



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**A Dieta Mediterrânica no combate ao *stress*
oxidativo**
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Farmácia Hospitalar e Investigação**

Ana Carolina Elias Gonçalves

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

Orientadora: Prof. Doutora Ana Paula Duarte

Covilhã, outubro de 2016

Dedicatória

À minha Júlia.

Agradecimentos

Demonstro o meu sincero agradecimento à minha orientadora, Professora Ana Paula Duarte. Agradeço por todas as horas despendidas, o apoio dado, a prontidão e a amabilidade que teve para comigo. Obrigada por me ter orientado e ajudado em tudo durante este período.

O meu profundo agradecimento à orientadora do meu estágio em Farmácia Comunitária, Dr^a Isabel Curto, que me mostrou o lado humano desta profissão. Agradeço ainda às minhas colegas da Farmácia Mousaco Torrão por me terem acolhido como ninguém.

Aos amigos que estão comigo desde os tempos de escola e que, mesmo longe, me apoiaram e me fizeram sorrir quando o desanimo caía sobre mim. Um obrigada especial ao Miguel e ao Jorge.

Obrigada às melhores pessoas que a faculdade me deu, e depois me tirou de perto da vista, mas não do coração. Obrigada por estarem sempre comigo. Catarina, Ana Rita, Sofia, Daniela e Inês, obrigada.

Obrigada ao fantástico grupo de amigos que ganhei há três anos atrás, num fatídico primeiro dia de aulas. Obrigada a vós, pois sem vocês não estaria aqui neste momento.

Agradeço ainda às pessoas que fizeram de 2016 um ano menos mau. Especialmente a vós, Marta e Henrique. Significou o mundo.

Obrigada a todas as pessoas que fizeram do meu ERASMUS o melhor de todos. Aos meus colegas de casa, aos profissionais com quem trabalhei e, em especial, à Raquel.

Um obrigada do fundo do meu coração, com todo o amor do mundo, à minha mãe. Que é a melhor pessoa que conheço. A sua bondade e carinho fizeram de mim a pessoa mais amada neste mundo. A sua delicadeza é imensa e o seu coração também. Obrigada por cada dia. Para sempre. Um dia serei como ela.

Obrigada ao melhor pai, ao eterno estudante que me ensinou o que é amor, empenho, respeito e dedicação. Obrigada pelos valores que incutiu em mim. É o meu exemplo.

Reservo o último paragrafo ao Tiago. Agradeço-lhe por ter estado ao meu lado, por todos os dias passados na biblioteca, pela ajuda, pela dedicação, pelo apoio incondicional. Sem ele nada disto era possível. Obrigada do fundo do meu coração por acreditares em mim. Nunca me vou esquecer. Tens mais bondade no teu coração do que imaginas.

Resumo

O presente trabalho encontra-se dividido em três capítulos: o primeiro evidencia a experiência profissional na vertente de Farmácia Comunitária, na Farmácia Mousaco Torrão, na localidade do Ferro; o segundo apresenta a experiência profissional, ao abrigo do programa ERASMUS+, no Hospital italiano *Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi*, em Florença, e o último capítulo consta de uma revisão de literatura acerca do papel da Dieta Mediterrânica (DietMed) no combate ao *stress* oxidativo.

Os estágios realizados basearam-se nos Manuais de Boas Práticas e legislação em vigor. Em relação à Farmácia Comunitária, o relatório descreve as principais atividades realizadas e os conhecimentos adquiridos na mesma. O farmacêutico comunitário tem um grande contacto com a população e com o utente, por essa razão neste relatório foi bastante evidenciada a interação Farmacêutico-Utente para além das atividades diárias realizadas numa farmácia comunitária. O relatório de estágio em Farmácia Hospitalar cria a ponte entre o contexto português e o italiano, levando a conclusões como as similitudes da profissão em meio hospitalar na conjuntura europeia. O farmacêutico hospitalar é um profissional de saúde muito qualificado, de grande relevância em meio hospitalar, e capaz de integrar várias equipas multidisciplinares que visam a melhoria da saúde e qualidade de vida do doente.

A Dieta Mediterrânica é uma das dietas mais estudadas a nível mundial sendo analisada a sua capacidade de melhorar a saúde das populações. Várias doenças são causadas por uma desestabilização do equilíbrio interno da célula e a DietMed, com o seu alto poder antioxidante, pode reverter esta situação. No entanto, são precisos novos estudos que não individualizem os alimentos que a compõem e que a analisem através do seu poder antioxidante total. A revisão bibliográfica aqui apresentada foca os pontos-chave do desenvolvimento de formação de *stress* oxidativo, destacando os benefícios da DietMed.

Palavras-chave

Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Dieta Mediterrânica, *Stress* Oxidativo, Antioxidantes.

Abstract

The present report is divided into three chapters: the first one demonstrates the professional experience in Community Pharmacy, in *Farmácia Mousaco Torrão*, in Ferro; the second presents the professional experience, under the program ERASMUS+, in the Italian hospital *Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi* in Florence and the last chapter consists on a literature review about the role of Mediterranean Diet in combating oxidative stress.

The internships were performed according to Good Practice Manuals and the current legislation. Regarding the Community Pharmacy, the report describes the main activities and knowledge acquired. The Community pharmacist has a large contact with the population and with the patient. Consequently, this report quite highlights the interaction between pharmacist and patient, beyond the daily activities in a community pharmacy. Furthermore, the report on Hospital Pharmacy creates a bridge between the Portuguese and the Italian contexts, leading to conclusions such as the similarities concerning the career in the European hospital environment. The hospital pharmacist is a very qualified healthcare professional and performs a very important role in hospitals, being able to integrate several multidisciplinary teams aiming at improving the health and patient's quality of life.

The Mediterranean Diet is one of the most studied diets worldwide, analysing its ability to improve populations' health. Several diseases are caused by a disruption of the internal balance of the cell, and the Mediterranean Diet, due to its high antioxidant properties, can reverse this situation. However, further studies are needed in order to analyse the total antioxidant capacity of the Mediterranean Diet instead of individualise the food that normally integrates it. The literature review focuses on the key points of oxidative stress formation process, highlighting the benefits of the Mediterranean Diet.

Keywords

Community Pharmacy, Hospital Pharmacy, Mediterranean Diet, Oxidative Stress, Antioxidants.

Índice

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	1
1. Introdução	1
2. Organização da farmácia	1
2.1. Localização e enquadramento dos utentes na farmácia	1
2.2. Recursos Humanos.....	2
2.3. Espaço físico da farmácia.....	3
2.3.1. Elementos exteriores	3
2.3.2. Elementos interiores	4
2.4. Equipamentos gerais e específicos	5
2.5. Sistema informático - SIFARMA 2000.....	5
3. Informação e documentação científica	6
4. Medicamentos e outros produtos.....	6
5. Aprovisionamento e armazenamento	7
5.1. Gestão de Encomendas.....	7
5.1.1. Fornecedores	8
5.1.2. Elaboração, conferência e receção de encomendas.....	8
5.1.3. Marcação de preços - margens legais de comercialização	9
5.2. Armazenamento.....	10
5.3. Gestão do armazém	10
5.3.1. Controlo de prazos de validade.....	10
5.3.2. Devoluções	11
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	11
6.1. Informação ao utente	11
6.2. Farmacovigilância.....	13
6.3. Reencaminhamento dos medicamentos fora de uso	13
7. Dispensa de medicamentos	14
7.1. Prescrição médica	14
7.1.1. Tipos de prescrição médica	14
7.1.2. Processamento das prescrições médicas	17
7.2. Regimes de participação - acordos com Sistema Nacional de Saúde e outras entidades	18
7.3. Psicotrópicos e estupefacientes.....	20
7.4. Medicamentos Genéricos.....	21
8. Automedicação e Indicação Farmacêutica	22
9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	23

9.1.	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	23
9.2.	Produtos dietéticos	23
9.3.	Fitoterapia e suplementos nutricionais	24
9.4.	Medicamentos de Uso Veterinário	25
9.5.	Dispositivos médicos.....	26
10.	Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia.....	26
10.1.	Determinação de parâmetros bioquímicos e outros.....	27
10.2.	Rastreios	27
10.3.	Administração de vacinas e medicamentos injetáveis.....	27
11.	Preparação de medicamentos manipulados	28
11.1.	Prescrição e Manipulação.....	29
11.2.	Cálculo do PVP dos Manipulados	30
11.3.	Comparticipação.....	30
11.4.	Preparação extemporânea.....	30
12.	Receituário e Faturação.....	31
13.	Conclusão	32
14.	Bibliografia	33
Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar		35
1.	Introdução.....	35
2.	Enquadramento.....	36
2.1.	<i>Servizio Sanitario Nazionale</i>	36
2.1.1.	<i>Livelli Essenziali di Assistenza</i>	36
2.2.	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>	37
2.2.1.	Classes dos medicamentos	37
2.3.	<i>AOUC - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi</i>	38
2.4.	ESTAR MAV	38
3.	Caracterização da Farmácia	39
3.1.	Farmácia interna.....	39
3.1.1.	Localização e horário	39
3.1.2.	Recursos humanos	39
3.1.3.	Espaço físico da farmácia	40
3.2.	<i>Farmacia di continuità</i>	40
4.	Organização e gestão dos serviços farmacêuticos	40
4.1.	Aprovisionamento	40
4.1.1.	Seleção.....	40
4.1.2.	Requisição e aquisição	41
4.1.3.	Receção e conferência	42
4.2.	Armazenamento	42

4.2.1.	<i>Materiale a scorta di magazzino</i>	43
4.2.2.	<i>Materiale in transito</i>	43
4.2.3.	<i>Materiale in conto visione</i>	43
4.2.4.	Psicotrópicos e estupefacientes.....	43
5.	Distribuição	44
5.1.	<i>Distribuzione all reparto</i>	44
5.2.	Distribuição ao utente de ambulatório.....	45
5.3.	Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação restritiva.....	46
6.	Produção.....	47
6.1.	UFA - <i>Unità di Farmaci Antiblastiche</i>	47
6.2.	Laboratório galénico	49
6.2.1.	Preparações estéreis.....	50
6.2.2.	Preparações não estéreis.....	50
6.3.	BEDROCAN - <i>Cannabis Flos 19%</i>	51
6.4.	Nutrição Parenteral.....	52
7.	Dispositivos médicos.....	54
8.	Farmacovigilância	54
8.1.	Medicamentos	55
8.2.	Dispositivos médicos	56
8.3.	Fitoterápicos	56
9.	Ensaio clínico.....	56
10.	Comissões.....	58
11.	Informações e documentação.....	59
12.	Conclusão	59
13.	Bibliografia.....	60
	Capítulo III - A dieta mediterrânica no combate ao <i>stress</i> oxidativo	63
1.	Introdução	63
2.	Objetivos.....	64
3.	Métodos.....	64
4.	<i>Stress</i> Oxidativo.....	64
4.1.	Equilíbrio oxidação-redução	65
4.2.	Espécies reativas de oxigénio.....	65
4.3.	Peroxidação lipídica.....	66
4.4.	Oxidação de proteínas.....	68
4.5.	Danos a nível do DNA	68
4.6.	Doenças relacionadas com o <i>Stress</i> Oxidativo.....	69
4.6.1.	Doenças neurodegenerativas	69
4.6.2.	Síndrome metabólica	70

4.6.3.	O papel do stress oxidativo na inflamação	71
4.6.4.	Doenças pulmonares	72
4.6.5.	Cancro	73
5.	Antioxidantes	73
5.1.	Classificação dos antioxidantes	73
5.2.	Mecanismo de ação dos antioxidantes	74
5.3.	Antioxidantes exógenos	75
5.3.1.	Compostos fenólicos	75
5.3.1.1.	Ácidos Fenólicos	75
5.3.1.2.	Flavonóides	76
5.3.1.3.	Taninos	77
5.3.1.4.	Estilbenos	77
5.3.2.	Carotenóides	78
5.3.3.	Vitamina C	78
5.3.4.	Vitamina E	78
5.3.5.	Melatonina	79
5.4.	Biodisponibilidade dos compostos antioxidantes	79
6.	Dieta mediterrânea	81
6.1.	O Mediterrâneo e a História: civilizações e cultura	81
6.2.	Zona Mediterrânea: influências	82
6.3.	Dieta Mediterrânica: estudos científicos	83
6.3.1.	Benefícios da dieta mediterrânica	83
6.3.2.	Do PAM à pirâmide alimentar	84
6.4.	Caraterização do Padrão Alimentar Mediterrânico	85
6.5.	Prevenção de patologias através da dieta	87
6.6.	Casos particulares de alimentos	88
6.7.	A situação atual da dieta mediterrânica no contexto sul-europeu	89
7.	Conclusão	91
8.	Bibliografia	92
	Anexos	100

Lista de Figuras

Capítulo II

Figura 1. *Tessera sanitária*

Figura 2. Região Toscana dividida por área vasta

Figura 3. Rótulo de cápsulas de *Cannabis Flos* 19% (BEDROCAN) 50mg

Capítulo III

Figura 1. Processo de oxidação e redução de espécies reativas de oxigénio

Figura 2. Esquematização da primeira e segunda etapa do processo de peroxidação lipídica

Figura 3. Estrutura química do 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) e dialdeído malónico (MDA)

Figura 4. Estrutura base dos ácidos fenólicos. (A) derivados do ácido benzóico, (B) derivados do ácido cinâmico

Figura 5. Estruturas químicas dos flavonóides

Figura 6. Estrutura química do Resveratrol

Figura 7. Estrutura química da vitamina C

Lista de Tabelas

Capítulo III

Tabela 1. Resumo de alguns estudos feitos em alimentos particulares pertencentes à DietMed

Lista de Acrónimos

AC	Anti-Cólica
AIFA	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>
ANF	Associação Portuguesa das Farmácias
AO	Anti-Obstipação
AOUC	<i>Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi</i>
AR	Anti-Regurgitante
ASAE	Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CEDIME	Centro de Documentação e Informação do Medicamento
CF	Compostos fenólicos
CNP	Código Nacional Do Produto
COMT	Catecol-O-metiltransferase
CTT	Correios De Portugal
DA	Doença de Alzheimer
DCI	Denominação Comum Internacional
DCV	Doenças Cardiovasculares
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção Geral de Saúde
DietMed	Dieta Mediterrânica
DM	Dispositivos Médicos
DN	Doenças Neurodegenerativas
DP	Doença de Parkinson
EAP	Expanded Access Program
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESTAR	Ente di Supporto Tecnico-Amministrativo Regionale
FAO	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
FEFO	<i>First Expired First Out</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FMT	Farmacia Mousaco Torrão
HÁ	Hipoalérgico
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HNE	4-hidroxi-2-nonenal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
INFOMED	Base de dados de medicamentos do Infarmed
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LEA	<i>Livelli Essenziali di Assistenza</i>
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
LOOH	Hidroperóxidos lipídicos
MAV	<i>Magazzino di Area Vasta</i>
MDA	Dialdeído Malónico
MDSPH	Medicamentos Derivados do Sangue ou Plasma Humano
MM	Medicamentos Manipulados

MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos A Receita Medica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Medica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
NMP	Nova Moderna Pirâmide da Dieta Mediterrânea
NP	Nutrição Parenteral
OF	Ordem dos Farmacêuticos
ONS	Óxido Nítrico Sintase
oxLDL	LDL oxidadas
PFM	Posto Farmacêutico Móvel
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PRM	Problemas Relacionados com os Medicamentos
PTAV	<i>Prontuario Terapeutico di Area Vasta</i>
PTO	<i>Prontuario Terapeutico Ospedaliero</i>
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Publico
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RE	Receita Especial
Redox	Oxidação-redução
RNM	Resultados Negativos Associados à Medicação
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RSP	Receita Sem Papel
SAMS	Serviço De Assistência Medica Social Do Sindicato dos Bancários
SF	Serviços Farmacêuticos
SIGREM	Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos
SM	Síndrome Metabólica
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nacional de Saúde
Sq-NSCLC	<i>Squamous Non-Small Cell Lung Cancer</i>
SSN	<i>Servizio Sanitario Nazionale</i>
STBB	Sindicato Têxtil da Beira Baixa
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
UFA	<i>Unità di Farmaci Antiblastiche</i>
UNESCO	<i>United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization</i>
VALORMED	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária é, sem dúvida, o ramo da Farmácia em que se regista mais interação com a sociedade. É o ramo mais percecionado pela população e a qual a população mais recorre. Para além disso, é o ramo que o cidadão comum mais associa à Farmácia como ciência e é também aquele que mais farmacêuticos emprega.

A farmácia é o primeiro local ao que cidadão recorre em busca de resposta às suas necessidades, no âmbito da saúde, e em que o farmacêutico, enquanto profissional de saúde, contacta desde logo com múltiplas patologias. Assim sendo, é de extrema importância que qualquer aluno do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, futuro farmacêutico, conheça esta realidade antes de entrar no mercado de trabalho. Neste âmbito, foi feito um estágio na Farmácia Mousaco Torrão (FMT), entre os dias 26 de janeiro e 08 de abril de 2016, consolidando os conhecimentos teóricos que foram adquiridos ao longo dos cinco anos de faculdade e onde se adquiriram novos conhecimentos, ferramentas e estratégias de trabalho. Este estágio foi realizado sob a supervisão da farmacêutica, e diretora técnica, Dr Isabel Curto.

Para além de todo o conhecimento teórico de que um farmacêutico necessita, é importante que exista um grande sentido de humanidade, respeito e responsabilidade da sua parte. É no farmacêutico que localmente as pessoas mais se apoiam e em quem mais confiam, especialmente, em meios pequenos como aquele em que estive integrada. Foi, durante este estágio, que pude constatar o quão importante esta profissão é para a comunidade.

2. Organização da farmácia

2.1. Localização e enquadramento dos utentes na farmácia

A FMT encontra-se situada na vila do Ferro, concelho da Covilhã, distrito de Castelo Branco. Está instalada numa vila do interior centro/norte do país, numa zona bastante ruralizada, onde a natalidade é reduzida e o setor primário prevalece.

