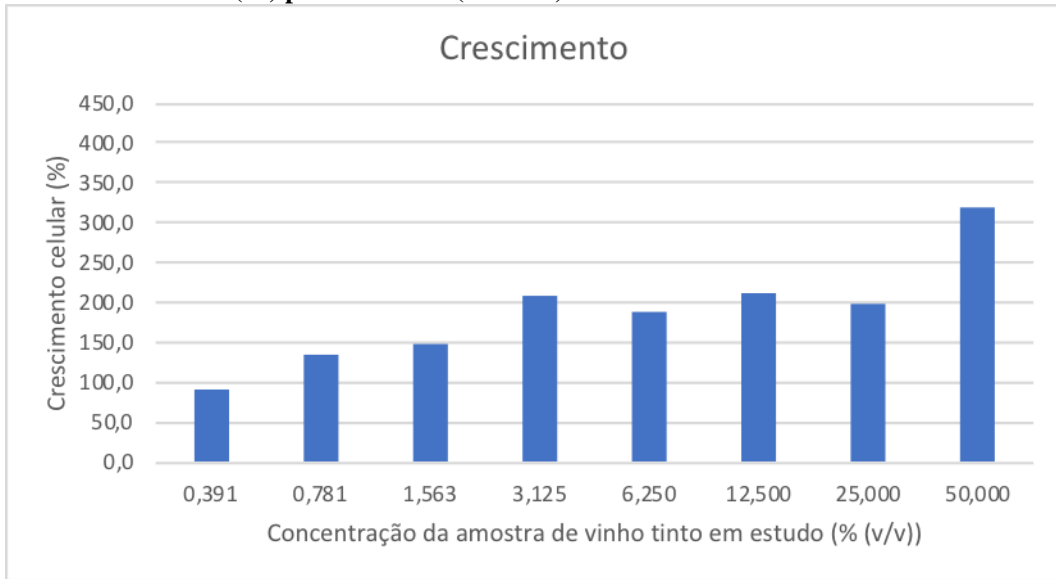
Anexo 1.3 - Gráfico concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para *E. coli* (ensaio 3).



Anexo 1.4 - Gráfico concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para *E. coli* (ensaio 4).



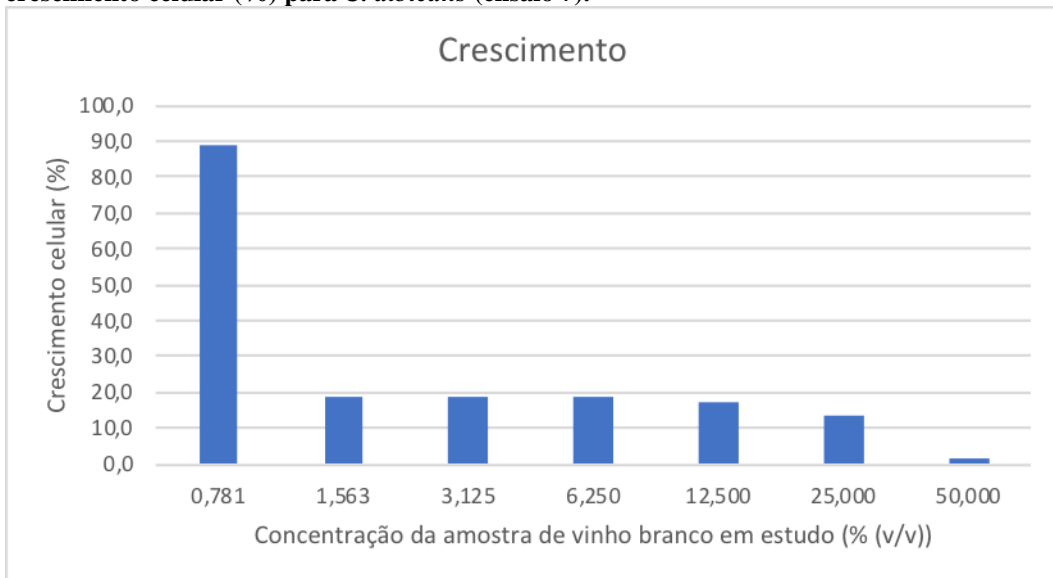
Anexo 1.5 - Gráfico concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para *S. aureus* (ensaio 5).



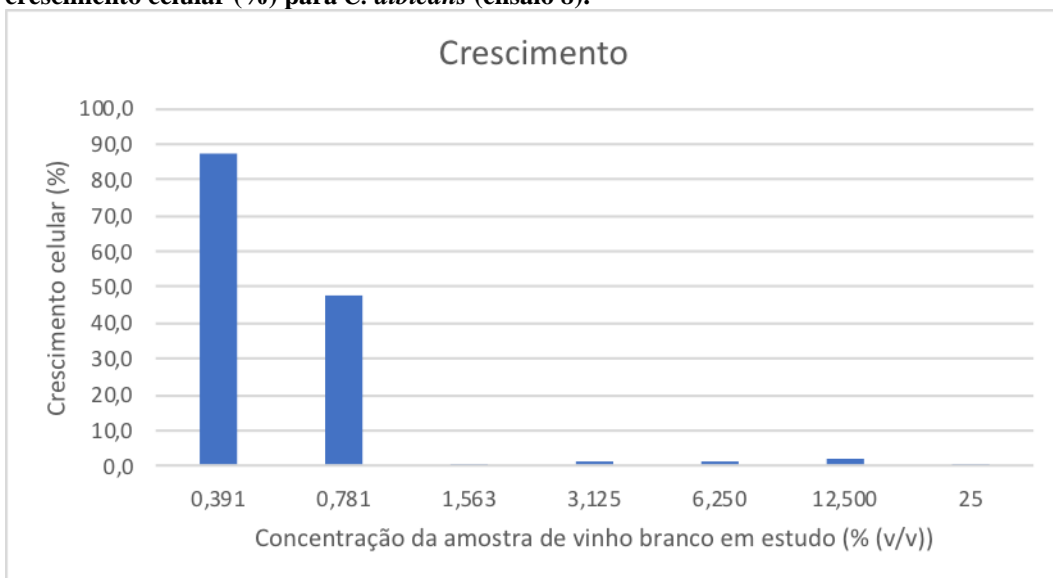
Anexo 1.6 - Gráfico concentração da amostra de vinho tinto em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para *S. aureus* (ensaio 6).