É visível a maior afluência à farmácia por parte de pessoas idosas e, sobretudo, daquelas que trabalham no setor agrícola. No entanto, sendo a FMT a única farmácia da vila, é frequentada

por toda a população local tendo assim utentes de todas as faixas etárias e estatutos socioeconómicos. A afluência de outras faixas etárias, que não a idosa, acontece especialmente a partir das 18h, quando o conjunto de pessoas em idade laboral sai dos seus empregos.

O horário de funcionamento da FMT encontra-se afixado, de forma bem visível, à entrada do estabelecimento: (i) de segunda a sexta-feira encontra-se aberta entre as 9:00h e as 20:00h, estando encerrada ao público entre as 14:00h e as 15:00h, (ii) aos sábados entre as 9:00h e as 14:00h, e (iii) aos domingos encontra-se encerrada para descanso dos funcionários.

A FMT encontra-se em regime de disponibilidade. Tal como preceitua o artigo 10º do Decreto-Lei nº172/2012 de 1 de agosto [1], existe um farmacêutico (ou alguém legalmente habilitado para o efeito) disponível para atender o público em caso de urgência, nos momentos em que a farmácia se encontra encerrada. Para o utente poder usufruir do serviço de disponibilidade, a farmácia tem afixado, na porta, o contacto do farmacêutico que assegura o serviço, tratando-se no caso presente, da Diretora Técnica.

A FMT tem um Posto Farmacêutico Móvel (PFM), dependente da farmácia principal, a funcionar numa localidade adjacente, Peraboa. Esta localidade apresenta uma pirâmide demográfica completamente invertida comprovada pela enorme afluência de idosos. O posto encontra-se sob a orientação de uma Técnica de Farmácia visto que funciona menos de 10h semanais em conformidade com o que estipula o artigo 4º nº2 do anexo à Deliberação nº1476/2013 de 17 de julho [2]. O PFM encontra-se identificado à entrada das suas instalações com o nome da farmácia da qual depende, horário de funcionamento e a identificação do farmacêutico responsável. A FMT tem ainda um serviço de dispensa de medicamentos ao domicílio na localidade de Boidobra. Este serviço é sempre feito mediante receita médica quando o utente necessita de um medicamento sujeito a receita médica (MSRM) podendo também o utente requerer medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).

2.2. Recursos Humanos

O quadro de pessoal da FMT é constituído por duas Farmacêuticas, uma diretora técnica e outra farmacêutica substituta, três Técnicas de Farmácia e uma auxiliar de limpeza.

Todos os trabalhadores conhecem perfeitamente as suas funções e assumem as suas responsabilidades. A população vê, nos farmacêuticos e técnicos, profissionais de confiança que os auxiliam nos mais variados problemas, para além de os assistirem enquanto profissionais de saúde qualificados.

A equipa da FMT é uma equipa que, mesmo dentro das suas competências individuais, é polivalente. As Técnicas de Farmácia assistem o trabalho da diretora técnica sendo que todas realizam as seguintes tarefas: atendimento ao público, determinação de parâmetros bioquímicos, realização de encomendas (diárias, diretas e por Via Verde) e devoluções. Tal só é possível por existir grande confiança por parte da diretora técnica na equipa com quem trabalha. No desempenho das suas funções, revelam-se trabalhadoras experientes, dotadas do maior sentido de colaboração, amabilidade e cuidado para com os utentes e seus problemas.

A preparação de medicamentos manipulados, o contacto com os delegados de propaganda médica e o envio dos registos de psicotrópicos estão a cargo da diretora técnica. Relativamente a este último, no início de cada mês, a cada dia 8, a diretora técnica envia os registos de psicotrópicos e estupefacientes ao INFARMED e, no final do mês, faz o tratamento da faturação e do receituário. A diretora técnica tem, tal como enumerado no Decreto-Lei nº171/2012 de 1 de agosto, [3] várias responsabilidades, tais como sejam promover o uso adequado do medicamento, garantir a conservação dos medicamentos e responsabilizar-se pelos atos farmacêuticos praticados na FMT, entre outras.

Sendo os utentes desta farmácia quase todos fidelizados à mesma pode ser feito um acompanhamento de excelência de todos eles. De destacar ainda a grande proximidade que existe entre a farmácia, o médico destacado ao Centro de Saúde da vila onde se situa a farmácia e as enfermeiras do mesmo. Este contacto multidisciplinar entre diferentes profissionais de saúde é uma mais-valia para o utente.

2.3. Espaço físico da farmácia

Para além de existir um núcleo de recursos humanos muito profissional, também é necessário existirem bons espaços físicos e com a qualidade que permita colmatar tanto as necessidades dos utentes como do pessoal que ali trabalha.

2.3.1. Elementos exteriores

Ao chegar à rua onde se situa, a farmácia é facilmente vista, considerando que tem a tradicional cruz verde e a inscrição “FARMÁCIA” sob a porta principal. Encontra-se também uma placa com o nome da diretora técnica, horário de funcionamento da FMT e o contacto do farmacêutico responsável pelo serviço de disponibilidade. Todos estes requisitos estão de acordo com o capítulo VI - Funcionamento da Farmácia do Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto e a Deliberação 414/CD/2007 [1,4]. Tal como legislado, a farmácia tem as suas instalações concebidas para poder receber pessoas com dificuldades motoras, existindo uma rampa que permite o acesso da rua ao interior da farmácia [5].

2.3.2. Elementos interiores

As áreas mínimas obrigatórias numa farmácia são: sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado [6]. Todas estas zonas estão localizadas de maneira a garantir o bom funcionamento da farmácia, comodidade dos seus utentes e garantir a preservação, segurança e preparação dos medicamentos. No interior da FMT, podemos identificar, para além das áreas mínimas obrigatórias, uma zona de receção de encomendas e um escritório. O interior da farmácia é também provido de uma placa com o nome da diretora técnica, placa com todos os serviços que a farmácia presta e respetivos preços, em local visível, alerta sobre a proibição de fumar dentro do estabelecimento e sobre a existência do livro de reclamações [6].

A zona de atendimento ao público é a área principal da farmácia. É uma área com dois balcões cada um com um posto informático, leitor ótico e impressora. Os MNSRM e os suplementos encontram-se à vista do utente, mas apenas ao alcance da mão do profissional de saúde. Estes produtos estão divididos consoante a sua finalidade em cinco móveis diferentes: suplementos alimentares, produtos de emagrecimento, dermocosmética, fitoterapia, produtos de higiene íntima, puericultura, podologia, ortopedia, entre outros. É uma zona sempre muito limpa, cuidada e com luminosidade suficiente para que a dispensa e o trabalho do profissional de saúde possam ser feitos nas melhores condições.

A Sala de atendimento personalizado encontra-se impecavelmente limpa e iluminada existindo uma mesa e cadeiras para o profissional de saúde poder conversar com o utente, quando este o aborda nesse sentido. É nesta sala que se encontra todo o material e equipamentos obrigatórios para a prestação de serviços. A casa de banho, adjacente à sala de atendimento personalizado, destina-se tanto aos funcionários da FMT como aos utentes da mesma. A FMT tem ainda um escritório, com *fax* e fotocopiadora, onde se faz a contabilidade da farmácia e se confere o receituário.

Na parte de trás da farmácia, existe uma área de receção de encomendas. Nesta área encontra-se um posto informático com leitor ótico e impressora de códigos de barras. É nesta zona que se fazem e recebem encomendas, devoluções, transferência dos medicamentos para o PFM e se emite a respetiva guia de transporte.

É no laboratório que se encontram todas as matérias-primas usadas nos medicamentos manipulados (MM) e preparações extemporâneas guardadas conforme a legislação em vigor e as normas de segurança exigidas. É também no laboratório que se encontra o frigorífico. O frigorífico está dividido em prateleiras estando cada uma reservada a um tipo de medicamento diferente: (i) injetáveis como insulinas e vacinas; (ii) medicamentos de uso veterinário (MUV) que necessitam de refrigeração; e (iii) colírios que precisam refrigeração.

O armazém encontra-se atrás da área de atendimento ao público. É no armazém que são guardados todos os MSRM e alguns MNSRM. Os medicamentos encontram-se divididos primeiramente por forma farmacêutica e depois por ordem alfabética e dosagem (da menor para a maior). Existem ainda, em separado, armários para MUV, produtos do Protocolo da Diabetes e ainda um fechado para psicotrópicos.

2.4. Equipamentos gerais e específicos

Para que a farmácia possa trabalhar em pleno, e os profissionais de saúde possam satisfazer as necessidades dos utentes é necessário que a farmácia tenha material de apoio às várias funções dos seus trabalhadores. É necessário material suficiente para: (i) medição dos parâmetros antropométricos (balança que além de medir peso mede ainda índice de massa corporal, índice de gordura, percentagem de massa muscular); (ii) parâmetros bioquímicos (aparelhos de medição, tiras, luvas, lancetas, entre outros); (iii) material de laboratório (pedra mármore, material de vidro, banho, espátulas, entre outros); e (iv) material de apoio à administração de vacinas e injetáveis tal como a legislação prevê, sempre que a farmácia disponibilize este serviço ao utente.

Para que o processo burocrático da dispensa seja corretamente executado pelo profissional de saúde é necessário que, em qualquer farmácia, existam postos informáticos, impressoras, *fax*, telefones, caixa registadora, multibanco e outros aparelhos de auxílio. A FMT possui todos estes elementos nas suas instalações.

2.5. Sistema informático - SIFARMA 2000

O sistema informático utilizado pela FMT é, no momento, o SIFARMA 2000. Este programa é propriedade da Glintt Farma®, que também faz a sua manutenção, e para a qual é feito um telefonema sempre que existe um problema com algum dos postos informáticos.

Hoje em dia, com a evolução da tecnologia e dos processos informáticos ter um sistema informático como o SIFARMA 2000 facilita bastante o trabalho do farmacêutico, na medida em que lhe permite estar mais disponível para outras tarefas como o aconselhamento ao utente. O uso de um sistema como o existente facilita e otimiza tanto a gestão da farmácia como a dispensa do medicamento.

Quase tudo o que é feito na FMT passa pelo SIFARMA 2000. O programa facilita as diferentes tarefas, nomeadamente em relação a: controlo dos prazos de validade, receção de encomendas, análise de vendas dos medicamentos, emissão dos verbetes e impressão dos lotes, gestão de produtos, criação de fichas dos utentes entre outras funções úteis que o programa possui. Este programa é também uma ajuda para o farmacêutico em relação às

informações sobre os medicamentos, posologia, substâncias ativas, contraindicações ou efeitos secundários. São feitos ainda *back-ups* diários para que nada se perca. Estes normalmente realizam-se durante a noite já que demoram bastante tempo.

O SIFARMA 2000 permite que cada utilizador do programa tenha um código pessoal que identifica todas as tarefas realizadas pelos utilizadores. Durante o estágio foi-me atribuído um código que utilizei para aceder ao programa de forma a registar todas as minhas operações. O código pessoal facilita o processo de esclarecimento de qualquer dúvida relativo a uma venda ou atividade, visto que é possível saber qual dos trabalhadores efetuou a venda, em que dia e a que horas.

3. Informação e documentação científica

A farmácia possui uma biblioteca com as publicações obrigatórias, livros e várias revistas da área, que podem ser consultadas sempre que necessário. As publicações obrigatórias, definidas pelo Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto [7] e Deliberação 414/CD/2007 [4], são a Farmacopeia Portuguesa e o Prontuário Terapêutico. A FMT possui ainda o Formulário Galénico Português (FGP), livros de farmacologia, vários livros de dermocosmética, um índice terapêutico de MUV, entre outros de presença não obrigatória na farmácia. Durante a minha estadia na FMT, consultei o FGP por diversas vezes, o índice terapêutico de MUV e o livro de farmacologia, de maneira a esclarecer dúvidas sobre medicamentos ou patologias.

Existem outras publicações a que a farmácia tem acesso *online*, como as páginas: INFARMED, Ordem dos Farmacêuticos (OF), plataforma VIGIA, Centro de Documentação e Informação do Medicamento (CEDIME), Associação Portuguesa das Farmácias (ANF), plataforma INFOMED. É ainda possível esclarecer dúvidas por telefone ao Núcleo de Acordos e Receituário e ao Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF). Durante a minha permanência na FMT, foi enviado um *e-mail* ao LEF, relativo à preparação de um manipulado, que obteve resposta rápida e pronta por *e-mail*.

4. Medicamentos e outros produtos

O Estatuto do Medicamento, Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto, na sua redação atual [8] “estabelece o regime jurídico a que obedece a autorização de introdução no mercado e suas alterações, o fabrico, a importação, a exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a Farmacovigilância e a utilização dos medicamentos para uso humano”. Define ainda medicamento como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com

vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológica” [8].

Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) têm de preencher uma das seguintes condições enumeradas o artigo 114º do Estatuto do Medicamento [8]:

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

O ponto 1 do artigo 115º do mesmo Decreto-Lei [8] estabelece que todos os medicamentos, que não preencham estas condições não estão sujeitos a receita médica, sendo então considerados medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).

Existem vários sistemas de classificação dos medicamentos, sendo os mais utilizados a Classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) e a Classificação Farmacoterapêutica Nacional. Outro sistema de classificação também utilizado passa por dividir os medicamentos conforme a sua forma farmacêutica.

- Classificação ATC: sistema criado pela Organização Mundial de Saúde que divide as substâncias ativas consoante o órgão/sistema onde atuam seja terapêutica, farmacológica ou quimicamente. Categoriza os medicamentos em cinco níveis diferentes: por ordem crescente, grupo anatómico/sistema onde atuam, grupo terapêutico, grupo farmacológico, grupo químico, substância química [9].
- Classificação Farmacoterapêutica Nacional: esta classificação é uma aproximação da classificação oficial utilizada em Portugal à classificação ATC o que facilita o manuseamento de ambas as classificações pelos profissionais de saúde. Foi adotada em instrumentos oficiais de apoio à prescrição médica tal como o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e o Prontuário Terapêutico. Divide os fármacos em vinte grupos consoante o seu uso terapêutico [10].

5. Aprovisionamento e armazenamento

5.1. Gestão de Encomendas

A aquisição de medicamentos de maneira a abastecer o armazém da farmácia pode realizar-se através da compra dos produtos aos armazenistas, por compras diretas aos laboratórios, e por Via Verde, um novo programa lançado pelo INFARMED.

5.1.1. Fornecedores

A FMT é abastecida diariamente por dois armazenistas de distribuição grossista, a OCP Portugal e a Plural. A OCP Portugal, com sede em Viseu, e a Plural, sediada em Tortosendo e em Coimbra visitam a farmácia uma e duas vezes por dia, respetivamente. A proximidade da FMT ao armazém da Plural no Tortosendo é uma grande vantagem. Em caso de emergência, quando é necessário um medicamento que a farmácia não tem em stock, o armazém poderá entregar o produto ainda no próprio dia, fazendo uma terceira visita pela hora do almoço. Para a farmácia selecionar estes dois armazéns teve em conta vários critérios de seleção como a disponibilidade do produto, qualidade da distribuição/transporte, disponibilidade de entrega rápida, possibilidade de realizar devoluções, campanhas, bónus e descontos comerciais que o armazenista oferece, bem como os preços praticados.

5.1.2. Elaboração, conferência e receção de encomendas

São feitas diariamente várias encomendas aos dois armazenistas que abastecem a FMT. Estas encomendas são realizadas com base nas necessidades da farmácia de maneira a que haja uma boa gestão e um bom escoamento dos produtos. Cada produto tem, no SIFARMA 2000, um *stock* máximo e mínimo. Este *stock* pode ser alterado consoante a procura do produto ou a época do ano pois alguns medicamentos são mais sazonais que outros; como é o caso dos protetores solares no verão, os anti-histamínicos na primavera e os anti-piolhos no início do ano letivo. Outro critério a ter em conta na escolha dos *stocks* máximos e mínimos de cada produto é o conhecimento prévio das rotinas de prescrição dos médicos da zona.

Os *stocks* máximos e mínimos fazem com que nenhum medicamento entre em rutura nem fique em prateleira por muito tempo. O sistema informático facilita a inexistência de desperdício pois cria uma proposta de encomenda automática dos produtos que atingiram o *stock* mínimo que terá de ser validada e posteriormente enviada ao fornecedor escolhido.

Os próprios laboratórios têm a perceção de que alguns medicamentos se encontram frequentemente esgotados. São denominados “medicamentos rateados”. Desta forma criaram linhas diretas (por e-mail, *fax* e telefone) de contacto com as farmácias, evitando as faltas nos armazenistas e conseqüentemente na farmácia. Outro modo de fazer encomendas é a partir do programa “Via Verde do Medicamento” do INFARMED. Este programa começou como programa-piloto no distrito de Coimbra e foi alargado a todo o país a partir do mês de fevereiro de 2016. O objetivo do sistema é similar ao das encomendas diretas: a farmácia faz o pedido de Via Verde quando tem um medicamento em falta e que apresenta uma disponibilidade reduzida no mercado. Os laboratórios sabendo quais os medicamentos abrangidos por este projeto, enviam um *stock* para os armazenistas que apenas os podem movimentar após validação de uma receita médica. Existem ainda encomendas instantâneas que podem ser feitas através do sistema informático SIFARMA 2000, tal como o projeto “Via

Verde do Medicamento”, de medicamentos do laboratório “Boehringer Ingelheim, Lda”. Na FMT, pude realizar todos tipos de encomendas sendo que as que mais realizei foram as encomendas diárias aos armazenistas. A via verde que realizei foi de Lovenox® 40mg/0,4mL.

Sempre que um fornecedor entrega uma encomenda, é necessário dar entrada da mesma. O primeiro passo é verificar se a encomenda vem acompanhada da fatura, em duplicado, com todos os produtos discriminados, incluindo os encomendados, mas que se encontram esgotados, e os encomendados que vão chegar numa próxima encomenda, estando todos devidamente assinalados. Após esta conferência, o processo continua no SIFARMA 2000. É necessário ler a fatura e todos os produtos oticamente, colocar o valor da fatura, verificar todas as validades e os preços de venda ao público (PVP). Antes de terminar a receção da encomenda, é preciso verificar todos os pontos acima mencionados e ainda se o Preço de Venda à Farmácia (PVF) que consta na fatura é igual ao que o programa deteta, os descontos, bónus, número de unidades da encomenda e se tudo tem prateleira associada à ficha do produto. Os produtos não marcados com o Preço Impresso na Cartonagem (PIC) têm de ser marcados pela farmácia, o que significa que para estes produtos é necessário ainda imprimir etiquetas com códigos de barras e PVP.