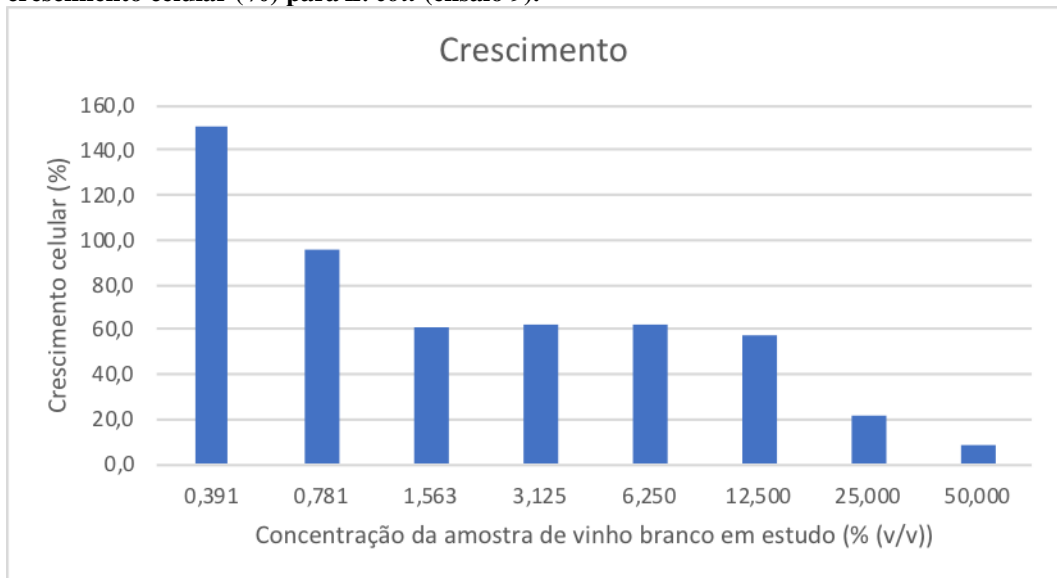
Anexo1.7 - Gráfico concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para *C. albicans* (ensaio 7).



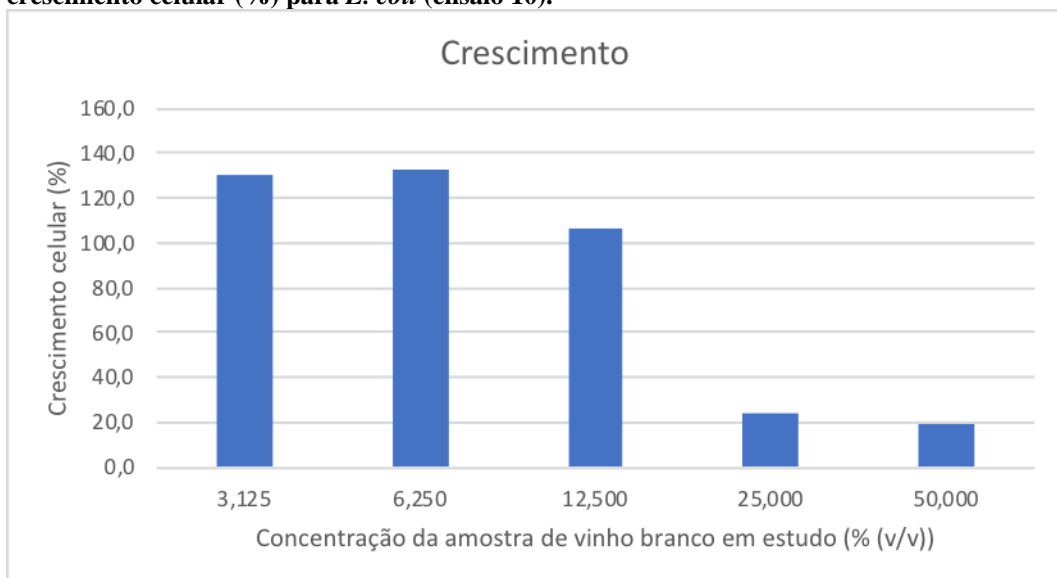
Anexo 1.8 - Gráfico concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para *C. albicans* (ensaio 8).



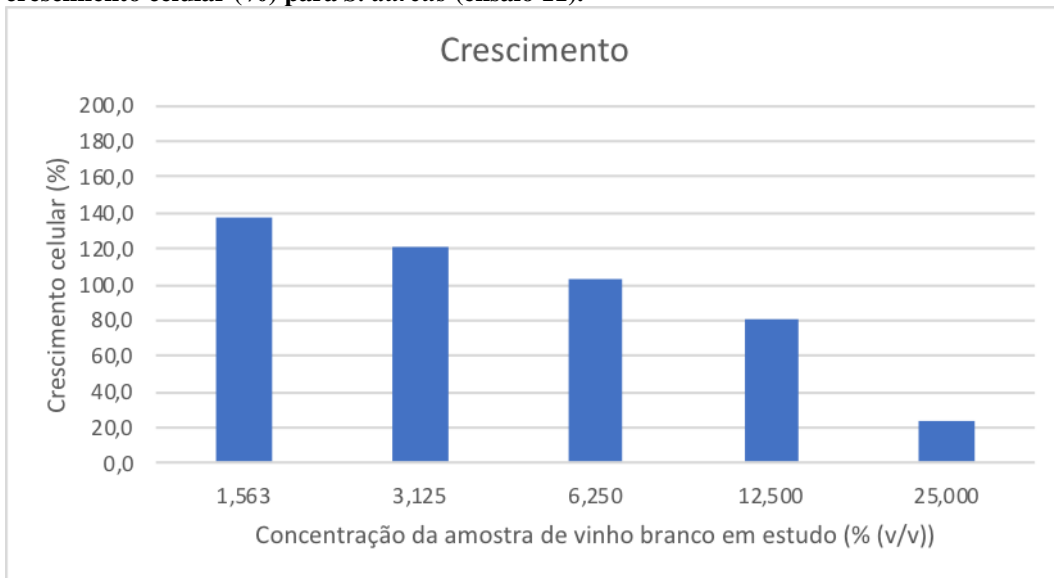
Anexo 1.9 - Gráfico concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para *E. coli* (ensaio 9).



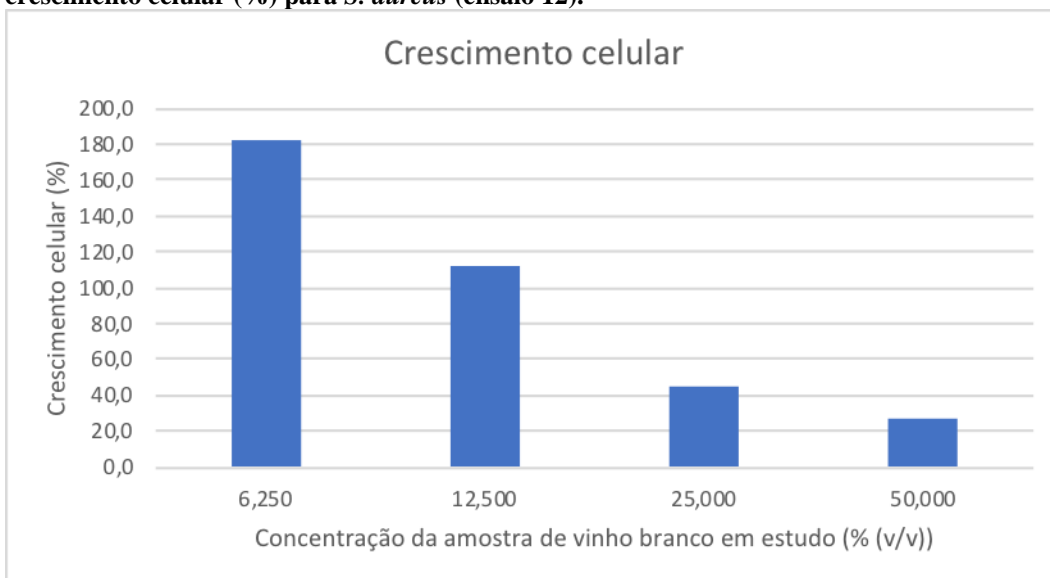
Anexo 1.10 - Gráfico concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para *E. coli* (ensaio 10).