Os produtos que necessitam de estar refrigerados vêm em contentores individuais, preparados para o efeito, que os mantêm à temperatura ideal, devendo ser estes os primeiros a ser recebidos e colocados no frigorífico de maneira a preservar as condições de conservação.

A entrada de encomendas foi a minha primeira tarefa na FMT, o que me ajudou a familiarizar com os nomes comerciais dos medicamentos, Denominações Comuns Internacionais (DCI), várias dosagens dos medicamentos e várias formas farmacêuticas.

5.1.3. Marcação de preços - margens legais de comercialização

Todos os medicamentos comparticipados possuem PIC e o seu regime de preços é fixado por decreto-lei [11,12]. Desta forma os utentes têm acesso aos medicamentos a custos suportáveis e as farmácias são incentivadas a vender produtos menos dispendiosos. Uma palavra de ordem que impera neste regime de preços é a palavra transparência. Deve prevalecer um elevado grau de transparência no mercado farmacêutico.

Por outro lado, os MNSRM não comparticipados não apresentam PIC e a farmácia pode calcular o seu PVP tendo em conta os seguintes fatores: PVF, margem de lucro que a farmácia estabeleceu e tipo de produto. Ainda é aplicado o Imposto de Valor Acrescentado (IVA) que neste momento pode ser de 6% ou 23% dependendo do produto.

5.2. Armazenamento

A conservação e a qualidade dos medicamentos e produtos são asseguradas pelas condições ideais de temperatura, ventilação, humidade e luminosidade [6].

Como referido anteriormente, os produtos existentes na FMT encontram-se por ordem alfabética, mas divididos por armários conforme a sua forma farmacêutica: comprimidos e cápsulas dos medicamentos de referência; inaladores, preparações auriculares e *sprays* nasais; cremes e pomadas; loções; xaropes; genéricos em comprimido e cápsula; supositórios; injetáveis; soluções orais; pós e granulados; colírios e pomadas oftálmicas; anti-contracetivos orais; produtos do Protocolo da Diabetes e MUV. Os psicotrópicos como legislado encontram-se num armário trancado e de acesso restrito.

Os medicamentos encontram-se arrumados em conformidade com a regra “*first expired first out*” (FEFO). A primeira caixa a sair de determinado medicamento é aquela com validade menor tendo de ser consequentemente esta a caixa mais acessível na prateleira.

Esta última, a par da receção de encomendas, acabou por ser uma das minhas primeiras tarefas na FMT, o que facilitou bastante a primeira interação com os vários medicamentos que existem no mercado, vários laboratórios, várias dosagens e especialmente a localização dos produtos na farmácia de maneira a poder mais tarde fazer o atendimento ao público de forma mais eficiente.

5.3. Gestão do armazém

5.3.1. Controlo de prazos de validade

O controlo dos prazos de validade considera-se imprescindível na gestão da farmácia. Ao controlar as validades dos medicamentos em *stock* é possível fazer uma seleção dos que irão passar de validade nos meses seguintes, sinalizando-os para serem os primeiros a ser entregues aos utentes, desde que a duração do tratamento assim o permita. Assim diminui-se o desperdício e os gastos, pois os medicamentos que passam de validade têm de ser devolvidos. Para se fazer um controlo dos prazos de validade é necessário imprimir, através do SIFARMA 2000, uma listagem dos produtos que irão passar de validade nos cinco meses seguintes. Após a impressão desta lista, a Técnica de Farmácia localiza todos os produtos que nela constam e analisa as validades impressas na cartonagem. Se a validade corresponder à validade indicada na listagem, o produto é sinalizado para ser o primeiro a ser vendido. Caso isto não se verifique, a validade do produto é alterada manualmente no SIFARMA 2000.

Tive oportunidade de ajudar na conferência dos prazos de validade enquanto estagiei na FMT. É uma tarefa que se realiza nos intervalos de outras tarefas como o atendimento ao balcão,

pois é uma tarefa demorada e que requer atenção. Como a FMT têm um PFM a seu cargo, o controlo dos prazos de validade tem de ser feito em ambos os estabelecimentos, pois neste último também não poderão ficar medicamentos esquecidos.

5.3.2. Devoluções

As devoluções podem acontecer por vários motivos, entre eles: prazos de validade a vencer nos três meses seguintes ou que já expiraram, embalagens danificadas aquando da receção da encomenda, produtos faturados que não foram encomendados e produtos com pedido de recolha por parte do INFARMED ou laboratório.

Para se realizar uma devolução é necessário recorrer ao SIFARMA 2000, para criar uma nota de devolução. Da nota de devolução constam o motivo da devolução, número da fatura e nome do medicamento. Esta devolução é enviada ao fornecedor do produto e tem de ser impressa em triplicado, carimbada e assinada. O triplicado permanece na farmácia, o original e o duplicado são enviados em conjunto com o medicamento ao fornecedor. O fornecedor, após receber a nota de devolução, poderá aceitá-la emitindo uma nota de crédito à farmácia ou então trocando o medicamento; o que permite minimizar muito os custos para a farmácia. Por outro lado, é possível que o fornecedor não aceite a devolução e, neste caso, o produto sai do *stock* e a farmácia fica com o prejuízo do custo daquele medicamento.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O farmacêutico, enquanto parte integrante do sistema de saúde, deve preocupar-se sempre com a saúde dos utentes promovendo um tratamento eficaz, seguro e com qualidade [6].

6.1. Informação ao utente

A responsabilidade do farmacêutico não passa apenas pela dispensa do medicamento. Assegurando um tratamento personalizado, com base nas características de cada utente, o farmacêutico necessita transmitir todas as informações importantes sobre o medicamento em causa e o tratamento, de maneira a que o utente saia da farmácia o mais seguro e esclarecido possível. O farmacêutico tem de elucidar o utente sobre: o tipo de medicamento vai levar, qual a sua finalidade, via de administração, posologia, informações pertinentes sobre reações adversas ou contraindicações, condições de armazenamento e validade do produto após abertura. O farmacêutico tem também de utilizar o seu conhecimento científico para poder responder a qualquer questão que o utente lhe coloque sobre o medicamento. Para que este rol de informação seja passado de maneira correta, o farmacêutico tem de observar o utente e adaptar o seu discurso ao estatuto socioeconómico daquele, à sua faixa etária e especialmente à sua literacia em saúde.

Nem todos os utentes têm uma boa literacia em saúde, o que leva os farmacêuticos a ter de adaptar o discurso de maneira a garantir que a informação transmitida, verbal ou escrita, seja corretamente interpretada pelo utente. Dessa forma, é necessário recorrer a algumas técnicas que ajudam a perceber se a mensagem passou na totalidade ou não. Uma das técnicas que pode ser usada é após a descrição do tratamento, pedir ao utente que recapitule por palavras suas o que entendeu e perguntar se lhe resta alguma dúvida. É necessário que o farmacêutico esteja atento tanto à linguagem corporal e verbal, porque por vezes os utentes sentem vergonha em dizer que não compreenderam o que lhes foi explicado, não tendo coragem de pedir novos esclarecimentos. O farmacêutico tem de ter atenção a todos os pormenores que o levem a concluir sobre a abordagem ao doente e, se necessário, adaptar o discurso de forma a conseguir o melhor resultado.

O primeiro obstáculo com que me deparei na FMT prendeu-se com a falta de confiança, por parte dos utentes, no meu atendimento, por ser nova no local. Concluí que isto acontecia porque a equipa da FMT é uma equipa experiente, que se encontra naquele local há bastante tempo e que já conhece todos os utentes e a sua medicação. Essa fase inicial rapidamente foi ultrapassada, pois coloquei a amabilidade, o conhecimento científico, o cuidado e consequente atenção no atendimento. Isso ajudou os utentes da FMT a confiarem mais em mim a cada dia que passava. Fiz um esforço para no início conhecer as pessoas, tratando-as pelos nomes e perguntando pelo seu estado de saúde. Os utentes, ao verem que existe um cuidado da nossa parte em querer conhecer a sua situação e que nos importamos com as suas condições passam a confiar no profissional de saúde e a reconhecer a atitude existente.

O farmacêutico deve de transmitir a todo o momento que se importa com o bem-estar do doente tanto físico como psíquico/emocional. O farmacêutico, no seu contacto com o público, tem de ser um profissional com um grande espírito de humanidade, disponibilidade, carinho e responsabilidade, que no meu estágio tentei sempre passar. Tal atitude para com os utentes é importante para aumentar a confiança nos profissionais de saúde.

Encontrando-se a FMT no interior do país, muitas pessoas sentem a solidão de forma vincada. A zona é rural e a faixa etária predominante idosa. Muitos idosos são viúvos e os filhos encontram-se longe. Muitos não têm família e vão à farmácia onde estão pessoas com as quais podem conversar e que se preocupam com eles. Um sorriso pode fazer bastante por estas pessoas. A saúde mental da comunidade em que a farmácia se insere é um ponto que não se pode descurar. Muitas pessoas não vão à farmácia por sentirem uma dor física, mas por sentirem que na farmácia têm companhia e que a solidão é apaziguada. É também este o papel do farmacêutico comunitário: ajudar a comunidade preocupando-se com as pessoas.

6.2. Farmacovigilância

A Farmacovigilância (FV) é “a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos” [6]. Em Portugal, existem quatro Unidades de FV: Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo e Sul [13]. Encontrando-se a FMT no distrito de Castelo Branco pertence à Unidade de Farmacovigilância do Centro, sediada em Coimbra.

É dever do farmacêutico notificar com rapidez quando suspeitar de uma reação adversa medicamentosa (RAM). Esta comunicação passa pelo preenchimento de um formulário que deve ser enviado às autoridades de saúde. Da notificação constam os sinais e sintomas, duração, gravidade e evolução da RAM, tal como o medicamento suspeito de causar a RAM e outros medicamentos que o utente esteja a tomar [6]. Devem notificar-se todas as RAMs graves mesmo que já estejam descritas, todas as que não se encontram descritas mesmo que não sejam graves e todas as suspeitas de aumento da frequência das RAMs.

6.3. Reencaminhamento dos medicamentos fora de uso

Os resíduos resultantes de medicamentos, por razões de saúde pública, não devem estar misturados como outros resíduos urbanos. Para tratar estes resíduos foi criada a VALORMED. É uma sociedade sem fins lucrativos que assume a gestão do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM) encarregue de recolher e gerir este tipo de resíduos. A VALORMED recolhe tanto medicamentos exclusivos de uso humano como MUV [14]. A VALORMED monitoriza mensalmente a quantidade de embalagens vazias e medicamentos fora de uso que são recolhidos, reciclados e incinerados. Em 2015 a VALORMED recebeu mais de 170 toneladas de resíduos nos seus centros de triagem [15].

Para além das responsabilidades do farmacêutico consideradas anteriormente, outra que podemos acrescentar à vasta lista é o dever de incentivar os utentes para este programa, de maneira a sensibilizar para a preservação do ambiente. Os utentes devem entregar na farmácia os medicamentos fora de uso que tenham em casa, aqueles que já passaram de validade e até as caixas e blisters vazios. A FMT encontra-se bastante envolvida neste projeto, tendo já vencido prémios da maior quantidade de resíduos entregues à VALORMED.

Os medicamentos fora de uso são recolhidos pela farmácia e colocados em contentores próprios. Quando se encontram cheios são levados pelos armazenistas que abastecem a farmácia. Os armazenistas garantem assim a logística funcional da recolha dos medicamentos, utilizando os circuitos normais de distribuição dos produtos farmacêuticos para o efeito. Estes

resíduos são depois enviados para um Centro de Triagem onde serão separados e enviados aos centros de reciclagem e inceneração [16].

7. Dispensa de medicamentos

A cedência de medicamentos é definida pelo Manual de Boas Práticas em Farmácia Comunitária [6] como o ato profissional no qual o farmacêutico cede medicamentos ou substâncias medicamentosas a um utente mediante prescrição médica, regime de automedicação ou por indicação farmacêutica. Para tal, é necessário que o farmacêutico avalie sempre a medicação e ceda ao utente toda a informação pertinente acerca do tratamento. Esta avaliação tem em vista a identificação e resolução de problemas relacionados com os medicamentos (PRM) e a proteção do utente de resultados negativos associados à medicação (RNM).

7.1. Prescrição médica

A Portaria 137-A/2012 de 11 de maio [17] estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica e as condições de dispensa de medicamentos.

A prescrição médica deve ser feita por DCI. No entanto, o prescriptor pode trancar a receita, colocando a denominação comercial do fármaco se: (i) o medicamento tiver margem ou índice terapêutico estreito, (ii) existir notificação de reação adversa prévia àquele medicamento ou substância ativa, (iii) ou o tratamento for superior a 28 dias. O utente tem direito de opção no caso (iii), ou seja, pode optar por um medicamento de custo igual ou inferior que o prescrito.

7.1.1. Tipos de prescrição médica

A prescrição de medicamentos faz-se por receita médica, devendo sempre obedecer a disposições legais e a normas de orientação clínica da DGS. A prescrição médica inclui obrigatoriamente a DCI da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, quantidade, posologia e apresentação [17].

Na Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho [18] entende-se por prescrição por via eletrónica “a prescrição de medicamentos resultante da utilização de soluções ou equipamentos informáticos” e por prescrição por via manual “a prescrição de medicamentos efetuada em documento pré-impresso”. A referida portaria define ainda o que se entende por materialização, desmaterialização, código de opção, código matriz e código de acesso. Ao ato de imprimir a receita médica chamamos materialização. Por outro lado, a receita pode não se

encontrar impressa, mas ser acessível e interpretável eletronicamente, intitulado-se este processo de desmaterialização.

A alteração da portaria em causa [19] deu a conhecer que a prescrição de medicamentos também é feita por via eletrónica desmaterializada. Após esta alteração passaram a ser três os tipos de prescrições médicas válidas: (i) receita eletrónica em papel, (ii) receita manual, (iii) receita eletrónica desmaterializada.

(i) Receita eletrónica em papel: para que este tipo de receita se encontre válido é necessário que inclua os seguintes elementos: número da receita, local de prescrição, identificação do médico prescritor, nome e número de utente, entidade financeira responsável, regime especial de participação (se aplicável), DCI da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e número da embalagem, designação comercial do medicamento (se aplicável), data de prescrição e data de validade [17].

Em cada receita médica podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, não podendo, em caso algum, o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de duas por medicamento, nem o total de quatro embalagens [17].

Este tipo de receita pode ser renovável, sendo emitidas então três vias da mesma com o prazo de seis meses cada [18]. Nem todos os medicamentos podem ser prescritos em receitas renováveis. Apenas os medicamentos a que se refere a tabela 2, relativa a tratamentos prolongados, do anexo da Portaria n.º 1471/2004 de 21 de dezembro, na sua redação atual [20], são passíveis de receita renovável [21]. Caso a receita não seja renovável esta contém uma validade de trinta dias.

No caso de medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes é necessário que seja emitida uma nova receita, pois este tipo de medicamentos não pode ser prescrito na mesma receita que outros medicamentos.

(ii) Receita manual: apenas se recorre a este tipo de receita em regime excecional, quando acontece uma de quatro situações: (i) falência do sistema informático, (ii) inadaptação do prescritor, (iii) prescrição ao domicílio, (iv) ou quando o prescritor prescreve até um máximo de quarenta receitas médicas mensalmente. Para esta receita ser válida tem de estar assinalado no canto superior direito da mesma qual das quatro situações se verificou, pois só assim se justifica que a receita seja passada manualmente [17].

A prescrição manual implica que o médico coloque na receita uma vinheta com a sua identificação. Muitas vezes o médico prescritor não coloca o tamanho da embalagem, nestas situações a embalagem dispensada é sempre a menor existente.

Uma desvantagem deste tipo de receitas é o erro que lhes pode estar associado. A má interpretação da caligrafia do prescritor é algo possível de acontecer e pode levar a que o medicamento dispensado não seja o prescrito. Enquanto estagiei na FMT avalei várias receitas manuais. EM casos de dúvida na caligrafia do prescritor, com a ajuda da diretora técnica foi contactado o médico prescritor para assim esclarecer de que medicamento se tratava.

(iii) Receita eletrónica desmaterializada: também chamado de Receita Sem Papel (RSP), este é o novo tipo de receita médica, obrigatório desde dia 1 de abril de 2016 em todo o território português. A partir desse dia todas as receitas eletrónicas prescritas passaram a ser desmaterializadas. As receitas eletrónicas em papel (mesmo as renováveis) prescritas até esta data continuam válidas até ao término da sua validade. Com este novo modelo de prescrição as receitas manuais continuam a existir em regime excecional.

O processo de desmaterialização total, utilizando a assinatura eletrónica do médico prescritor, concede a este novo modelo de prescrição um maior grau de segurança, confiança e legitimidade. Outro objetivo deste novo modelo de prescrição e dispensa é o combate à fraude no SNS e a promoção de práticas ambientais sustentáveis [22].

Para que este tipo de receitas seja dispensado é apenas solicitado ao utente o código matriz, código de acesso e código de direito de opção. Estes três códigos encontram-se na guia de tratamento que é entregue ao utente ou então são enviados ao utente por mensagem de telemóvel. A utilização desta guia de tratamento pela farmácia depende da autorização do utente, tendo a farmácia de devolver a mesma no final da dispensa.

Em cada RSP podem ser prescritos vários produtos ou medicamentos, desde que em linhas de prescrição distintas, até um máximo de duas embalagens de cada um deles. Caso o medicamento se encontre sob a forma de dose unitária podem ser prescritas quatro embalagens do mesmo. Os medicamentos anteriormente prescritos em receitas renováveis passam agora a poder ser prescritos na mesma receita, com um limite máximo de seis embalagens por medicamento [18].

7.1.2 Processamento das prescrições médicas

O primeiro passo, aquando do atendimento ao balcão, com que o farmacêutico se depara perante uma prescrição médica é a validação da mesma. Após esta validação inicial é necessário interpretar e avaliar a prescrição médica. É preciso conhecer o utente e perceber o que este sabe acerca dos medicamentos prescritos, que informação recebeu do médico, quais os sintomas ou patologia que levaram àquela prescrição. É necessário fazer um enquadramento patológico e terapêutico do doente. Deve ter-se em atenção a dose, posologia, via de administração ou outra incoerência terapêutica e sempre que existir alguma dúvida deve ser feito um contacto com o médico prescritor [6]. Após a avaliação da prescrição procede-se ao processamento informático da mesma através do programa SIFARMA 2000.

Se a prescrição for feita por DCI muitas vezes os utentes não sabem o nome dos medicamentos que tomam. É por isso necessário recorrer às vendas anteriores que foram feitas àquele utente e procurar o nome do medicamento que equivale à DCI. Na FMT todos os utentes fidelizados à farmácia tinham dificuldade em dizer quais os seus medicamentos, tendo apenas uma ou outra ideia da cor da caixa ou tamanho do comprimido. Recorrendo ao programa informático é possível dispensar o medicamento certo sem erro, visto que todas as vendas ficam guardadas no sistema.

É preferível que o utente tome sempre o mesmo medicamento. Se começou a tomar o medicamento de referência não se deve alterar para um genérico, e se começou a tomar um genérico de um certo laboratório não alterar para outro laboratório. Apesar da bioequivalência entre medicamentos os excipientes são diferentes. Existe especial notoriedade de diferença nos protetores gástricos. Outra razão pela qual não se deve alterar o medicamento por outro equivalente é porque os utentes, especialmente os idosos, costumam conhecer os medicamentos pelas suas embalagens e ao ser alterado o laboratório os utentes não ficam cientes da sua medicação.

Ao processar uma receita em papel no SIFARMA 2000 é necessário, em primeiro lugar, ler o código matriz e o código de acesso que se encontram no topo da guia de tratamento. Depois é necessário confirmar os medicamentos que aparecem no ecrã. Medicamentos prescritos por DCI podem ser selecionados manualmente no programa: pode ler-se o código de barras do medicamento ou então escrever-se o respetivo Código Nacional do Produto (CNP). É necessário confirmar o organismo de participação e os dados do utente. Se o utente tiver ficha na farmácia basta ir à lista de utentes e abrir a sua ficha, de maneira a que a receita seja processada associada ao utente correto. Após terminar o atendimento é preciso ler oticamente todos os medicamentos, pois assim existe uma confirmação de que estamos a dispensar os medicamentos corretos. Após esta confirmação a impressora pede o verso da

receita para poder imprimir o documento de faturação onde são fornecidas várias informações como os medicamentos dispensados, preço pago pelo utente, valor participado pelo Estado, assinatura do utente, informação da farmácia, lote, número de série e organismo em que se encontra aquela receita. Tem de existir uma conferência final entre este verso da receita eletrónica em papel e a frente da mesma. Se algo não bater certo é necessário imprimir um autocolante com o verso correto e justificar a correção.

No final da dispensa é possível selecionar a opção “Imprimir” ou “Crédito”. A opção “Crédito” está disponível apenas a utentes da farmácia com ficha onde esta opção tenha sido selecionada. Esta função é muito utilizada na FMT visto que muitos utentes pagam a conta da farmácia apenas no final de cada mês e muitas vezes levam o medicamento deixando a indicação que voltarão noutro dia para pagar. Tudo isto fica guardado no SIFARMA 2000. Caso o utente deseje pagar na hora, seleciona-se a opção “Imprimir”, sendo emitida uma fatura que serve para efeitos de IRS. Esta fatura é carimbada e assinada pelo funcionário que fez a dispensa. Caso seja acionada a opção “Crédito” é emitida uma fatura simplificada que fica na farmácia até a pessoa vir pagar a sua despesa e ser emitida a fatura final. Caso o utente não tenha ficha na farmácia, após terminar o atendimento, basta colocar o número do cartão de cidadão da pessoa no leitor ou pedir o nome e número de contribuinte para emitir a fatura.

Para além deste tipo de vendas, existem ainda as vendas suspensas. Estas podem ser realizadas sempre que um utente não queira aviar logo todos os medicamentos da receita eletrónica em papel ou caso a farmácia não tenha na hora o medicamento. Quando isto acontece faz-se uma venda suspensa onde já se fazem as participações devidas e o utente paga apenas a sua parte ficando a farmácia com a receita, o recibo e o código de barras dos medicamentos que o utente leva consigo para posteriormente se poder fechar a receita. Com o aparecimento das RSP as vendas suspensas irão diminuir pois já não é necessário o farmacêutico esperar que o utente leve todos os medicamentos para poder fechar a receita.

Durante o meu estágio na FMT pude dispensar os três tipos de receitas sendo as receitas eletrónicas em papel as mais aviadas, visto que as manuais se encontram apenas em regime exclusivo e as RSP apenas apareceram no final do meu estágio.

7.2. Regimes de participação - acordos com Sistema Nacional de Saúde e outras entidades

Em Portugal existem vários regimes de participação que fazem com que parte ou a totalidade do preço dos medicamentos seja suportado por uma determinada entidade. Ao utente cabe apenas pagar a diferença entre o PVP total e a participação aplicada.

Com a passagem das receitas manuais para as eletrónicas, o SIFARMA 2000 passou a aplicar a validação eletrónica total, ou seja, aplica automaticamente o regime de comparticipação, cabendo apenas ao farmacêutico a confirmação do mesmo. No entanto, também existe validação eletrónica parcial quando o sistema não faz automaticamente a comparticipação de alguns sistemas específicos como o dos trabalhadores migrantes. Estas exceções têm de ser tratadas e confirmadas pelo farmacêutico. Os medicamentos têm de ser colocados um a um com leitura ótica e o plano de comparticipação também. No caso dos trabalhadores migrantes é necessário tirar uma fotocópia da receita (frente e verso) a ser entregue ao utente com o recibo.

Subsistemas como o Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários (SAMS) também têm de ser inseridos pelo farmacêutico. Neste tipo de subsistemas é necessário tirar uma fotocópia do cartão de beneficiário e da frente da receita eletrónica em papel e imprimir o verso, tanto do original onde aparece a comparticipação do Estado, como o verso da cópia onde aparece a comparticipação do subsistema. Ao utente é apenas entregue o recibo ficando a receita original e a cópia para a farmácia.

Um regime muito frequente na FMT é o dos Reformados dos Lanifícios, atendendo à tradição histórica fabril dos habitantes da região. Os trabalhadores do setor têxtil da região da Covilhã descontaram durante largos anos para a Segurança Social numa percentagem superior a outros trabalhadores do mesmo setor, para na sua reforma poderem usufruir de comparticipação adicional no preço dos medicamentos. Através da perseverança do Sindicato Têxtil da Beira Baixa (STBB) este regime de comparticipação, apesar de ter sofrido algumas alterações, continua a existir. Os usuários deste regime pagam na hora da dispensa dos medicamentos a diferença entre o PVP total e a comparticipação que o SNS faz aos pensionistas. Mais tarde recebem sob a forma de vale dos CTT - Correios de Portugal, o valor exato do que pagaram. Este regime comparticipa a totalidade do valor que o utente paga à farmácia apesar de tal só acontecer posteriormente à dispensa. O protocolo da Diabetes não é abrangido por este regime.

O Sistema Nacional de Saúde (SNS) é a entidade de comparticipação mais comum, tendo ainda vários regimes como é exemplo o dos pensionistas, que é identificado na receita com um "R". Quando a receita eletrónica em papel com validação total não possui qualquer erro fica fechada ao código 99; caso o SIFARMA 2000 detete algum erro (por exemplo no preço dos medicamentos dispensados), o código não será o 99 mas sim o 98. Se este tipo de receita for tratada sem validação total, cada regime de comparticipação tem o seu código. Passo a referir os regimes que tratei na FMT para além dos códigos 99 e 98: 01 - SNS; 41 - Doença profissional; 45 - Diploma (ex: artrite reumatoide, psoríase, alzheimer); 48 - Pensionista; 49 -

Pensionista com Diploma; 67 - Lúpus, hemofílicos e hemoglobinopatias; e DS - Protocolo da Diabetes.

No caso dos Diplomas é necessário que neste tipo de receitas venha explicitado o Despacho referente à patologia em questão. Dependendo da patologia a receita pode ter de ser prescrita por médico de especialidade ou não.

No receituário da RSP existem novos códigos. Sendo o código 97 correspondente a validação total sem erros verificados pelo sistema informático e o código 96 correspondente a validação total mas tendo sido encontrado um erro na receita por parte do SIFARMA 2000. Tal como acontecia também com os códigos 99 e 98.

7.3. Psicotrópicos e estupefacientes

Os psicotrópicos e estupefacientes, substâncias que atuam diretamente no SNC (Sistema Nervoso Central) sendo muitas vezes utilizadas para fins ilícitos, aparecem legislados pelo Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de janeiro na sua redação atual [23]. Este Decreto-Lei aprova o regime jurídico aplicado ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas.

Uma vez que estas substâncias, para além do seu uso terapêutico, também podem ser encontradas com ligação à prática de crimes e ao consumo abusivo de drogas, teve-se como necessária a criação de legislação que regulasse e controlasse de maneira mais apertada a sua utilização. Salvaguarda-se que este tipo de substâncias, quando utilizadas numa visão terapêutica e quando cumpridas estritamente todas as recomendações clínicas, são medicamentos úteis a várias patologias sem serem consideradas drogas de abuso [24]. Psicotrópicos e estupefacientes podem ser utilizados como analgésicos ou como antitússicos por exemplo. Podem ainda usar-se em doenças do foco psiquiátrico ou oncológico.

Psicotrópicos e estupefacientes são medicamentos que têm risco acrescido de causar habituação, abuso medicamentoso e dependência tanto física como psíquica. Devido a estas particularidades a sua prescrição para fins clínicos encontra-se sujeita a regras muito apertadas e um controlo muito estreito. Nenhum psicotrópico poderá ser dispensado sem apresentação de uma receita médica. A legislação em vigor dividiu estas substâncias em seis tabelas, medicamentos que contêm substâncias das tabelas I e II apenas podem ser dispensados mediante receita médica especial que se encontra devidamente identificada com “RE” (Receita Especial) [23].

As receitas contendo psicotrópicos são identificadas automaticamente pelo sistema informático aparecendo a vermelho no ecrã “PSY”. Após terminar o atendimento no SIFARMA

2000 o programa pergunta se o utente pagador é o mesmo que o utente da dispensa. Caso sejam pessoas diferentes é necessário indicar o nome e morada do doente a quem aquela receita foi prescrita e o nome, data de nascimento, morada e número de bilhete de identidade ou cartão de cidadão do aquirente. Caso sejam a mesma pessoa é apenas necessário o nome e morada. A pessoa que adquire o psicotrópico não poderá ser menor de idade nem ser portador de doença mental [23].

É necessário fotocopiar as receitas que contêm psicotrópicos. O original é enviado junto com o receituário e uma cópia é guardada na farmácia com o “Documento de Psicotrópicos” anexado. Este documento é impresso aquando da impressão do recibo relativo à receita com psicotrópicos.

É necessário enviar ao INFARMED por *e-mail* o registo de saídas dos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes até ao dia 8 de cada mês, anexando a cópia das receitas manuais com medicamentos das tabelas I e II-A. Anualmente até dia 31 de janeiro de cada ano é preciso enviar também ao INFARMED um mapa de balanço dos psicotrópicos [25].

Durante o meu estágio na FMT foi-me possibilitada a experiência de observar de perto a dispensa deste tipo de substâncias mais exatamente, metilfenidato e fentanilo, o que me ajudou na perceção das regras apertadas a que estas substâncias estão sujeitas. Também fiz através da função “Gestão de Psicotrópicos” do SIFARMA 2000 o registo de saídas do mês de fevereiro.

7.4. Medicamentos Genéricos

Um medicamento genérico é “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” [8], podendo concluir-se que um medicamento genérico é equivalente a um medicamento de marca tanto a nível da segurança como da qualidade, sendo notavelmente mais barato. O medicamento genérico deve ser identificado pelo seu nome, seguido da dosagem, da forma farmacêutica e da sigla “MG”, que devem constar do seu acondicionamento secundário [8].

Sempre que uma prescrição chega às mãos do farmacêutico, este deve informar o utente de que tem direito de opção, ou seja, que poderá escolher outro medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem. Salvaguardando sempre alguns casos excecionais em que este direito de opção não se verifica.

Na FMT sempre que uma receita não trancada chegava à farmácia era perguntado ao utente se pretendia adquirir o genérico ou a marca. A maioria dos utentes preferia o genérico, maioritariamente devido ao preço ser bastante atrativo e ter igual eficácia.

No enquadramento legal existente é obrigatório que as farmácias tenham sempre em armazém “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” [8]. O farmacêutico deve sempre dispensar o de preço inferior exceto quando o utente escolhe outro.

8. Automedicação e Indicação Farmacêutica

Pelo Manual de Boas Práticas em Farmácia Comunitária [6] automedicação é a “instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente.” Quando um utente chega à farmácia com uma ideia concreta do medicamento que quer comprar, encontrando-se assim em regime de automedicação, é dever do farmacêutico guiar o utente durante o processo. Deve facultar toda a informação necessária e aconselhar o utente a tomar outro medicamento, caso entenda que o medicamento solicitado pelo utente não se enquadra na terapêutica correta para a condição patológica. Deve existir sempre uma avaliação da condição remetendo a mesma para o médico, quando o farmacêutico sinta essa necessidade.

Outro tipo de cedência de medicamentos é a cedência em Indicação Farmacêutica. Neste caso é o farmacêutico, e não o utente, que se responsabiliza pela seleção de um MNSRM de maneira a resolver um problema de saúde não grave e de curta duração [6]. Para a Indicação Farmacêutica ser feita com sucesso é necessário a existência de um diálogo entre o farmacêutico e o utente com vista a entender melhor quais os sintomas, sinais, outros medicamentos que o utente toma e desde quando o problema persiste. Após este diálogo, o farmacêutico indica o MNSRM que considera mais adequado e algumas medidas não farmacológicas que o utente deve tomar.

Enquanto estive a estagiar na FMT várias foram as vezes em que os utentes me procuraram para os aconselhar. Os casos mais frequentes foram tosse, acne, alergias, constipações, febre e obstipação. Sempre com muito cuidado, a devida atenção e com responsabilidade avaliei cada situação, referenciando ao médico aquelas situações que achei devidas e aconselhando MNSRM sempre que necessário. Quando tive dúvidas sobre determinada situação debati o assunto com a diretora técnica da FMT que me auxiliou e me aconselhou sobre a melhor decisão a tomar.

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

O Decreto-Lei nº 189/2008 de 24 de setembro na sua redação atual [26] define produto cosmético como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”.

A rotulagem destes produtos tem de mencionar tanto o peso ou o volume da embalagem, como o período após abertura, ou a data de durabilidade mínima sendo acompanhado das condições de conservação do produto. A rotulagem, apresentação ou os folhetos não podem em circunstância alguma induzir o consumidor em erro, atribuindo ao produto qualidades que este não possua como atividade biocida ou indicação terapêutica.

Reações adversas provocadas por produtos cosméticos devem ser transmitidas pelo farmacêutico ao fabricante do produto, que por sua vez faz a transmissão ao INFARMED. É também o INFARMED que é responsável por regular e supervisionar esta classe de produtos.

Apesar de não serem medicamentos, há cada vez mais procura deste tipo de produtos nas farmácias portuguesas. É importante que o farmacêutico, tanto no seu percurso académico quanto em formações posteriores, recolha saber científico sobre dermocosmética. Dessa maneira poderá aconselhar da melhor forma o utente que procure este tipo de produtos.

Uma grande percentagem dos produtos de dermocosmética que são vendidos na FMT são cremes para peles atópicas. Este tipo de produtos é muitas vezes comprado em regime de automedicação mas também em indicação farmacêutica embora o sejam especialmente em regime de prescrição médica.

Dentro deste tipo de produtos encontram-se também os produtos de higiene sendo que na FMT se vendem bastantes pastas dentífricas, elixires, escovas de dentes e especialmente géis de banho.

9.2. Produtos dietéticos

Produtos dietéticos são géneros alimentícios utilizados na alimentação de pessoas com necessidades alimentares especiais. Este tipo de produtos é utilizado por pessoas com

capacidade diminuída de ingerir, metabolizar ou excretar alimentos normais. Estas pessoas são normalmente crianças, idosos ou doentes oncológicos.

Produtos dietéticos para alimentação especial são utilizados em casos em que existem dificuldades na deglutição, carências nutricionais, metabolismo perturbado ou outras condições específicas. Na FMT tanto o hiperproteico Fortimel® como vários produtos da gama Resource® são os mais dispensados. Dentro da gama Resource® destacam-se os espessantes, HP/HC (hiperproteicos e hipercalóricos) e os cereais instantâneos.

A farmácia tem uma área reservada para produtos de puericultura, incluindo alimentação infantil. Este tipo de alimentação passa por vários tipos de leite em pó, papas e boiões de frutas e alimentos. Dividindo-se em diferentes grupos tendo por base a idade do bebé.

As marcas de leite existentes na FMT são a NAN® e a Novalac®. O primeiro leite recomendado é um leite hipoalergénico (HA) podendo aos cinco meses o bebé mudar para um leite específico como o anti-cólica (AC), anti-regurgitante (AR) ou o anti-obstipação (AO). A partir de um ano de idade o bebé pode beber leite de vaca sem prejuízo para a sua saúde. Antes da transferência para o leite de vaca normal o bebé poderá utilizar um leite de transição. Já as papas poderão ter ou não glúten e ser ou não lácteas.