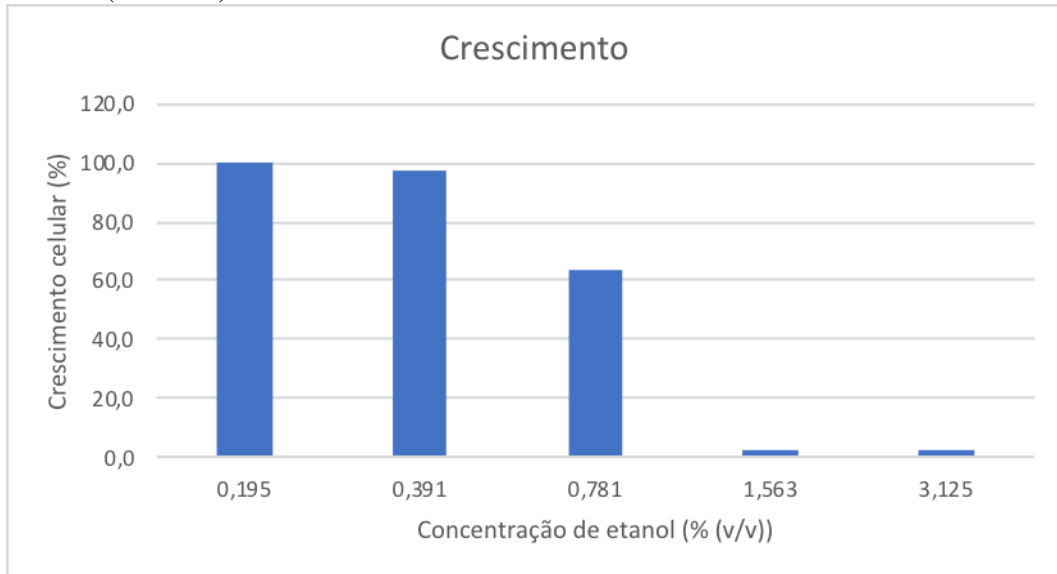
Anexo 1.11 - Gráfico concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para *S. aureus* (ensaio 11).



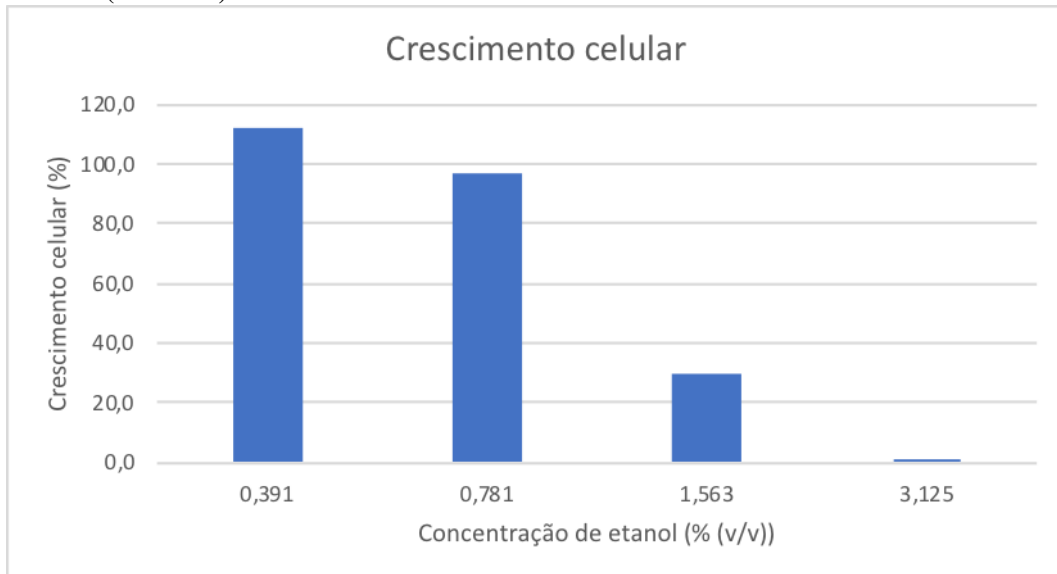
Anexo 1.12 - Gráfico concentração da amostra de vinho branco em estudo (% (v/v)) em função do crescimento celular (%) para *S. aureus* (ensaio 12).



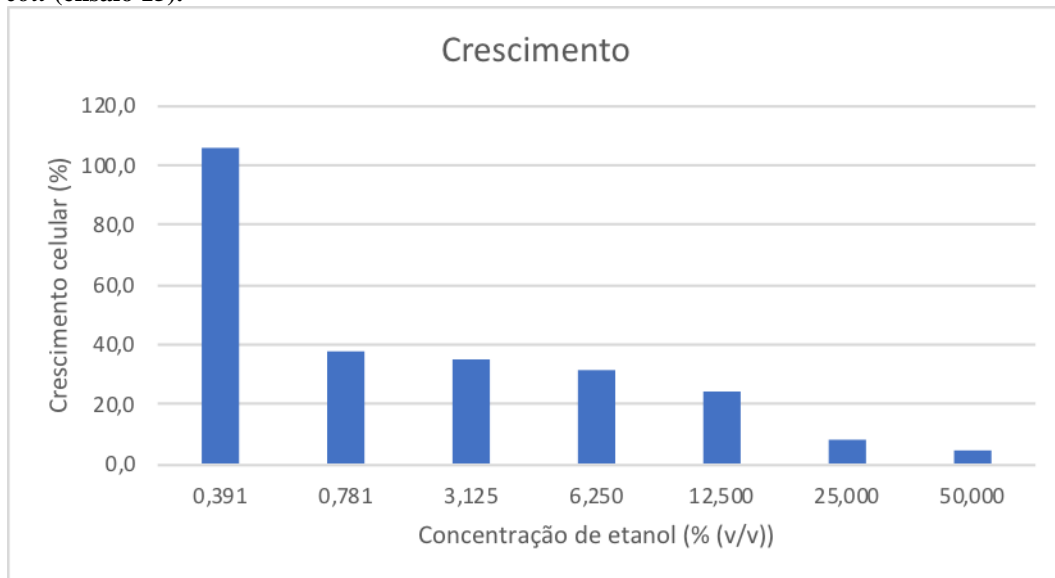
Anexo 1.13 - Gráfico concentração de etanol (% (v/v)) em função do crescimento celular para *C. albicans* (ensaio 13).