9.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais

O Decreto-Lei nº136/2003 de 28 de Junho [27] define suplementos alimentares como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias”, não podendo apresentar atividade terapêutica.

Os suplementos são, ao contrário dos medicamentos, regulados pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Já a entidade fiscalizadora destes produtos é, desde 2003, a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) [28].

A rotulagem dos suplementos deverá conter a expressão “SUPLEMENTO ALIMENTAR” bem visível tal como a frase “manter fora do alcance das crianças”. Deve ainda conter a toma diária recomendada, o nome e quantidades das substâncias que o suplemento contém e a indicação de que o suplemento não deve ser utilizado como substituto de regime alimentar. Os suplementos alimentares não podem alegar propriedades dos medicamentos como propriedades preventivas, curativas ou de tratamento de doenças ou sintomas.

Na FMT vendem-se bastantes suplementos alimentares especialmente suplementos para emagrecer, ganhadores de apetite ou multivitamínicos.

Um medicamento à base de plantas é definido no Estatuto do Medicamento [8] 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”.

Medicamentos fitoterápicos são dispensados na FMT especialmente nos casos de excesso de peso, obstipação e distúrbios de sono.

Apesar de serem produzidos a partir de plantas, os fitoterápicos não estão livres de efeitos adversos, podendo até interagir com outros medicamentos que os utentes possam estar a tomar. Desta forma é imperioso o farmacêutico ter o historial do utente presente e ter todas as informações pertinentes sobre a medicação atual do utente para poder aconselhar e promover o uso seguro do fitoterápico.

9.4. Medicamentos de Uso Veterinário

Medicamento de Uso Veterinário (MUV) entende-se por “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” [29].

Na FMT, por se encontrar num meio rural, a procura de MUV é elevada pois para além de animais de companhia, a população possui muitos animais de exploração. A maior parte dos medicamentos dispensados por mim na FMT foram vacinas, tanto para coelhos como para cães, antiparasitários internos, antibióticos como o Tenaline® ou a Terramicina® e desparasitantes externos para cães de companhia.

Quando um utente chega à farmácia com o intuito de adquirir um MUV, o farmacêutico deve informar o utente acerca da via de administração, condições de conservação e posologia do medicamento. Deve também ser passada informação acerca dos perigos da contaminação aquando da partilha de agulhas entre animais.

9.5. Dispositivos médicos

Tal como os medicamentos, os dispositivos médicos (DM) devem ser utilizados de maneira a prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença, mas ao contrário destes, as suas ações não devem ser farmacológicas, metabólicas ou imunológicas. Um DM pode ainda ser utilizado para fins de controlo da conceção [30].

Os dispositivos médicos dividem-se em quatro classes, consoante o risco que acarretam, a duração do contacto com o corpo humano, o quão invasivos são para este e a anatomia afetada pela sua utilização [31].

- Classe I - dispositivos de baixo risco
- Classe IIa - dispositivos de médio risco
- Classe IIb- dispositivos de médio risco
- Classe III- dispositivos de alto risco

Na FMT foi-me possível dispensar DM de três das quatro classes existentes. De classe I dispensei dispositivos como sacos coletores de urina, pensos para incontinência, canadianas, colares cervicais, pensos oculares, seringas sem agulha e algodão hidrófilo. De classe IIa dispensei compressas, cateteres urinários, termómetros, medidores de tensão, agulhas e lancetas. De classe IIb dispensei canetas de insulina.

Existem ainda DM para Diagnóstico in Vitro (DIV) que são utilizados para a análise de amostras provenientes do corpo humano, de maneira a obter dados relativos ao estado fisiológico ou patológico do doente [31]. Exemplos destes DM são testes de gravidez, equipamento para medir glicémia capilar e tiras-teste. Estes foram igualmente dispensados por mim na FMT tendo sempre informado os utentes sobre a sua utilização.

10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia

As farmácias são locais de venda de medicamentos onde os utentes se dirigem sempre que precisam de nova medicação mas é também um local de prestação de serviços. Esses são serviços que ajudam na melhoria da saúde da população [32]. A ideia de que a farmácia é apenas um local de dispensa de medicamentos encontra-se ultrapassada e desatualizada. É na farmácia que os utentes podem usufruir de serviços como determinar os seus parâmetros bioquímicos ou antropométricos, fazer rastreios ou até receber vacinas e outros injetáveis.

Para que esta prestação de serviços seja feita com o máximo de qualidade e segurança a farmácia, tem de se reger pela legislação em vigor, que estabelece uma série de parâmetros e normas a seguir para que estes serviços sejam efetuados com sucesso.

10.1. Determinação de parâmetros bioquímicos e outros

Na FMT os utentes podem medir a tensão arterial, glicémia capilar, triglicéridos e colesterol total. Caso o solicitem é possível fazerem uma medição antropométrica para ficarem a conhecer o seu peso, índice de massa corporal, percentagem de massa gorda e gordura visceral. Todos os parâmetros bioquímicos são medidos por aparelhos eletrónicos que carecem de calibração. Esta calibração é frequente e é feita consoante o número de testes feitos na farmácia. Como a FMT tem este tipo de serviços à disposição dos seus utentes é obrigatório existir uma empresa, neste caso a Canon®, que faz a recolha dos resíduos biológicos e dos cortantes.

Todos estes parâmetros têm intervalos de referência em que os valores se encontram normais. Sempre que o farmacêutico detetar uma alteração que caia fora destes intervalos deve aconselhar o utente a praticar exercício físico, a alterar o seu estilo de vida e a sua forma de alimentação. Caso os valores se encontrem muito afastados do intervalo normal é necessário que o farmacêutico referencie o caso ao médico. Pode estar a acontecer um caso de má adesão à terapêutica, ser necessário alterar o medicamento que o utente está a tomar de momento ou então iniciar uma terapêutica. Tudo isto tem de ser avaliado pelo médico. Uma das responsabilidades do farmacêutico é também saber onde começam as suas limitações, tendo de saber quando referenciar ao médico um problema de saúde.

Durante a minha estadia na FMT pude realizar todos os tipos de medições, sendo as mais usuais a medição da tensão e da glicémica. Muitas pessoas frequentavam a farmácia com regularidade para conferirem se os seus parâmetros estavam dentro dos limites. Após o serviço, o utente recebia um cartão (se ainda não tivesse um) onde eram apontados os valores do teste e o dia e a hora a que este foi realizado. Muitos destes utentes levavam este cartão ao médico sempre que tinham consulta e isso permitia um maior controlo das suas patologias.

10.2. Rastreios

Na FMT durante o meu período de estágio pude assistir a dois rastreios gratuitos distintos. Um rastreio de audição feito pela Acústica Médica® e outro de controlo de peso realizado pela Dieta EasySlim®. Ambos tiveram grande adesão por parte da população o que comprova o entusiasmo patente neste tipo de iniciativas.

10.3. Administração de vacinas e medicamentos injetáveis

Outros serviços farmacêuticos importantes prestados nas farmácias são a administração de vacinas que se encontram fora do Plano Nacional de Vacinação e a administração de medicamentos injetáveis [33]. Estes serviços são sempre da responsabilidade do diretor

técnico e realizados apenas por farmacêuticos com formação adequada para o efeito reconhecida pela OF. No caso da FMT quem administra as vacinas é a diretora técnica.

Para que ambos os serviços sejam realizados é obrigatória a presença de vários equipamentos e materiais como uma marquesa ou cadeira reclinável, contentores de resíduos e lixo comum, desinfetante de mãos e de superfície, álcool a 70°, compressas, luvas e pensos rápidos, armário para guardar material e superfície de trabalho adequada. É ainda necessário que exista material que garanta o suporte básico de vida em caso de reação anafilática devido à administração da vacina; este é composto por: “adrenalina 1:1000 (1mg/ml), oxigénio com debitómetro a 15 l/min, ressuscitadores auto-insufláveis com reservatório de vários tamanhos e respectivas máscaras faciais mini-nebulizador com máscara e tubo, de uso único, soro fisiológico (administração intra-venosa), salbutamol (solução respiratória), hidrocortisona e prednisolona (injectáveis), esfigmomanómetro normal e estetoscópio” [33].

A FMT possui todos estes equipamentos e encontra-se preparada para a administração de vacinas nas suas instalações.

O farmacêutico deve registar tanto os dados do doente (nome e data de nascimento) como da vacina (nome, lote e vida de administração) e a identificação do próprio farmacêutico. Este registo deve ser feito para cada administração e deve ser guardado na farmácia em suporte eletrónico ou em papel [33].

11. Preparação de medicamentos manipulados

A preparação de MM decaiu bastante nas últimas décadas. A crescente industrialização e o aparecimento de laboratórios que começaram a fabricar os medicamentos em grande escala tornou a produção mais barata e por essa razão ficaram bem mais em conta que os preparados nas farmácias. Desta forma, a preparação deste tipo de medicamentos nas farmácias passou de corrente no dia-a-dia a tarefa rara. Ainda assim, existem algumas especialidades que prescrevem com alguma frequência este tipo de medicamentos como é o caso da dermatologia.

Existe legislação abundante sobre este tipo de medicamentos que passa por diferentes Decretos-lei e Portarias e também algumas Deliberações. O INFARMED tem também várias circulares relativas ao assunto.

MM é definido por “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” e cuja manipulação acontece pelo “conjunto de operações de carácter técnico, que englobam a elaboração da forma farmacêutica, a sua embalagem e o seu controlo” [34].

11.1. Prescrição e Manipulação

A preparação dos MM pode ser magistral ou oficial. O preparado oficial é feito segundo a arte, através do apoio de indicações compendiais como o FGP. A preparação magistral é totalmente elaborada pelo médico que prescreve uma receita médica específica para aquela pessoa e patologia. A definição de ambos os preparados segundo a legislação em vigor é:

“b) «Fórmula magistral» o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina;

c) «Preparado oficial» qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço” [35].

O MM é sempre da responsabilidade do farmacêutico diretor técnico. A preparação do MM pode ser, no entanto, delegada a outro profissional desde que tenha formação e experiência adequadas. Quando esta delegação acontece, o diretor técnico tem de validar as operações realizadas. Caso este não se encontre disponível, é possível delegar as funções de supervisão das operações ao farmacêutico-adjunto devendo esta delegação acontecer por escrito. O diretor técnico tem também de garantir que todas as regras de higiene são cumpridas tal como o bom estado das instalações e equipamento [34].

Todas as farmácias são obrigadas a possuir equipamento mínimo obrigatório, bem como a Farmacopeia Portuguesa, para poderem preparar MM em conformidade com a legislação em vigor. Importa referir a lista de equipamento de laboratório essencial que todas as farmácias têm de ter: “alcoómetro, almofarizes de vidro e de porcelana, balança de precisão sensível ao miligrama, cápsulas de porcelana, copos, espátulas, funis de vidro, matrizes, papel de filtro, papel indicador de pH, pedra mármore, pipetas e provetas graduadas, tamises, termómetros e vidros de relógio” [36].

Sempre que é necessário formular um MM o farmacêutico tem de elaborar uma ficha de preparação, que se encontra no FGP, onde é necessário colocar todas as informações relativas às matérias-primas, modo de preparação, rótulo, condições de conservação, advertências entre outras informações. Para além da ficha de preparação o farmacêutico também tem de criar o rótulo da preparação. O rótulo deve indicar: nome do doente, fórmula do medicamento, número do lote atribuído, prazo de utilização, condições de conservação, instruções especiais, via de administração, posologia, identificação da farmácia e do diretor técnico [34].

No meu estágio tive a oportunidade de preparar alguns MM. Preparei duas vezes pomadas de Diprosone®, talco mentolado e solução de ácido bórico à saturação em álcool a 60°.

11.2. Cálculo do PVP dos Manipulados

O cálculo do PVP deste tipo de medicamentos é feito pela farmácia e tem por base o valor dos honorários de preparação, o valor das matérias-primas e o valor das embalagens, a estes valores adiciona-se ainda o valor do IVA. O cálculo dos honorários baseia-se num fator, F, que se atualiza anualmente e presentemente encontra-se nos 4 euros. Para além deste fator F utilizam-se outros consoante a forma farmacêutica preparada para o cálculo dos honorários. Para se fazer o cálculo das matérias-primas é necessário calcular o preço sem IVA da matéria-prima comprada e multiplica-lo por um fator consoante da unidade em que a matéria-prima foi utilizada. Para se proceder ao cálculo da embalagem basta multiplicar o preço da embalagem adquirida sem IVA, por 1,2. O passo seguinte é somar os três valores (matérias-primas, honorários e embalagem) e multiplicar pelo fator 1,3 e pelo IVA em vigor que neste caso é de 6% [37].

11.3. Comparticipação

A comparticipação dos MM não se aplica a todos os manipulados. Todos os anos é aprovada uma lista de MM comparticipados por portaria do Ministério da Saúde [38].

A escolha dos medicamentos que podem ser alvo de comparticipação depende de três premissas:

- “a) Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida;
- b) Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- c) Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria” [39].

11.4. Preparação extemporânea

Alguns medicamentos, como determinados antibióticos, não são estáveis em meio aquoso. Têm de ser preparados na farmácia, no ato de dispensa, de maneira a manter a sua estabilidade enquanto se encontram em armazém. Durante o estágio tive a oportunidade de preparar suspensões extemporâneas de Clamoxyl®. Para proceder a estas preparações é necessário adicionar água destilada ao pó que se encontra no frasco de acordo com as indicações da bula. Muitos destes medicamentos possuem ainda um traço no frasco que indica o limite do preparado.

Ao entregar o medicamento ao utente é necessário transmitir-lhe informação acerca da posologia, condições de armazenamento e especialmente, sendo estas preparações suspensões, informar os utentes de que é necessário procederem sempre à agitação antes de abrir o frasco.

12. Receituário e Faturação

Para que os valores das participações dos medicamentos sejam restituídos à farmácia é necessário que, ao longo do mês, todas as receitas médicas sejam conferidas. Na FMT isto acontece no momento da dispensa, após a impressão do verso da receita, quando o funcionário responsável por aquela venda assina e carimba a mesma e no final do mês quando a diretora técnica confere todas as receitas, de todos os organismos. Existem três partes integrantes da receita que necessitam ser conferidas: assinaturas (do médico, do utente e do profissional responsável pela venda), carimbo da farmácia e validade da prescrição. Durante o mês as receitas são divididas primeiramente por entidade de participação e posteriormente por lotes.

Durante a minha estadia na FMT pude ajudar na conferência do receituário e na divisão das receitas por lotes e entidades, ficando com a percepção de que a maioria das receitas são fechadas ao código 99. Este código significa que as receitas foram tratadas eletronicamente e que não foram observados erros nas mesmas. Em relação às receitas manuais ou às tratadas não eletronicamente, as entidades que mais surgem são o código 01 (SNS) e o código 48 (reformados). Na FMT existe ainda uma percentagem significativa de receitas de trabalhadores migrantes que, não podendo ser tratadas eletronicamente por defeito do sistema, são fechadas ao código 46. Todas estas entidades têm de ser conferidas e divididas por lotes. Após esta conferência são emitidos os verbetes de identificação de cada lote (um verbete de lote por cada tipo de lote) e o resumo de lotes (três resumos de lotes por cada tipo de lote) [40]. Cada lote é composto por trinta receitas que, após serem colocadas por ordem, são envolvidas pelo verbete do respetivo lote. O último lote poderá não ter trinta receitas sendo fechado incompleto.

Toda a faturação e receituário têm que se enviar mensalmente numa caixa de tamanho adequado que é recolhida pelos CTT na farmácia. Esta caixa deve conter todas as receitas separadas por lotes e entidades, a fatura original e duplicado, o resumo de lotes, os verbetes e uma nota de crédito caso seja necessário. O triplicado da fatura não é enviado na caixa do receituário, é enviado por fax ou *e-mail* para a ANF. O quadruplicado fica arquivado na farmácia.

O receituário é depois conferido por todas as entidades e caso exista alguma incongruência acontece a devolução da receita à farmácia com a devida justificação, dando a oportunidade de se poder corrigir o erro e enviando a receita na caixa de receituário do mês seguinte.

Os procedimentos explicados acima não são relativos às RSP pois estas não têm receita materializada. As RSP são automaticamente enviadas à entidade competente, INFARMED, quando a receita é fechada. A partir de 1 de abril de 2016, com o início a nível nacional deste novo modelo de receitas, o processo de faturação e gestão do receituário tornar-se mais simples e com menores gastos em quantidade de papel. Na FMT não tive oportunidade de ver como se processa o final do mês relativo às RSP visto que o meu estágio na FMT terminou antes do final do primeiro mês de RSP.

13. Conclusão

O meu estágio na FMT foi o culminar de um percurso académico de bases científicas e também de crescimento pessoal. Foi nesta farmácia que pude constatar o real papel do farmacêutico comunitário e a sua importância para a sociedade, especialmente para as populações rurais, como é o caso das comunidades onde a farmácia está implantada.

É no farmacêutico comunitário que muitas pessoas confiam a sua medicação, os seus problemas, informação sobre patologias, tratamentos, terapêuticas e especialmente conselhos. Mas também onde desabafam sobre aquilo que os preocupa, sobre os problemas da vida. Para que as pessoas confiem é necessário ser possuidor de um grande sentido de humanidade, ter uma conduta adequada e elevado grau de responsabilidade. É necessário criar uma relação de confiança com o utente. Tudo isto pude reforçar e algumas coisas aprender no estágio na FMT, nomeadamente, pelo enquadramento da equipa maravilhosa que ali trabalha e que, com todo o carinho, paciência e sabedoria me proporcionaram ensinamentos que permitiram o meu crescimento académico.

Fui tratada como um membro da equipa, não apenas uma aluna de Ciências Farmacêuticas quase a concluir o Mestrado e que iria partir dentro de poucos meses. Trataram-me com a amabilidade e o carinho com que tratam todos os utentes e isso não irei esquecer. É destas pessoas que guardarei sempre a atitude, o entusiasmo e essa responsabilidade necessária no exemplo a seguir. A experiência destes meses foi muito marcante, servindo-me de referência no meu futuro como farmacêutica. Por tudo o que aprendi. Por ter ido todos os dias trabalhar cheia de vontade. Mas também por poder guardar no meu coração pessoas tão simpáticas, queridas, amáveis além de grandes profissionais.

No evoluir dos tempos a arte da farmácia progrediu muito. Os boticários transformaram-se em farmácias e os trabalhos dos farmacêuticos tiveram alterações profundas. Não são apenas dispensados medicamentos numa farmácia comunitária. Todo o processo de aconselhamento e seguimento dos utentes é hoje em dia um pilar da farmácia comunitária. Com a evolução da tecnologia outra mudança chegou à farmácia. Pensou-se em tempos que com a revolução tecnológica iria chegar a altura em que os farmacêuticos se tornariam dispensáveis. Hoje em dia tal não se verifica e a meu ver nunca se verificará. A evolução tecnológica não rouba responsabilidade ao farmacêutico. Não torna obsoleta a arte farmacêutica. A evolução tecnológica facilita e dá mais tempo e margem de manobra ao farmacêutico para este poder contactar cada vez mais e de forma mais estreita com os utentes da sua farmácia e com a população em que esta farmácia se insere. E ainda bem que assim é. Cabe-me a mim também a partir de agora contribuir para que o modelo possa ser melhorado em cada dia de trabalho na responsabilidade e rigor que me caracterizam e me guiarão no trabalho que me espera.

14. Bibliografia

- [1] INFARMED. Decreto-Lei n.º 172/2012, de 1 agosto. Legis Farm Compil 2012.
- [2] INFARMED. Deliberação n.º 1476/2013, de 12 de junho. Legis Farm Compil 2013.
- [3] INFARMED. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Legis Farm Compil 2012.
- [4] INFARMED. Deliberação n.º 414/CD/2007. Legis Farm Compil 2007.
- [5] INFARMED. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Legis Farm Compil 2014.
- [6] Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF) 2009.
- [7] INFARMED. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Legis Farm Compil 2007.
- [8] INFARMED. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Legis Farm Compil 2006.
- [9] WHO. ATC - Structure and principles n.d. http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/ (accessed April 23, 2016).
- [10] INFARMED. Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março. Legis Farm Compil 2014.
- [11] INFARMED. Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de Novembro. Legis Farm Compil 2011.
- [12] INFARMED. Decreto-Lei n.º 34/2013, de 27 de fevereiro. Legis Farm Compil 2013.
- [13] INFARMED. Medicamentos de uso humano - Farmacovigilância n.d. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA (accessed April 26, 2016).
- [14] VALORMED. VALORMED - Quem somos n.d. <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5> (accessed April 26, 2016).
- [15] VALORMED. VALORMED - Relatórios e indicadores n.d. <http://www.valormed.pt/relatorios-indicadores/detalhe/id/123> (accessed April 26, 2016).
- [16] VALORMED. VALORMED - Processo n.d. <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/18> (accessed April 26, 2016).
- [17] INFARMED. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Legis Farm Compil 2012.
- [18] INFARMED. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Legis Farm Compil 2015.
- [19] Diário Da República. Portaria n.º 138/2016, de 13 de maio. Diário Da República, 1ª Série – Nº 93 2016.
- [20] Diário Da República. Portaria n.º 1471/2004, de 21 de Dezembro. Diário Da República – I Série-a – Nº 297 2004.
- [21] INFARMED. Deliberação n.º 173/CD/2011. Infarmed 2011.
- [22] Diário Da República. Despacho n.º 2935-B/2016. Diário Da República, 2ª Série – Nº 39 2016.
- [23] INFARMED. Decreto-lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Legis Farm Compil 1993.

- [24] INFARMED. Saiba mais sobre Psicotrópicos e Estupefacientes. Infarmed 2010.
- [25] ANF - Associação Nacional das Farmácias. Circular n.º2219/2015. 2015.
- [26] INFARMED. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. Legis Farm Compil 2008.
- [27] Diário Da República. Decreto-Lei n.o 136/2003, de 28 de Junho. Diário Da República – I Série-a – Nº 147 2003.
- [28] Diário Da República. Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. Diário Da República, 1ª Série – Nº 120 2015.
- [29] Diário Da República. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro. Diário Da República, 1ª Série – Nº 209 2009.
- [30] INFARMED. Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de Junho. Legis Farm Compil 2009.
- [31] INFARMED. Dispositivos médicos na farmácia n.d.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/AQUISICAO_E_UTILIZACAO/DISPOSITIVOS_MEDICOS_FARMACIA (accessed May 11, 2016).
- [32] INFARMED. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. Legis Farm Compil 2007.
- [33] INFARMED. Deliberação n.º139/CD/2010. Legis Farm Compil 2010. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
- [34] INFARMED. Portaria nº 594/2004, de 2 de junho. Legis Farm Compil 2004.
- [35] INFARMED. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. Legis Farm Compil 2004.
- [36] INFARMED. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro. Legis Farm Compil 2004.
- [37] INFARMED. Portaria n.º769/2004 , de 1 de julho. Legis Farm Compil 2004.
- [38] INFARMED. Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Legis Farm Compil 2015.
- [39] Diário Da República. Despacho nº 18694/2010. Diário Da República, 2ª Série – Nº 242 2010.
- [40] ANF - Associação Nacional das Farmácias. Circular n.º1991/2013. 2013.

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

A Farmácia Hospitalar é outro ramo da Farmácia onde o farmacêutico pode desempenhar as suas funções. O farmacêutico hospitalar tem responsabilidades no contexto hospitalar, que algumas vezes passam despercebidas à população. Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares executam o conjunto de atividades farmacêuticas realizadas num hospital, sob a direção de um farmacêutico hospitalar [1]. É necessário fazer a gestão de todos os produtos farmacêuticos, distribuir a terapêutica aos serviços hospitalares, integrar equipas multidisciplinares e comissões. Tudo isto é realizado com a máxima qualidade e em segurança numa realização de excelência.

Considero essencial que o estudante de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, no final do seu percurso académico, tenha a possibilidade de poder realizar parte do seu estágio curricular no ambiente hospitalar. Isso porque a realidade da farmácia hospitalar é muito diferente da farmácia comunitária. Atualmente, a globalização torna o ser humano o produto de uma cultura internacional variada. A oportunidade de novas experiências e novos conhecimentos leva os estudantes a desejar conhecer um pouco da Farmácia além-fronteiras, perceber as similitudes e diferenças desta arte em Portugal e no Mundo.

Foi por estas razões que realizei o meu estágio em farmácia hospitalar no *Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi* (AOUC), hospital italiano da região da Toscana, Florença, Itália, ao abrigo do programa ERASMUS+ entre os dias 2 de maio e 29 de julho de 2016, sob a supervisão do Dr. Roberto Banfi e da Dra. Tiziana Falai.

O presente relatório apresenta as tarefas realizadas durante este estágio em Farmácia Hospitalar. Inicia-se com um breve enquadramento do Sistema Nacional de Saúde Italiano e do Hospital em particular. Após esta breve contextualização, é caracterizada a farmácia e os serviços farmacêuticos: gestão, distribuição, produção. Numa fase final são descritos os dispositivos médicos, Farmacovigilância, ensaios clínicos e comissões onde o AOUC se integra.

2. Enquadramento

2.1. Servizio Sanitario Nazionale

O Sistema Nacional de Saúde italiano denomina-se *Servizio Sanitario Nazionale* (SSN). Tem por objetivo servir a população italiana na área da saúde, sendo o ministério responsável pelo SSN o *Ministero della Salute*.

A constituição italiana no seu artigo 32º [2] determina que a saúde é um direito fundamental de todos os cidadãos. O SSN rege-se por três princípios básicos. O princípio da universalidade (*universalità*), o princípio da igualdade (*uguaglianza*) e o princípio da equidade (*equità*) [3].

- *Universalità*: os serviços de saúde devem ser extensíveis a toda a população.
- *Uguaglianza*: todos os cidadãos têm acesso ao SSN sem diferenciação individual, económica ou social.
- *Equità*: todos devem ter igualdade de acesso em relação às iguais necessidades de saúde. Todos os profissionais e entidades devem primar pela transparência do serviço.

2.1.1. Livelli Essenziali di Assistenza

O SSN recorre ao *Livelli Essenziali di Assistenza* (LEA) que se define pelo conjunto de cuidados de saúde que o SSN oferece a toda a população. Estes cuidados de saúde são gratuitos ou mediante pagamento simbólico de um *ticket*. Este *ticket* não corresponde ao valor real do procedimento médico ou do medicamento. Serve para reduzir cuidados de saúde desnecessários, pois consciencializa o cidadão para os gastos com a terapêutica. Rendimentos familiares elevados não excluem uma pessoa deste direito de saúde gratuita, no entanto um alto rendimento pode justificar o pagamento de um *ticket*, ficando o cuidado de saúde a um preço simbólico [4].

A LEA é um direito de todos os cidadãos a nível nacional. No entanto, as várias regiões italianas podem, tal como previsto na reforma do título V da Constituição [5], utilizar os seus recursos de maneira a oferecer mais serviços gratuitos que aqueles previstos na LEA a nível nacional. Para que um cidadão possa ter direito à LEA é necessário que esteja inscrito no SSN e que lhe seja emitido o cartão nacional de saúde italiano, a *tessera sanitaria* (figura 1).

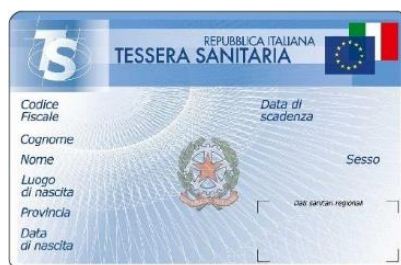


Figura 1. Tessera sanitaria

Existem sete categorias a que os doentes podem pertencer que levam à isenção do *ticket* [6]. São elas: doença crónica, doença rara, rendimentos baixos, invalidez, gravidez, teste do HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) e diagnóstico precoce de cancro. Após consulta médica, no hospital gerido pelo SSN, o utente necessita de uma receita própria para poder ter direito à LEA, a *ricetta rossa* (anexo 1). Se o utente, apesar de ter uma *ricetta rossa*, não se encontrar na categoria isenta de pagamento deverá então pagar um *ticket*.

2.2. Agenzia Italiana del Farmaco

A *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) é a autoridade nacional competente que regula a farmácia em Itália de forma independente e transparente. A AIFA é dirigida pelo Ministério da Saúde italiano e encontra-se sob a supervisão de dois ministérios, o Ministério da Saúde e o Ministério da Economia.

A AIFA colabora com as várias regiões italianas assegurando a unidade nacional do SSN. Colabora também com vários institutos e associações como o *Istituto Superiore di Sanità*, *Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*, *Associazioni dei pazienti*, *i Medici* e a *Società Scientifiche*. Outro papel da AIFA é reforçar as ligações com as agências do medicamento dos outros países, com a *European Medicines Agency* (EMA) e outras entidades internacionais [7].

2.2.1. Classes dos medicamentos

EM Itália, os medicamentos são agrupados em três classes (A, C e H), com diferentes regimes de participação:

- Classe A: estes fármacos são reembolsados a 100% pelo SSN. São medicamentos que se denominam essenciais, como fármacos para doenças crónicas.
- Classe C: nesta classe encontram-se os fármacos não reembolsáveis, ou seja, que são pagos inteiramente pelo cidadão.
- Classe H: fármacos uso exclusivo hospitalar e totalmente participados pelo estado.

A *lista di trasparenza* [8] é uma lista elaborada pela AIFA, que engloba todos os fármacos de classe C de prescrição médica obrigatória, ficando assim de parte os fármacos de venda livre. Nesta lista é possível, consoante o nome comercial ou principio ativo, encontrar: embalagem menor, mais barata, lista de medicamentos com a mesma dose, forma farmacêutica e via de administração.

2.3. AOUC - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

Florença, capital da região da Toscana, hoje com cerca de 378.000 habitantes [9], é uma das mais emblemáticas cidades italianas. Geograficamente, o AOUC encontra-se na zona de Careggi, no norte da cidade. A sua construção iniciou-se em 1912, com o objetivo de acolher doentes com tuberculose, edificando-se assim a *villa Ognissanti*. Com a Primeira Grande Guerra muitos prisioneiros foram deslocados para o hospital, de maneira a terminar a construção do sanatório e a construir mais três edifícios. O AOUC recebeu os primeiros utentes em 1924 e durante os 20 anos seguintes foram construídos mais edifícios, que serviram para complementar a sede do AOUC. No final da Segunda Guerra Mundial, a maioria dos edifícios do hospital encontrava-se danificada e necessitaram de remodelações profundas. Nos anos 90, o hospital sofreu uma nova alteração e o Hospital Pediátrico Meyer foi transferido para a zona de Careggi tendo-se fixado na *villa Ognissanti* [10].

Atualmente, o AOUC é um modelo de profissionalismo, avanço tecnológico, investigação e formação. Em 2010 o hospital foi novamente renovado com o projeto “*Nuovo Ingresso Careggi*” [11]. O *Nuovo Ingresso Careggi* é um edifício recente, de arquitetura contemporânea, com todas as comodidades e condições para os profissionais e estudantes de saúde e utentes. Este novo projeto simboliza o renascer deste centro hospitalar cheio de história.

Com aproximadamente 1300 camas [12], o AOUC é um dos hospitais que serve a cidade de Florença, sendo que é o maior da cidade e um dos mais importantes do país. É um hospital de referência, tanto na Toscana como em Itália, que se identifica como um dos locais mais representativos de educação e prestação de cuidados. Sobressaindo sempre pela excelência do serviço, tem como missão responder de maneira exímia à demanda de saúde. O AOUC é um hospital universitário, envolvido com a *Università degli Studi di Firenze*, que contribui para a formação de jovens nas áreas das ciências farmacêuticas, biomédica, enfermagem e medicina.

Com quase 130 mil entradas por ano na urgência, *Pronto Soccorso*, o AOUC é um hospital com muita procura, empregando perto de 5300 profissionais de saúde [12].

2.4. ESTAR MAV

Ao contrário do que acontece em Portugal, em Itália cada hospital não possui um grande armazém com todos os medicamentos e DM ao seu serviço. Em Itália, os hospitais servem-se de armazéns regionais de grandes dimensões, que assistem todos os hospitais da zona. Chama-se a este tipo de armazém *Magazzino di Area Vasta (MAV)*. Para a região toscana esse armazém é o *Ente di Supporto Tecnico-Amministrativo Regionale (ESTAR)* [13].

É a este grande armazém que são feitas as requisições dos produtos farmacêuticos. Salvaguardam-se as situações em que o MAV não tenha o produto nas suas instalações. Nesses casos, é possível fazer uma requisição de um produto ao fabricante, no caso excepcional do MAV ter o produto em falta.

O MAV entra no processo de aquisição e distribuição de produtos entre o fabricante e o hospital. Em Itália, o MAV negocia com os fabricantes dos vários produtos farmacêuticos, de maneira a conseguir comprar uma grande quantidade de produtos a um preço menor. Para isso o MAV contacta os vários hospitais da região no início do ano e faz uma estimativa das quantidades a negociar e a adquirir junto dos fabricantes. Mais tarde recebe os produtos no seu grande armazém e espera que os hospitais façam a requisição.

O MAV baseia-se numa política de transparência, imparcialidade e igualdade. Por esta razão, os hospitais beneficiam de melhores preços e condições. Ou seja, não existe concorrência entre armazenistas, excluindo assim uma concertação de preços. O MAV é responsável não só pela armazenagem dos produtos como também pela distribuição dos mesmos aos diferentes hospitais.

3. Caracterização da Farmácia

3.1. Farmácia interna

3.1.1. Localização e horário

A farmácia interna do AOUC situa-se na *Piastra dei Servizi*, no piso subterrâneo do AOUC. A farmácia encontra-se aberta de segunda a sábado, das 7:30 às 19:00h. Ao sábado, apenas se encontra um farmacêutico (*farmacista di guardia*) nos Serviços Farmacêuticos (SF). Aos domingos, a farmácia encontra-se encerrada e, em caso de emergência, existe um farmacêutico de serviço ao alcance de um telefonema.

3.1.2. Recursos humanos

Os recursos humanos da farmácia interna do AOUC são constituídos por uma equipa de oito farmacêuticos, vários enfermeiros e operadores auxiliares como administrativos e técnicos. Os farmacêuticos encontram-se divididos pelos vários setores da farmácia interna, enquanto os enfermeiros se encontram na *Unità di Farmaci Antiblastiche* (UFA) e os técnicos se dividem pelo laboratório, nutrição parenteral (NP) e armazém. Os SF são chefiados pelo Dr. Roberto Banfi, diretor técnico da farmácia interna do hospital [14].

3.1.3. Espaço físico da farmácia

A farmácia interna do AOUC divide-se em várias zonas: zona de gabinetes, laboratórios, armazém, UFA e NP:

- Zona de gabinetes, entre eles: diretor técnico, administrativos, DM, ensaios clínicos e Farmacovigilância.
- Laboratórios: laboratório galénico de preparações não estéreis e laboratório de preparações estéreis.
- Armazém para os fármacos e DM de emergência do qual faz parte: sala onde se armazenam medicamentos especiais como os psicotrópicos e estupefacientes, frigoríficos para os medicamentos que necessitam de refrigeração, sala de dispensa de medicamentos hematológicos, sala de reuniões e gabinete da farmacêutica responsável pela aquisição e distribuição dos produtos farmacêuticos no AOUC.
- UFA: zona de acesso restrito onde se preparam citotóxicos e anticorpos monoclonais. A UFA encontra-se dividida entre: sala dos enfermeiros, sala dos farmacêuticos (validam os protocolos e a medicação) e sala de embalagem, tendo ainda quatro salas de preparação munidas de câmaras de fluxo laminar vertical (CFLV) com filtro HEPA.
- NP: é constituída por um pequeno armazém, uma sala de preparação de nutrição parenteral munida de uma câmara de fluxo laminar horizontal (CFLH) com filtro HEPA e uma sala de validação, onde se encontra o farmacêutico responsável por esta área.