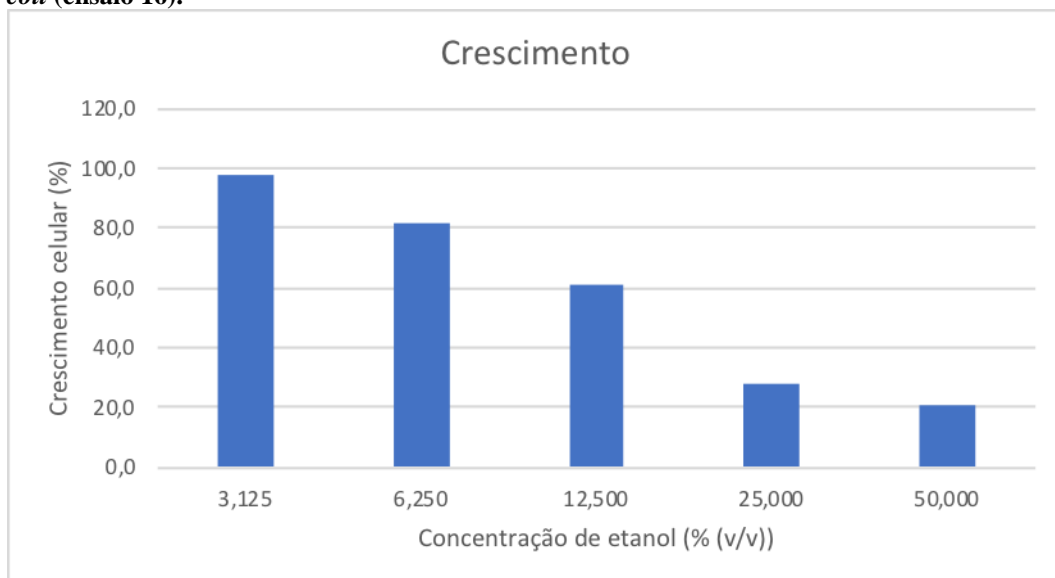
Anexo 1.14 - Gráfico concentração de etanol (% (v/v)) em função do crescimento celular para *C. albicans* (ensaio 14).



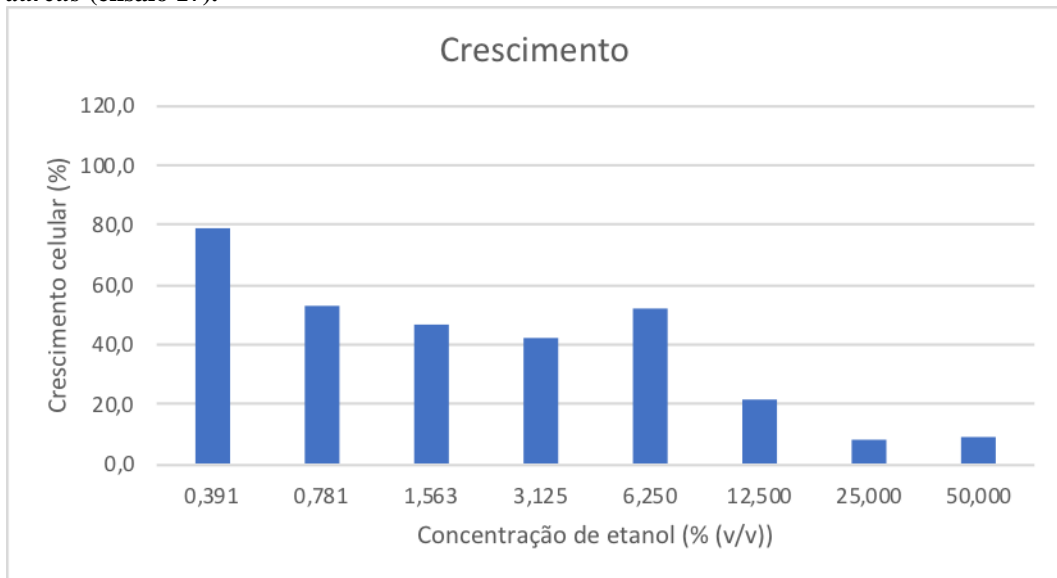
Anexo 1.15 - Gráfico concentração de etanol (% (v/v)) em função do crescimento celular para *E. coli* (ensaio 15).



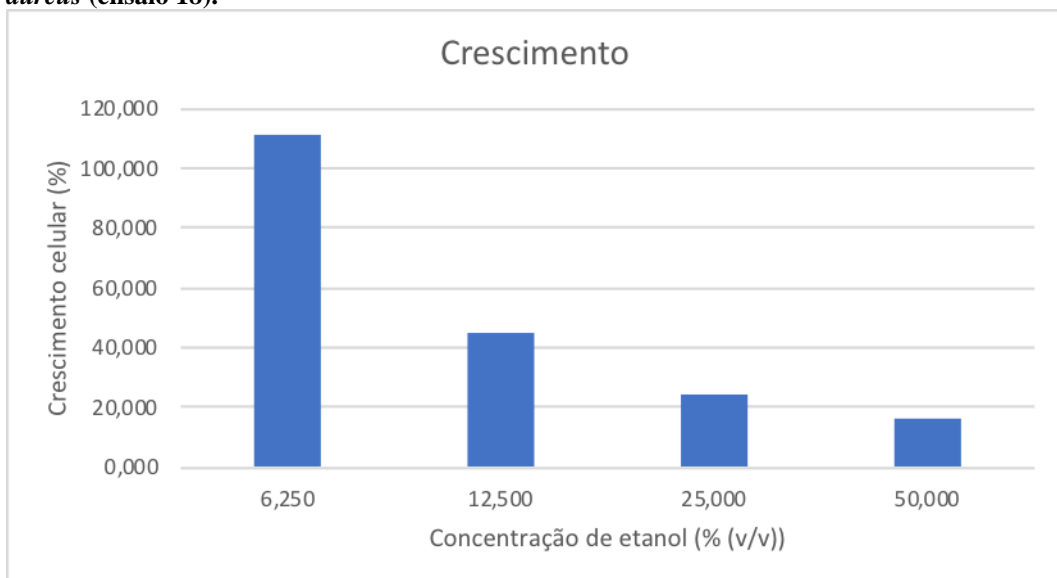
Anexo 1.16 - Gráfico concentração de etanol (% (v/v)) em função do crescimento celular para *E. coli* (ensaio 16).



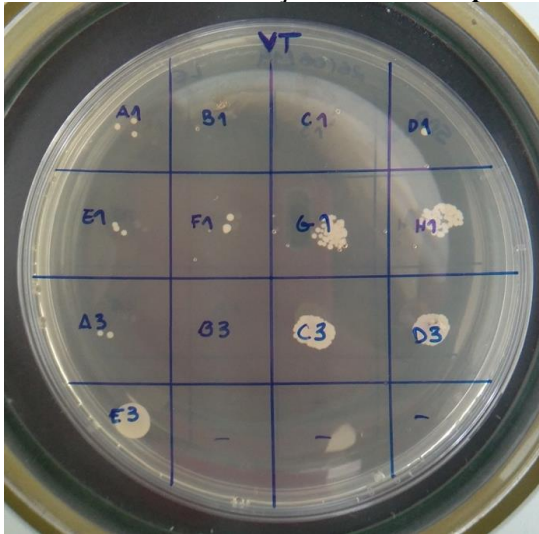
Anexo 1.17 - Gráfico concentração de etanol (% (v/v)) em função do crescimento celular para *S. aureus* (ensaio 17).