3.2. *Farmacia di continuità*

A *farmacia di continuità* encontra-se no piso zero do AOUC, de fácil acesso para quem chega, tanto de transportes públicos como de carro, sendo facilmente reconhecida. A farmácia encontra-se aberta ao público de segunda a sexta-feira, das 8:30 às 15:30h. Esta farmácia serve os cidadãos que deixaram os serviços de internamento do AOUC e os cidadãos que se dirigiram ao hospital para serem consultados por um médico de especialidade, em regime de consulta externa.

4. Organização e gestão dos serviços farmacêuticos

4.1. Aprovisionamento

4.1.1. Seleção

A região da Toscana divide-se em três áreas vastas (figura 2) e a zona de Florença pertence à área vasta central. Cada uma destas áreas possui um prontuário terapêutico específico denominado *Prontuario Terapeutico di Area Vasta* (PTAV). Cada PTAV é utilizado em todos os hospitais da mesma área, o que significa que os hospitais da região centro terão os mesmos medicamentos à sua disposição. Medicamentos estes que poderão ser diferentes dos que existem no PTAV da região nordeste ou sudoeste. Esta seleção é feita com base nas necessidades gerais de cada uma das áreas.

Cada *area vasta* engloba muitos hospitais e os medicamentos que cada especialidade necessita variam consoante a especialidade do hospital. Desta forma para além dos PTAV, que existem por área vasta, cada hospital tem ainda um *Prontuario Terapeutico Ospedaliero* (PTO). No final de 2016 existirá um novo prontuário, que uniformizará toda a Toscana passando dos PTAV para um *Prontuario Terapeutico Regionale*.



Figura 2. Região Toscana dividida por *area vasta*

A seleção dos fármacos de cada hospital é feita com base no PTO e num sentido mais lato no PTAV. No prontuário terapêutico é possível encontrar uma lista de todos os medicamentos utilizados em meio hospitalar e as respetivas monografias. O prontuário é um grande apoio ao uso racional do medicamento servindo de orientação da terapêutica [15,16]. O PTO é elaborado pela *Commissioni Terapeutiche dei Farmaci* e tem em conta o preço de cada medicamento, alternativa e risco/benefício.

4.1.2. Requisição e aquisição

Cada serviço hospitalar (*reparto*) faz a requisição dos fármacos e DM em falta à farmácia interna do AOUC e o farmacêutico, após avaliar todos os pedidos, envia o pedido ao ESTAR. Este pedido tem de ser realizado até ao meio dia para que os produtos cheguem ao hospital na manhã seguinte, caso contrário só chegam dois dias depois.

Com a ajuda de um programa informático é possível verificar as quantidades médias pedidas de cada medicamento e DM por cada um dos serviços. Quando o pedido de certa quantidade de produtos chega à farmácia é necessário que haja uma avaliação crítica do mesmo. O farmacêutico compara a quantidade pedida nessa encomenda com a quantidade média pedida pelo serviço. Para além disso, tem de perceber se o serviço precisa daquele medicamento para armazém ou para uma situação específica. Neste último caso o serviço, ao fazer o pedido de um fármaco raramente solicitado, coloca uma nota na requisição, onde justifica o

porquê do pedido e o nome do paciente. Caso esta justificação não ocorra, o farmacêutico pode alterar as quantidades pedidas para um número inferior ao solicitado ou até mesmo para zero.

Normalmente o *reparto* faz a requisição dos medicamentos que necessita através do programa informático que tem à sua disposição. No entanto, se o medicamento necessário se encontrar fora do PTO, ou for urgente, é enviada uma requisição manual à farmácia interna. Existem vários tipos destas requisições manuais: para os medicamentos, modelo 504 (anexo 2), dispositivos médicos (este modelo será abordado no capítulo “DISPOSITIVOS MEDICOS”) e psicotrópicos e estupefacientes, modelo 524 (anexo 3). No caso dos estupefacientes a requisição tem de ser entregue em mãos ao farmacêutico. No caso das outras requisições, estas podem ser enviadas por fax para a farmácia interna. Quando a requisição manual chega ao farmacêutico, este tem de validar a mesma: confirmar o nome do produto, dosagem, quantidade requerida, carimbo e assinatura do médico prescriptor, identificação do reparto que fez a requisição e data de emissão da mesma [17].

4.1.3. Receção e conferência

Após o ESTAR receber a requisição de medicamentos e DM, por parte da farmácia interna do AOUC, por via eletrónica é enviado na manhã seguinte o transporte com o pedido dividido por serviço do hospital. A encomenda é recebida numa área própria para a receção de encomendas e é verificada a guia de transporte (*documento di trasporto*). Nesta zona é realizado o primeiro controlo. Verifica-se o destinatário, integridade das caixas, quantidades pedidas e enviadas e medicamentos que necessitam de refrigeração [18]. Após a verificação das datas de validades de todos os produtos estes são divididos pelos vários serviços (*reparto*) do hospital. Caso algum produto não esteja em conformidade é necessário devolve-lo ao ESTAR. Para isso revela-se a necessidade de indicar na guia de transporte que o produto foi rejeitado e a justificação dessa rejeição.

4.2. Armazenamento

O armazenamento de todos os produtos farmacêuticos deve ser feito de maneira a que a sua segurança e preservação seja assegurada a todo o momento, sendo necessário controlar as condições de luz, temperatura e humidade dos mesmos [19].

Os produtos dividem-se em três tipos, consoante o local onde vão ser armazenados. Há produtos que se encontram em stock no armazém do AOUC (*materiale a scorta di magazzino*), em circulação (*materiale in transito*) e em depósito provisório (*materiale in conto visione*) [18].

4.2.1. *Materiale a scorta di magazzino*

Estes produtos são destinados à UFA, laboratório galénico e armazém onde de encontram os medicamentos para uma emergência. Ficam no armazém principal da farmácia interna do AOUC, organizados primeiramente por ATC e depois por ordem alfabética do princípio ativo. Os frigoríficos, para os medicamentos que necessitam de refrigeração, têm um sistema de alarme que ecoa sempre que a temperatura interna do frigorífico aumenta. Os frigoríficos são controlados todos os dias e a sua temperatura tem de se encontrar sempre entre 2 e 8°C.

4.2.2. *Materiale in transit*

Desta lista fazem parte os medicamentos destinados à experimentação clínica, fármacos estéreis, matérias primas para o laboratório e fármacos que foram requisitados pelos diferentes serviços do hospital. Estes produtos, ao chegarem à área de receção de encomendas, são enviados para os seus depósitos especiais fora do armazém principal.

No *reparto* existem ainda carrinhos de emergência que se encontram selados e contêm medicamentos e DM para emergências. Sempre que são utilizados é necessário voltar a repor tudo o que foi usado e voltar a selar o carrinho, de maneira a que nunca haja falta de nenhum produto. Todos os dias é controlado se o lacre se encontra intacto, ou seja, se o carrinho está completo, e se o desfibrilhador se encontra funcional.

4.2.3. *Materiale in conto visione*

Neste tópico enquadram-se os DM utilizados em cirurgias de emergência. O AOUC tem um *stock* de DM do qual os serviços se servem quando existe uma cirurgia de emergência. Deste *stock* fazem parte vários DM e várias medidas do mesmo DM. O médico pré-requisita vários tamanhos do DM em causa e após a intervenção cirúrgica devolve os DM que não utilizou. Esta devolução deve ser acompanhada da requisição do DM usado, a etiqueta do mesmo e a informação do doente [18].

4.2.4. *Psicotrópicos e estupefacientes*

Os psicotrópicos e estupefacientes têm de ser tratados de maneira especial. Quando chega uma encomenda de estupefacientes é necessário fazer uma cópia da guia de transporte. Esta guia vai anexada à caixa da encomenda para a sala onde se encontra a caixa forte, onde se armazenam os estupefacientes e psicotrópicos [20].

O farmacêutico responsável pelos psicotrópicos e estupefacientes é o mesmo farmacêutico responsável pela aquisição e distribuição. É necessário fazer um controlo apertado do stock destes medicamentos. Sempre que é solicitado um psicotrópico ou estupefaciente, é necessário fazer o registo do pedido anotando: a quantidade pedida, quantidade enviada,

quantidade que resta em *stock*, data e assinatura do farmacêutico que dispensou. É necessária a existência de receita médica sempre que é pedido um psicotrópico ou estupefaciente. O farmacêutico tem sempre de avaliar e validar essa receita antes da dispensa e envio ao *reparto*.

5. Distribuição

É na distribuição que o papel do farmacêutico mais se faz notar no meio hospitalar, pois esta é a atividade onde existe um maior contacto com outros profissionais de saúde e serviços hospitalares. O Manual de Farmácia Hospitalar [19] distingue vários tipos de distribuição, sendo que se deve sempre aplicar “o sistema de distribuição que melhor garanta os objetivos de eficácia e segurança”.

Podemos dividir a distribuição de produtos farmacêuticos em: (i) distribuição a doentes em regime de internamento, *distribuzione all reparto*; (ii) distribuição a doentes em regime de ambulatório, efetua-se na *Farmacia di continuità*; (iii) e distribuição de medicamentos sujeitos a legislação restritiva onde se encontra a distribuição de psicotrópicos e medicamentos derivados do sangue ou plasma humano (MDSPH), sendo que estes últimos são dispensados ao doente de ambulatório na farmácia interna do hospital e não na *farmacia di continuità*.

É de salientar que independentemente do tipo de distribuição é sempre o farmacêutico que tem a responsabilidade por esta atividade sendo necessário que o farmacêutico avalie e valide todas as prescrições médicas.

5.1. *Distribuzione all reparto*

Este tipo de distribuição equivale em Portugal à reposição de medicamentos por *stocks nivelados*. É este o tipo de distribuição mais utilizado no território nacional italiano, não estando a distribuição por dose unitária totalmente implementada no país.

Neste tipo de distribuição o farmacêutico valida todas as prescrições médicas e todas as requisições feitas pelos serviços do hospital. Após dar o seu aval positivo é necessário enviar todos os medicamentos para os serviços. Para que isto aconteça o AOUC utiliza um serviço de transporte que se encontra a cargo de Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT) que transporta os medicamentos da farmácia interna para os diferentes serviços.

Relativamente aos produtos requeridos pelos diferentes serviços do hospital, o processo acontece da seguinte maneira:

1. Após a conferência da encomenda vinda do ESTAR, o serviço de transporte do hospital envia as diferentes encomendas (fazendo-as acompanhar da guia de transporte) para os respetivos serviços.
2. No *reparto*, a enfermeira que recebe a encomenda do serviço de transporte volta a conferi-la e armazena-a no depósito do *reparto*.

Por exemplo: no serviço de cardiologia a enfermeira responsável pelo serviço recebe a encomenda apenas destinada ao serviço de cardiologia. Confere a validade, integridade das embalagens, quantidade recebida e armazena todos os medicamentos no depósito do serviço. Nestes depósitos próprios do *reparto*, os medicamentos encontram-se divididos por vários armários, organizados primeiramente por ordem alfabética do princípio ativo e depois por forma farmacêutica.

Existem ainda inspeções periódicas realizadas pelos farmacêuticos dos SF aos serviços do hospital, de maneira a conseguir manter o bom funcionamento e o uso racional do medicamento da melhor forma possível com este tipo de distribuição. Nestas inspeções os farmacêuticos verificam as condições de armazenamento, as validades dos produtos e as quantidades em *stock*.

5.2. Distribuição ao utente de ambulatório

A farmácia exterior do AOUC, chamada de *farmacia di continuità*, recebe os doentes de ambulatório do hospital que se encontram no primeiro ciclo de tratamento. Ou seja, recebe e avia receitas com medicamentos para um máximo de um mês de terapia. Para que a receita possa ser aviada é necessário que o médico a tenha prescrito nas 48h precedentes à deslocação do utente à *farmacia di continuità*. A *farmacia di continuità* recebe também doentes noutras fases do tratamento desde que padeçam de doenças crónicas ou raras [21].

Nem todos os medicamentos podem ser adquiridos neste tipo de farmácias. Fármacos de classe C não se encontram para dispensa na *farmacia di continuità*. Aqui só é possível adquirir fármacos comparticipados pelo SSN pertencentes ao PTO.

A vantagem da dispensa de medicamentos em regime de ambulatório passa por: (i) redução de custos a nível de internamento hospitalar, (ii) diminuição dos riscos associados aos internamentos, como risco de infeções nosocomiais, (iii) e possibilidade do doente poder continuar a receber tratamento em casa perto da sua família, longe do ambiente hospitalar [19].

Para que este tipo de dispensa tenha sucesso, a farmácia de ambulatório necessita ser um espaço que salvaguarda a privacidade do doente. Onde apenas o farmacêutico hospitalar tem autoridade para fazer a distribuição da medicação.

Durante a minha passagem pelo AOUC foi-me possível contactar com a realidade da *farmacia di continuità* e com os vários doentes que a frequentavam. Após a sala de espera, o doente depara-se com vários balcões divididos por vidros, de maneira a manter a sua privacidade. Nestes balcões os doentes são abordados por um farmacêutico hospitalar, que dispensa os medicamentos encontrados nas prescrições médicas. Após a análise e validação da prescrição, que poderá ser manual ou eletrónica, o farmacêutico dirige-se ao armazém e procura os medicamentos em questão. Todas as embalagens têm associado um código do medicamento, que tem de ser descolado da caixa e colado na prescrição que depois é armazenada na farmácia. Caso a prescrição seja renovável, para terapias prolongadas, é tirada uma cópia da prescrição médica, que permanece na farmácia para ser armazenada, e a prescrição original mantém-se com o doente.

5.3. Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação restritiva

Os medicamentos sujeitos a legislação restritiva, psicotrópicos e estupefacientes e MDSPH, são distribuídos tanto nos serviços hospitalares como em regime de ambulatório.

Em regime de ambulatório os MDSPH são dispensados na farmácia interna do AOUC e não na *farmacia di continuità*. O tipo de receita é o mesmo que se utiliza na *farmacia di continuità* para os outros medicamentos, a *ricetta rossa*. Quem dispensa o medicamento é o farmacêutico responsável pela aquisição e distribuição dos produtos aos diferentes serviços do hospital. O processo acontece da mesma maneira que na *farmacia di continuità*: o farmacêutico avalia e valida a prescrição e a cola as etiquetas, presentes nas embalagens dos medicamentos, nas folhas de prescrição. Estes medicamentos são dispensados ao doente das 9:00 às 13:00h de segunda-feira a sábado.

Os psicotrópicos e estupefacientes são substâncias controladas sempre que saem da caixa forte carecendo de um registo de saída. Este registo de saída é feito num documento modelo a nível nacional, o “*Stupefacenti e Sostanze Psicotrope registo di entrata e uscita*” [22]. O farmacêutico sempre que dá saída de um psicotrópico tem de registar neste documento: número da prescrição, data, serviço que fez a requisição, nome do medicamento e quantidade dispensada. A prescrição deste tipo de medicamentos é dividida em três partes iguais, que vão ser todas assinadas e carimbadas pelo médico prescriptor e pelo farmacêutico que realizou a dispensa. Cada uma das três cópias é armazenada em locais diferentes: serviço que requisitou o fármaco, farmácia e autoridade sanitária local.

6. Produção

A maioria dos medicamentos da farmácia hospitalar, tal como acontece na farmácia comunitária, têm a sua origem na indústria, onde é possível fazer maior quantidade de unidades em menos tempo e a custos mais reduzidos. No entanto, ainda existem muitas preparações que se produzem no hospital.

No AOUC tive um grande contacto com a área da Farmacotecnia, onde tive oportunidade de produzir várias preparações e observar de perto a preparação de outras.

6.1. UFA - *Unità di Farmaci Antiblastiche*

A *Unità di Farmaci Antiblastiche* do AOUC está encarregue de produzir citotóxicos e anticorpos monoclonais. É uma unidade de acesso restrito dividida do resto da farmácia interna, onde só entra pessoal autorizado. Carece de medidas de segurança apertadas como o uso de material de proteção pessoal como luvas, proteção de sapatos, batas e toucas.

A produção deste tipo de fármacos encontra-se a cargo das enfermeiras que trabalham na UFA. No entanto, como os farmacêuticos são os profissionais por excelência na preparação destes produtos, cabe aos farmacêuticos: (i) assegurar que as preparações foram feitas corretamente, (ii) que tudo se encontra de acordo com o protocolo, (iii) validação as prescrições, (iv) e inserção e validação dos protocolos nos sistemas informáticos.

A primeira etapa deste processo é a validação da prescrição por parte do farmacêutico. Para isso o farmacêutico entra num dos dois programas informáticos usados no AOUC, o LOGOTANTA (mais antigo, apenas usado pelo serviço de hematologia) e o ONCOSYS (usado por todos os outros serviços do hospital). É necessário selecionar as prescrições a validar pois ambos mostram as prescrições para todo o dia. Normalmente, logo de manhã, são validadas todas as prescrições que têm marcação até as 13:00h.

O farmacêutico tem de controlar informações tanto do doente e como da terapia. As informações do doente passam pelo seu nome completo, peso, altura e superfície corporal. As informações da terapia passam pelo nome do fármaco, dose do mesmo, tempo de perfusão, solução de diluição correspondente, data do último e próximo tratamento, fase do ciclo de tratamento e ainda existe uma área que mostra quais os outros medicamentos que o doente está a tomar e por exemplo qual a sua terapia antiemética.

O farmacêutico, para além de validar a prescrição, tem ainda de ter em conta a estabilidade do fármaco em causa. Visto que alguns fármacos por perderem estabilidade rapidamente, não podem ser preparados num dia e administrados no seguinte. Existem assim, duas listas que

dividem os fármacos estáveis dos não estáveis. Os fármacos da primeira lista podem ser preparados às 14.30h e administrados no dia seguinte. Os fármacos da outra lista têm de ser preparados às 7.30h do próprio dia em que vão ser administrados. Caso haja alguma incoerência com a prescrição, o farmacêutico não valida a mesma e contacta o médico prescriptor para que este o possa esclarecer.