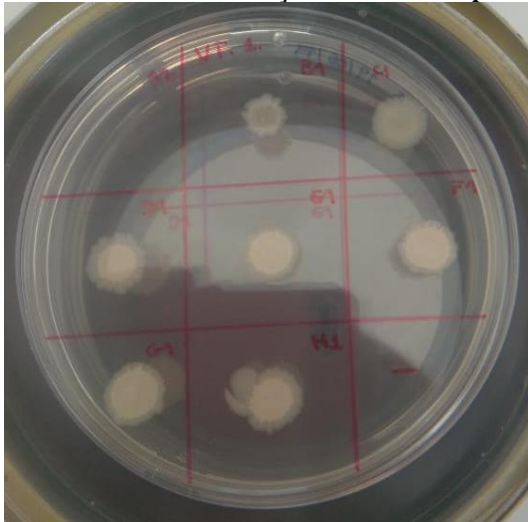
Anexo 1.18 - Gráfico concentração de etanol (% (v/v)) em função do crescimento celular para *S. aureus* (ensaio 18).



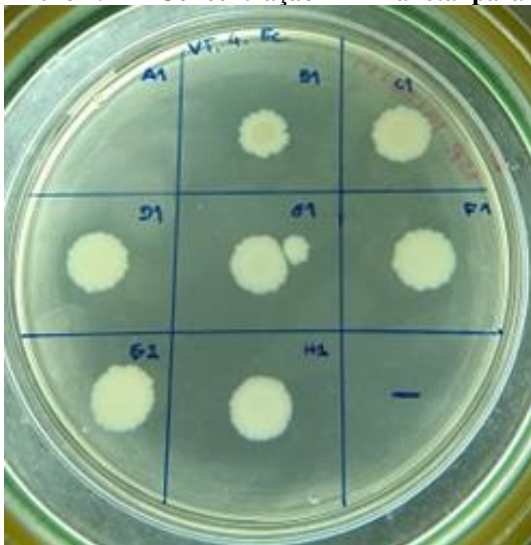
Anexo 1.19 – Concentração mínima letal para *C. albicans* em função do Vinho tinto (ensaio 2).



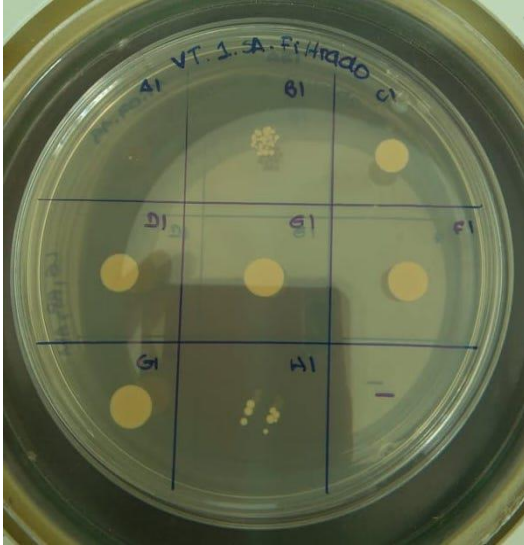
Anexo 1.20 – Concentração mínima letal para *E. coli* em função do Vinho tinto (ensaio 3).



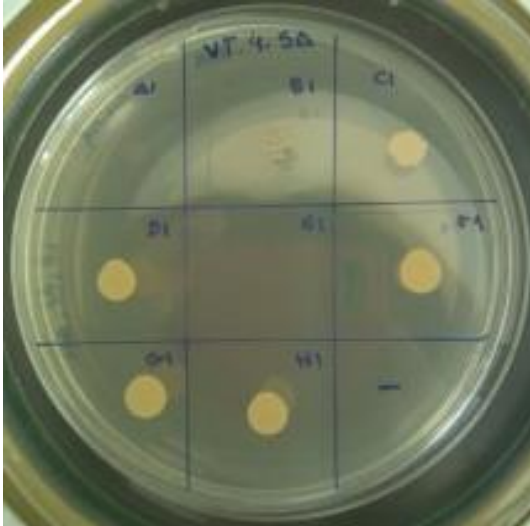
Anexo 1.21 – Concentração mínima letal para *E. coli* em função do Vinho tinto (ensaio 4).



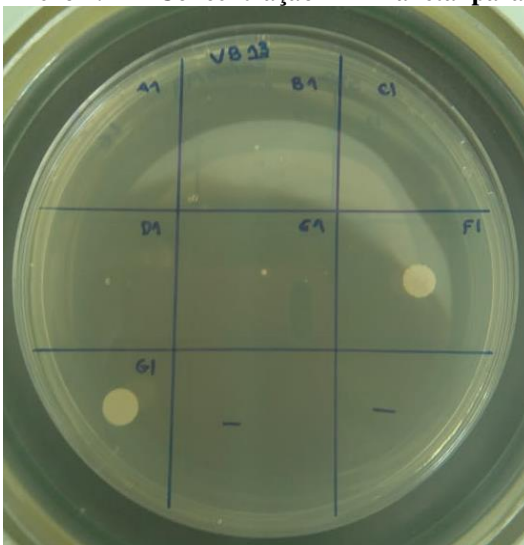
Anexo 1.22 – Concentração mínima letal para *S. aureus* em função do Vinho tinto (ensaio 5).



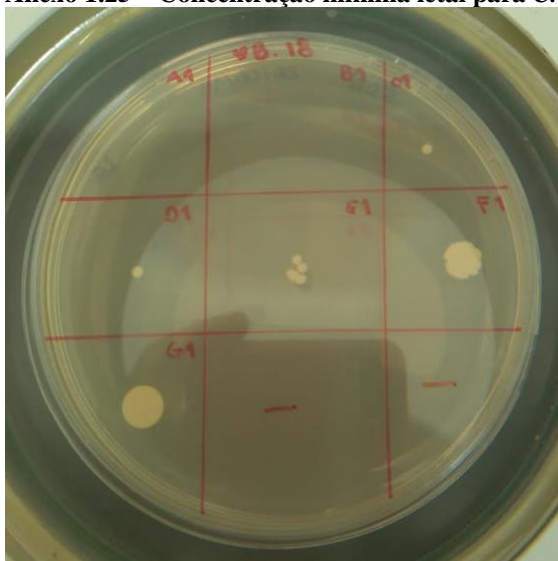
Anexo 1.23 – Concentração mínima letal para *S. aureus* em função do Vinho tinto (ensaio 6).



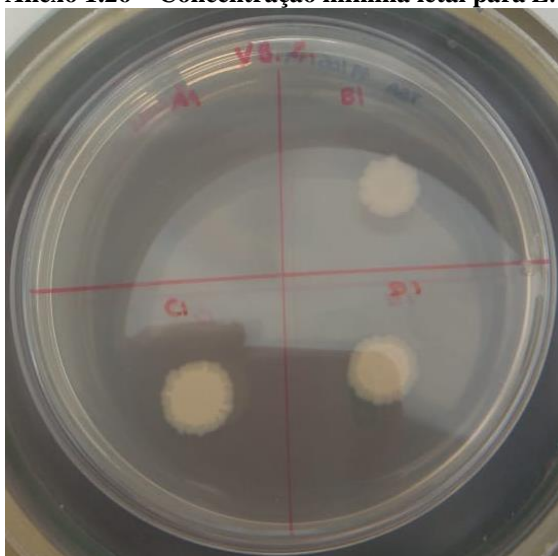
Anexo 1.24 – Concentração mínima letal para *C. albicans* em função do Vinho branco (ensaio 7).



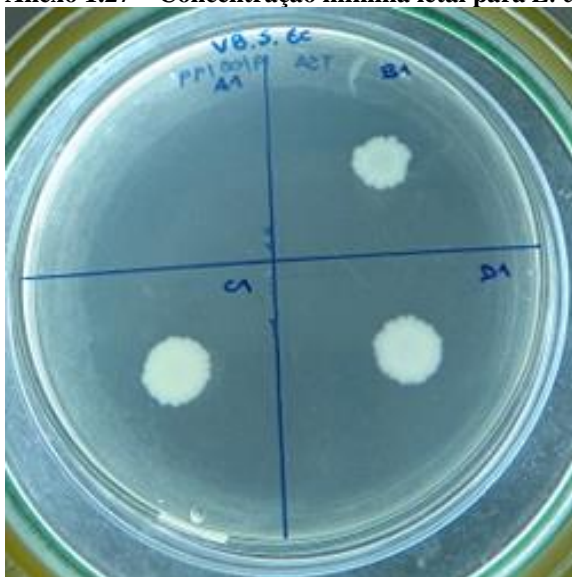
Anexo 1.25 – Concentração mínima letal para *C. albicans* em função do Vinho branco (ensaio 8).



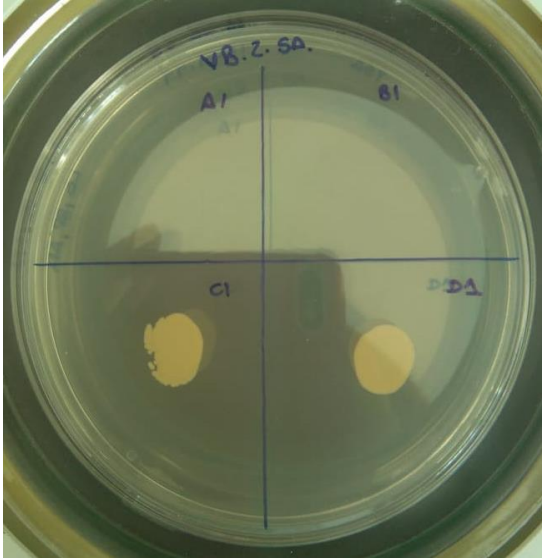
Anexo 1.26 – Concentração mínima letal para *E. coli* em função do Vinho branco (ensaio 9).



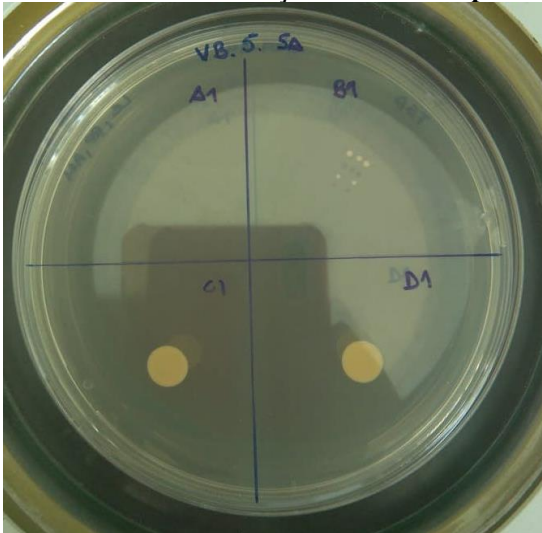
Anexo 1.27 – Concentração mínima letal para *E. coli* em função do Vinho branco (ensaio 10).



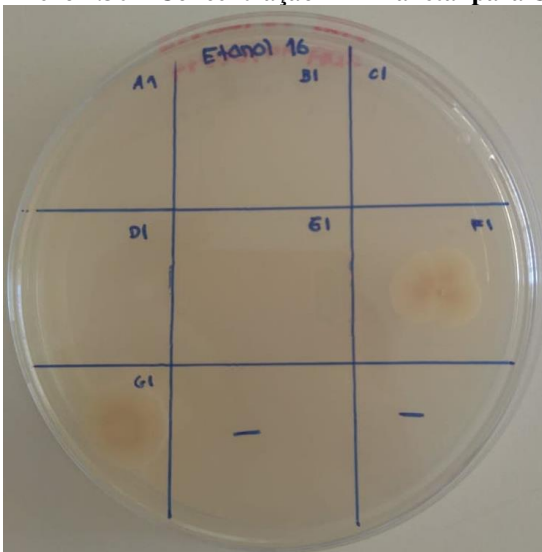
Anexo 1.28 – Concentração mínima letal para *S. aureus* em função do Vinho branco (ensaio 11).



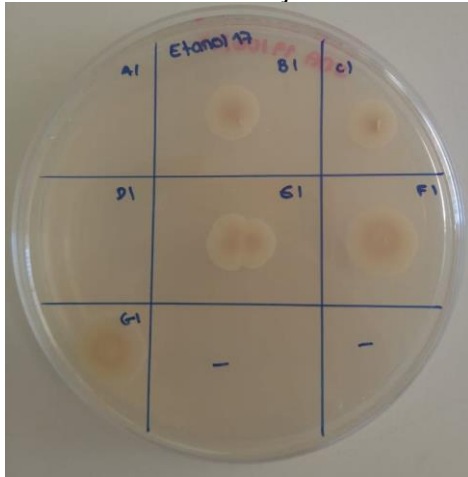
Anexo 1.29 – Concentração mínima letal para *S. aureus* em função do Vinho branco (ensaio 12).



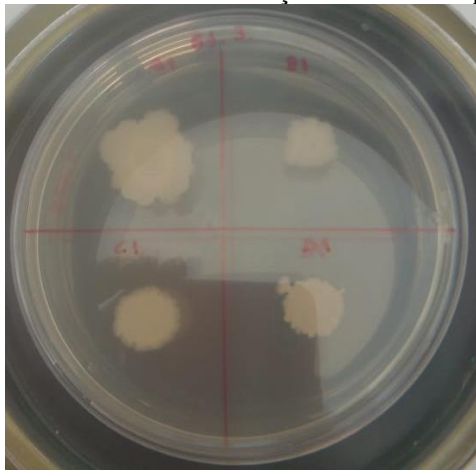
Anexo 1.30 – Concentração mínima letal para *C. albicans* em função da etanol (ensaio 13).



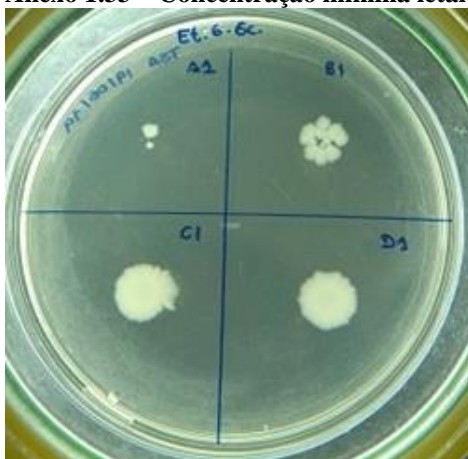
Anexo 1.31 – Concentração mínima letal para *C. albicans* em função da etanol (ensaio 14).



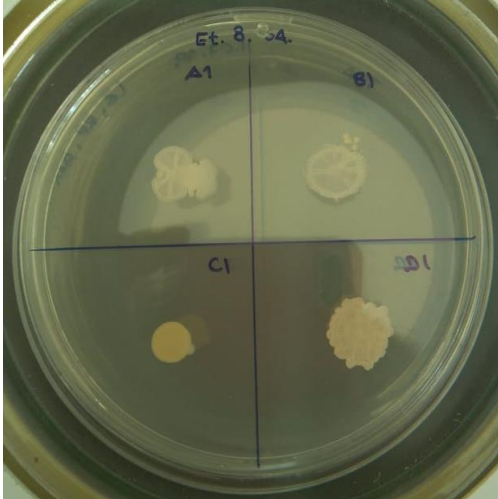
Anexo 1.32 – Concentração mínima letal para *E. coli* em função da etanol (ensaio 15).



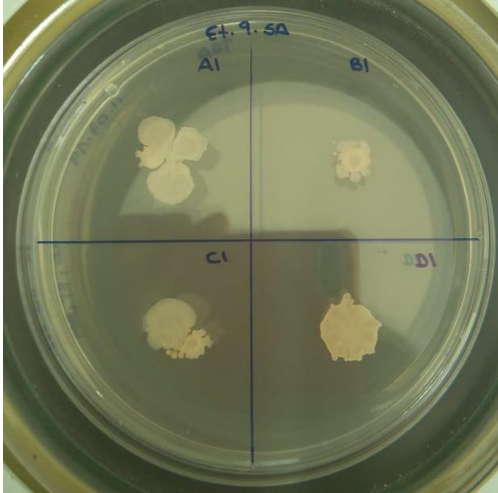
Anexo 1.33 – Concentração mínima letal para *E. coli* em função da etanol (ensaio 16).



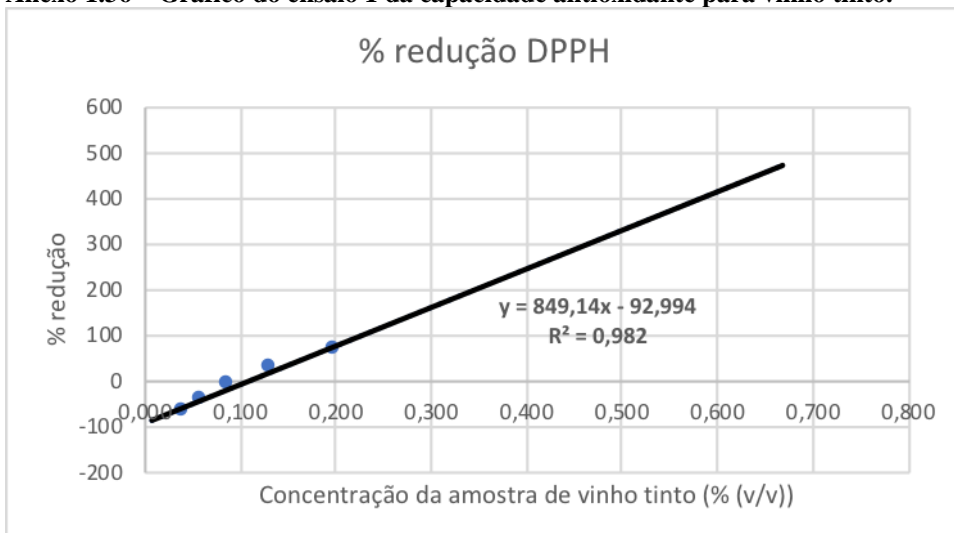
Anexo 1.34 – Concentração mínima letal para *S. aureus* em função da etanol (ensaio 17).



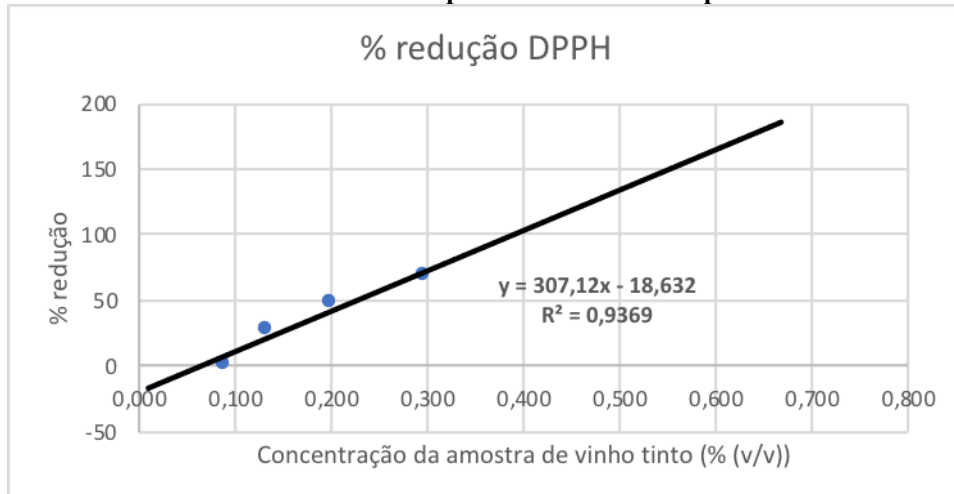
Anexo 1.35 – Concentração mínima letal para *S. aureus* em função da etanol (ensaio 18).



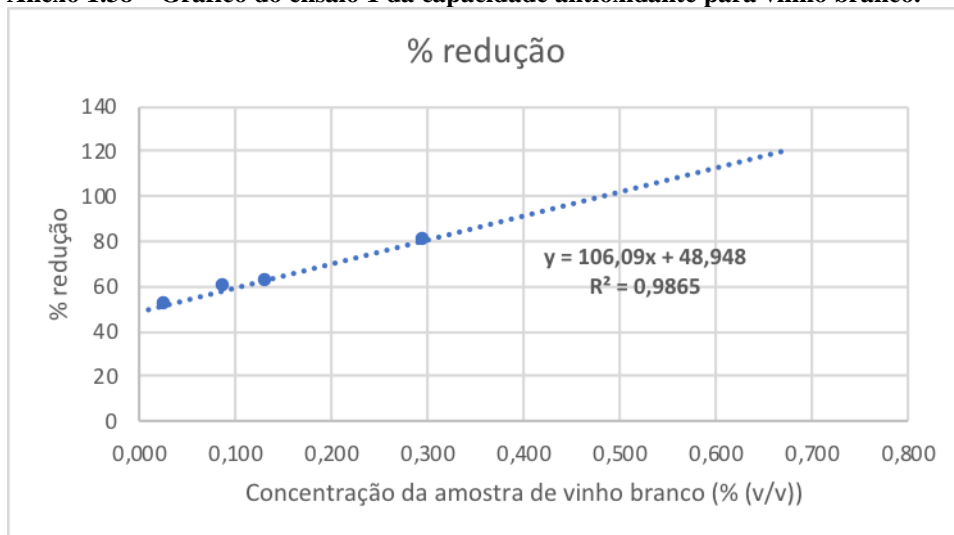
Anexo 1.36 – Gráfico do ensaio 1 da capacidade antioxidante para vinho tinto.



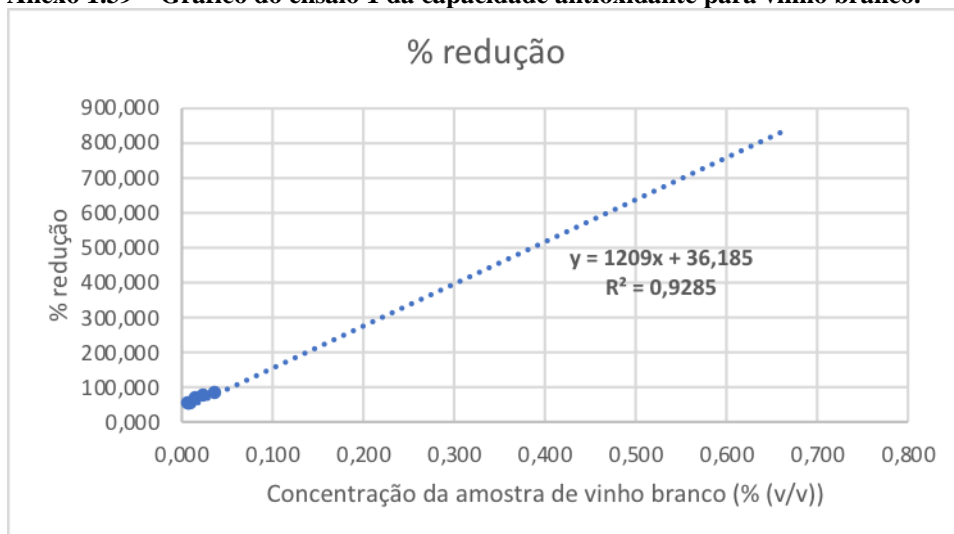
Anexo 1.37 – Gráfico do ensaio 2 da capacidade antioxidante para vinho tinto.



Anexo 1.38 – Gráfico do ensaio 1 da capacidade antioxidante para vinho branco.



Anexo 1.39 – Gráfico do ensaio 1 da capacidade antioxidante para vinho branco.



Capítulo 2: Estágio em Farmácia Comunitária

Anexo 2.1 – Lista dos medicamentos incluídos no Projeto Via Verde do Medicamento à data do presente estágio.

Medicamento	Nº registo
Symbicort 80/4,5µg/dose	3515087
Symbicort 160/4,5µg/dose	3514080
Symbicort 320/9µg/dose	4073680
Atrovent Unidose	2368280
Spiriva 18µg/dose	3984481
Budenofalk 2mg/dose, espuma retal	5282025
Budenofalk OD, 9mg, granulado GR	5354923
Salofalk, 1g/dose, espuma retal	4275582
Salofalk enemas, 4g/60mL, suspensão retal	4352886
Risperdal Consta 25mg/2mL	4753588
Risperdal Consta 37,5mg/2mL	4753687
Risperdal Consta 50mg/2mL	4753786
Mysoline, 250 mg, comprimido	5637400
Asacol 400mg, 60 comp. GR	8676817
Asacol 800mg, 60 comp. GR	5179627
Innohep 10.000 U.I. Anti-Xa/0,5mL	2816783
Innohep 14.000 U.I. Anti-Xa/0,7mL	2817385
Innohep 18.000 U.I. Anti-Xa/0,9mL	2817989
Sandimmun Neoral 25mg, 50 cáps.	8742718
Sandimmun Neoral 50mg, 30 cáps.	8742768
Sandimmun Neoral 100mg, 50 cáps.	8742726
Lovenox 20mg/0,2mL, 6 unidades	2308682
Lovenox 40mg/0,4mL, 6 unidades	2308781
Lovenox 60mg/0,6mL, 6 unidades	2841781
Lovenox 80mg/0,8mL, 6 unidades	2841989

Anexo 2.2 – Formulário para notificação de reações adversas – DGAV.

NOTIFICAÇÃO DE REAÇÃO ADVERSA SUSPEITA DE ESTAR LIGADA AO CONSUMO DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES (Enviar para dna@dgav.pt)

Versão 1.0/2016

Área reservada à validação da DGAV

Data de entrada Processo n.º

Clique aqui... Clique aqui...

A - DADOS RELATIVOS AO NOTIFICANTE

Profissão
 Nome
 Morada
 Localidade Código postal
 Telefone E-mail

B - DADOS RELATIVOS AO CONSUMIDOR

Nome (iniciais) Apelido (iniciais) Idade
 Nome
 Sexo Grávida? Peso (kg)
 Antecedentes do consumidor?

(Se sim, indique quais)

C - SUPLEMENTO ALIMENTAR SUSPEITO

Nome comercial
 Marca
 N.º do lote
 Finalidade

Ingredientes		Local de compra	Farmácia	
Vitaminas/Minerais	<input checked="" type="checkbox"/>		Loja dietética	<input checked="" type="checkbox"/>
Plantas	<input type="checkbox"/>		Supermercado	<input type="checkbox"/>
Proteínas/Aminoácidos	<input type="checkbox"/>		Internet	<input type="checkbox"/>
Lípidos/Ácidos gordos	<input type="checkbox"/>		Outro	<input type="checkbox"/>
Outros	<input type="checkbox"/>			

Data do início de consumo Dose de consumo (mg/ml)
 Data de cessação de consumo

CAMPO GRANDE, N.º 58 1700-093 LISBOA TELEF. 21 323 95 00 FAX. 21 346 35 18

Efeito reverteu quando cessou o consumo?
 Entretanto, recomeçou o consumo?
 Se sim, a reação adversa reapareceu?

D - DESCRIÇÃO DA REAÇÃO ADVERSA

Data do aparecimento dos primeiros sintomas Duração do efeito

Descrição e evolução

A senhora descreve que tomou 4 comprimidos e que começou a sentir ardoar ao urinar no dia em que tomou o 4.º.

1º dia: disúria, ardoar vaginal e labial (dia em que sessou a toma)
 2º dia: disúria e ardoar labial
 3º dia: ardoar labial
 4º dia: ardoar labial (pouco).

A paragem da toma foi feita por iniciativa própria, pois dada a pandemia, não utilizou WC diferente do habitual, nem alterou nenhum dos seus hábitos alimentares ou medicamentosos.

E - CONSUMOS ASSOCIADOS

Medicamentos
 Nome Posologia
 Nome Posologia
 Nome Posologia
 Bebidas alcoólicas Quantidade (cl)

Observações

Clique aqui para introduzir texto.

Data da notificação

A DGAV AGRADECE A SUA COLABORAÇÃO.

CAMPO GRANDE, N.º 58 1700-093 LISBOA TELEF. 21 323 95 00 FAX. 21 346 35 18

Anexo 2.3 – Acompanhamento farmacêutico – Dispensa de medicamentos hospitalares conforme PEMProxi do CHCU.

Acompanhamento Farmacêutico

Código Cliente: Nome: Abrir Ficha

Dados Cliente | Parâmetros Biológicos | Histórico

	Data	
×	08/05/2020	DISPENSA MEDICAMENTO
×	14/07/2020	DISPENSA MEDICAMENTO

Adicionar Tratamento

Data Início:

Tipo Tratamento:

Posologia:

Duração:

Observações:

	Código	Descrição
×	1000174	PREDNISOLONA USO HOSPITALAR
×	3145182	Introna 18 milhões UI sol Injetável 18 M.U.I./3 ml sol injetável ou perfusão Frasco injetáv...

Código Produto: Designação: DCI

	Observações
+	3 CADXAS INTRONA
	PREDNISOLONA 5M...