A UFA está dividida em várias áreas, sendo que cada uma corresponde a uma zona de segurança diferente devido aos produtos que aqui se manuseiam. Na UFA toda a produção é realizada em quatro salas de preparação com CFLV. A produção de citotóxicos e anticorpos monoclonais é realizada em passos múltiplos, com vários pontos de controlo, da seguinte forma:

1. O farmacêutico valida a prescrição através do sistema informático e imprime a prescrição e a etiqueta a colar posteriormente no saco de solução fisiológica. Esta etiqueta contém o nome do paciente, nome do fármaco e respetiva dose, nome do serviço requerente e quantidade de solução fisiológica necessária à reconstituição.
2. Após o farmacêutico validar todas as prescrições, estas são levadas para a área onde se encontram armazenados os medicamentos e os sacos.
3. Nessa área existem várias bancadas com recipientes (um para cada medicamento) onde as enfermeiras, após analisarem as prescrições, colocam as etiquetas, sacos de solução fisiológica respetivos e frascos com a quantidade de medicamento necessário para mais tarde ser feita a reconstituição.
4. Quando todas as prescrições foram tratadas, o farmacêutico volta a validar tudo, antes dos recipientes entrarem nas salas de preparação.
5. A enfermeira que vai produzir o citotóxico ou o anticorpo monoclonal entra primeiramente na antecâmara, onde troca de calçado, lava as mãos e coloca a touca, bata e luvas.
6. Após a antecâmara está a sala de preparação, onde a enfermeira produz o citotóxico ou o anticorpo monoclonal na CFLV.

Os recipientes e as prescrições entram nas salas de preparação através de pequenos armários de vidro duplo, onde uma porta só se pode abrir quando a outra estiver fechada. Dentro da sala de preparação existe ainda um pequeno armário onde a enfermeira vai buscar material esterilizado. É exigido que a enfermeira troque de luvas pelo menos a cada meia hora de trabalho dentro da sala de preparação.

Após a produção é necessário embalar os sacos já reconstituídos, de forma a enviá-los para os vários serviços hospitalares. Neste ponto volta a existir uma conferência da prescrição e da etiqueta que se encontra no saco. Caso o medicamento seja fotossensível é colocado dentro de um outro saco opaco. Os produtos são transportados em sacos fechados hermeticamente

dentro de caixas destinadas aos vários serviços do hospital. Quem assegura este transporte é o serviço de transporte do hospital.

Para a produção de anticorpos monoclonais é preciso apenas uma enfermeira por sala de preparação. No entanto, quando se trata de citotóxicos, entram duas enfermeiras na sala de preparação, onde uma faz a manipulação e a outra valida a produção. Caso o citotóxico se encontre na categoria dos fármacos mais caros e perigosos, a produção deste é feita com o auxílio do *Compound System Diana Oncoplus®* [23]. Este aparelho é composto por um computador e um sistema em “L” onde na parte superior se insere o frasco do citotóxico e na parte lateral se insere o saco da solução fisiológica. Com a ajuda de uma seringa incorporada a solução é extraída do frasco e inserida no saco, sem que a enfermeira tenha de utilizar trabalho manual. O único papel da enfermeira neste caso é inserir no sistema informático a quantidade de solução que é necessário retirar do frasco do citotóxico e qual o nome do fármaco em questão a par de fazer o controlo da produção.

Durante o meu estágio no AOUC tive oportunidade de seguir todos os passos da produção de citotóxicos e anticorpos monoclonais de perto, tanto no trabalho destinado aos farmacêuticos como naquele destinado às enfermeiras. Pude validar prescrições e inserir protocolos no sistema informático, pude organizar os recipientes antes destes entrarem nas salas de preparação e tive ainda a oportunidade de entrar com as enfermeiras nas salas de preparação.

6.2. Laboratório galénico

É no laboratório galénico do AOUC que são feitas as preparações galénicas magistrais, officinais, estéreis e não estéreis. Estas preparações vêm colmatar uma falha existente no mercado, de maneira a que os doentes recuperem a sua saúde rapidamente. A produção deste tipo de medicamentos tem de ser feita de maneira a garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos.

O AOUC possui um prontuário galénico, o *Prontuario Galenico Ospedaliero*, elaborado pela *Comissione Terapeutica*, onde se encontram todos os preparados magistrais e officinais preparados no hospital. Quando as preparações são magistrais, baseiam-se na prescrição médica. Quando chega ao laboratório uma preparação officinal é necessário que o operador se baseie na “*scheda tecnica della formulazione officinale*” [24]. Esta ficha técnica é utilizada como referência à preparação. Mostra o método de preparação, composição quantitativa e qualitativa da preparação, ensaios e data de validade.

Após ser realizada a preparação é fundamental preencher a ficha de preparação da mesma, *foglio di lavoro*. Neste documento o operador: anota o número da preparação, cola um rótulo igual ao que irá colocar na preparação, anota as quantidades e as matérias-primas, precauções a ter com a preparação, lote, validade, nome do operador e do farmacêutico supervisor.

Tal como em Portugal, também em Itália, qualquer preparação magistral tem de ser realizada pelo farmacêutico ou então sob a sua supervisão [25]. No laboratório galénico para além do farmacêutico responsável trabalham ainda dois TDT.

6.2.1. Preparações estéreis

As preparações estéreis são realizadas no laboratório adjacente ao das preparações não estéreis. Neste laboratório é necessário cuidado redobrado no manuseamento e preparação das substâncias, visto que tudo tem de ser realizado em ambiente estéril. Para que isto aconteça há vários passos a seguir:

1. Ao entrar no laboratório é necessário trocar de calçado, lavar as mãos, colocar uma bata, touca e luvas novas;
2. Depois é necessário recorrer ao armário de material estéril e recolher, com a ajuda de um tabuleiro, todo o material o que vai ser utilizado na preparação;
3. Após estar tudo no tabuleiro é necessário entrar na zona da CFLV e proceder ao início da preparação;
4. Não podem existir contaminações e, para o operador se certificar de que tal não acontece, tem de enviar uma amostra do preparado para o laboratório de análise microbiológica, qualitativa e quantitativa, que se encontra no segundo piso do AOUC.

No meu estágio tive a oportunidade de estar neste laboratório e ajudar na preparação de *Istidinato di Rame*, um fármaco órfão utilizado na Síndrome de *Menkes*.

6.2.2. Preparações não estéreis

O laboratório preparado para produzir as preparações não estéreis está dividido em três zonas: (i) zona 1 onde se encontra a bancada de preparação, lavagem do material e armários para material e embalagens; (ii) zona 2 onde se encontra o computador, impressora de rótulos e fichas de preparação; (iii) e zona 3 de armazenagem de documentos, onde se encontram os *dossiers* com as folhas de preparação antigas, prontuário, farmacopeia e outros documentos importantes à realização das preparações.

Neste laboratório pude produzir muitas preparações, especialmente papéis farmacêuticos com fosfato-5-piridoxal, xarope de fenobarbital 0,3%, xarope simples. A preparação que mais

realizei foi “*colluttorio n°5*” para a mucosite em doentes oncológicos. Fui responsável por fazer as preparações, criar os rótulos e preencher as fichas de preparação.

Nos rótulos é necessário indicar: o nome do hospital, nome da preparação, matérias-primas e respectivas quantidades, precauções a ter, dosagem do preparado, número da preparação, nome do farmacêutico supervisor e datas de validade e de preparação. Caso se trate de um psicotrópico ou estupefaciente é necessário indicar todas estas informações no rótulo a par do decreto-lei que legisla este tipo de substâncias, o Decreto-Lei 309/90.

Após a produção das preparações e a identificação das mesmas, é necessário embalar os preparados nas embalagens convenientes e envia-los aos serviços que os requisitaram. As embalagens são colocadas em sacos ou caixas, que também são identificadas com um rótulo igual ao da preparação e enviadas em conjunto com uma cópia da ficha de preparação para o serviço requerente.

6.3. BEDROCAN - *Cannabis Flos* 19%

A lei regional *n° 18 di 8 maggio 2012* [26] permite que um médico que trabalhe em meio hospitalar na região da Toscana possa prescrever canábis medicinal. Os doentes têm de ser residentes na região toscana e portadores de uma das seguintes condições: esclerose múltipla, dor oncológica severa, dor crónica severa não responsiva a outros analgésicos e opióides ou síndrome de *Tourette* [27]. Seja qual for a patologia, a substância só pode ser utilizada em tisana. No AOUC são feitas cápsulas de *Cannabis Flos* 19% 50 ou 25mg.

A canábis medicinal é sempre preparada por um farmacêutico. Após a chegada da prescrição é necessário o farmacêutico ir à caixa forte e trazer para o laboratório a matéria-prima, nunca se esquecendo de registar a saída da mesma. No laboratório a matéria-prima é triturada e, com a ajuda da máquina de encapsular, é feito o número de cápsulas indicado na prescrição. Após as cápsulas estarem todas feitas são colocadas em sacos transparentes (embalagem primária) e depois num envelope opaco grande (embalagem secundária). As embalagens são providas de rótulos (figura 3) e no envelope opaco é colocado o nome “BEDROCAN”, nome comercial da canábis medicinal. Os envelopes são entregues em mão no serviço de Terapia da Dor do AOUC e um documento de transporte é assinado tanto pelo destinatário como pelo remetente.



Figura 3. Rótulo de cápsulas de *Cannabis Flos* 19% (BEDROCAN) 50mg

6.4. Nutrição Parenteral

A *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* [28] define a NP como a administração intravenosa de eletrólitos, hidratos de carbono proteínas, lípidos, minerais, vitaminas e outros oligoelementos em pessoas incapazes de comer, ou absorver comida suficiente através de uma sonda de alimentação, com o objetivo de manter um bom estado nutricional. O serviço de NP do AOUC serve, para além de todos os serviços do hospital, mais dois hospitais de cidades vizinhas, o Hospital de Torregalli e o Hospital de Prato. A requisição de sacos para a NP personalizada de adultos é feita pelos médicos dos diferentes serviços e a NP personalizada de neonatos é feita pelos médicos do serviço de Neonatologia.

No caso dos adultos, quando é necessário que um doente comece a receber NP, o médico faz a requisição apenas no início do tratamento assinalando a opção “*fino a contrordine*”. Isto significa que todos os dias vão ser feitos sacos de NP para aquele doente até ordem do médico em contrário. No caso dos neonatos a requisição tem de ser feita todos os dias [29].

As requisições são enviadas dos vários serviços do hospital para o serviço de NP por *fax*. Até ao meio-dia tratando-se do serviço de Neonatologia e até às 11 da manhã relativamente a qualquer outro serviço. Estas requisições são feitas de segunda a sexta-feira, sendo que as requisições para o fim-de-semana são realizadas na sexta-feira. Caso haja um caso urgente o médico deve contactar por via telefónica o farmacêutico responsável [29].

Para além dos sacos de NP personalizados existem ainda sacos *standard* que, ao contrário dos personalizados, não são produzidos no hospital. Os sacos *standard* são adquiridos à indústria e contêm formulações pré-definidas. As requisições dos sacos *standard* são enviadas dos serviços, através do sistema informático, até à farmácia interna e esta depois faz a requisição ao ESTAR, tal como acontece com os outros produtos farmacêuticos.

Na NP utiliza-se um sistema informático chamado Abamix® que se encontra conectado ao aparelho Siframix® (aparelho que está na câmara de fluxo laminar horizontal e que serve de auxílio à produção dos sacos de NP).

Após a verificação das requisições por parte do farmacêutico, este tem de dividir as requisições dos sacos personalizados em quatro grupos: (i) requisições de doentes adultos novos, (ii) doentes adultos que já estavam com NP mas que agora vão sofrer uma modificação na formulação, (iii) doentes adultos que vão continuar com a mesma formulação que anteriormente, (iv) e uma última de neonatos.

Após dividir as requisições que chegaram por *fax* nos vários grupos, o farmacêutico abre o programa informático e insere as requisições no programa da seguinte forma:

1. Doentes adultos novos: verificar todos os campos da requisição e, caso falte preencher algum, é necessário contactar o médico requerente a fim de recolher alguma informação necessária, antes de inserir o novo doente no sistema informático.
2. Doentes adultos sem modificações: confirmar que tudo se mantém igual à última requisição, seleccionar a última requisição no sistema informático e copiá-la alterando a data.
3. Doentes adultos com modificações: fazer uma nova ficha onde é necessário justificar a alteração em relação à requisição passada (alteração do volume, eletrólitos ou via de administração)
4. Neonatos: todos os dias se faz uma requisição nova pois as formulações neonatais variam diariamente.

Após inserir todas as requisições no sistema informático é necessário enviar a informação ao aparelho que se encontra na câmara de fluxo laminar e imprimir as etiquetas que irão ser coladas no saco.

No AOUC o pessoal responsável pela produção dos sacos de NP são os TDT do laboratório galénico. O trabalho do farmacêutico passa, portanto, por validar todas as requisições, inseri-las no sistema e verificar se tudo está dentro das exigências requeridas para este tipo de serviço.

Apesar de não ter preparado sacos de NP acompanhei todo o processo e fui informada de todos os passos da preparação. Desde a lavagem das mãos e uso do material de protecção, passando pelo cuidado a ter com as portas, que nunca se podem abrir em simultâneo, e terminando na conferência de todos os sacos e respetivas etiquetas. Após a validação das requisições tive a oportunidade de embalar hermeticamente todos os sacos de NP e fazer nova conferência.

7. Dispositivos médicos

Ao nível da saúde, a União Europeia adotou disposições e normas comuns aos estados-membros para os produtos farmacêuticos tal como medicamentos e DM. Tanto Portugal como Itália usam a diretiva 98/79/CE [30,31] como guia para a classificação e definições relativas aos DM.

No AOUC existe um farmacêutico responsável pela área dos DM. Este farmacêutico recebe as requisições de todos os DM pedidos pelos vários serviços do hospital, faz a requisição dos mesmos ao ESTAR, procura novos DM que sirvam melhor o hospital dos que aqueles que este já utiliza e ocupa-se ainda da vigilância dos DM.

As requisições dos DM são feitas da mesma maneira que as requisições dos fármacos, no entanto, o modelo de requisição é próprio para DM, modelo 545 (anexo 4). Nesta requisição é necessário o farmacêutico verificar o nome do DM, medida do mesmo, serviço requerente e nome do médico. Este modelo de requisição 545 é utilizado para DM usados em cirurgias que se encontram marcadas e agendadas com alguma antecedência, não sendo usado para cirurgias de emergência.

Tal como dito anteriormente neste relatório para as cirurgias de urgência o AOUC tem um *stock* de DM em armazém. Quando estas cirurgias de emergência acontecem, o médico após utilizar o DM do *stock* do AOUC, envia ao farmacêutico o modelo 820 em conjunto com a etiqueta do DM e o nome do paciente, de maneira a que o farmacêutico possa fazer o pedido do DM em falta ao ESTAR tal como referido no ponto 4.2.3. deste relatório.

8. Farmacovigilância

Tal como em Portugal, a FV em Itália é uma das maiores responsabilidades do farmacêutico. No entanto, as entidades a quem são emitidas as notificações de FV são diferentes. Em Portugal todas são remetidas ao INFARMED, as notificações de fármacos, DM e medicamentos fitoterápicos. Em Itália tal não se verifica, visto que, dependendo do tipo de produto a entidade responsável é distinta. As notificações de fármacos são notificadas à AIFA, a entidade correspondente ao INFARMED em Portugal. As notificações dos DM são enviadas ao *Ministero della Salute* e quanto aos fitoterápicos, como Bedrocan®, as notificações são enviadas ao *Istituto Superiore di Sanità*.

8.1. Medicamentos

O sistema nacional de FV italiano é regulado pelo *Decreto Legislativo 219/06* [32]. Este decreto estabelece a *Rete Nazionale di Farmacovigilanza*, uma base de dados gerida pela AIFA. Tal como definido pela EMA a nível europeu, as entidades responsáveis pela FV devem:

1. Recolher e avaliar informação especialmente sobre reações adversas;
2. Promover o processo de informatização;
3. Promover e coordenar em colaboração com o *Istituto Superiore di Sanità* estudos de FV;
4. Adotar medidas que promovem a notificação espontânea;
5. Promover iniciativas que levem a informação sobre FV tanto aos profissionais de saúde como à população em geral;
6. Garantir a preparação do relatório anual de FV a apresentar no Parlamento Italiano.

O instrumento principal de FV é a notificação espontânea, “*modello unico di segnalazione di Sospetta Reazione Avversa*”, que tem de ficar armazenada na farmácia durante 3 anos [33]. Esta notificação pode ser feita não só por profissionais de saúde, como pelos cidadãos pois a FV envolve toda a comunidade (doentes, familiares, farmacêuticos, médicos, enfermeiros, indústrias farmacêuticas e universidades). A Notificação espontânea é uma fonte de informação muito importante para as atividades de FV. Permite detetar sinais de alerta sobre o uso de todos os medicamentos utilizados no território nacional italiano [32].

Em Itália as notificações podem ser feitas de duas maneiras. Em qualquer um dos casos o formulário de notificação tem de ser enviado ao chefe de FV do hospital da região [34].

- *Scheda cartacea*: é necessário imprimir e preencher um modelo legislado pelo *Decreto Ministerial 12/12/2003*. Existe um modelo a ser preenchido pelos profissionais de saúde e outro a ser preenchido pelo cidadão comum.
- *Scheda elettronica*: existem igualmente dois formulários dependendo de quem notifica, profissional de saúde ou cidadão comum. No entanto, este formulário é preenchido *on-line*.

Na região da Toscana a Deliberação Regional 28 giugno 2004 n° 617 [35] criou o seu próprio centro regional de FV que se articula a três níveis:

- Nível I: constituído pela *Aziende Sanitarie Locali* e pela *Aziende Ospedaliere* que opera na região;
- Nível II: constituído pelos três centros de Área Vasta da Região;
- Nível III: constituído pelo Centro Regional de FV e pela *Sottocommissione Regionale per la Farmacovigilanza*.

8.2. Dispositivos médicos

A autoridade responsável pelo sistema de vigilância dos DM é o *Ministero della Salute*, que prima pela segurança dos doentes e dos profissionais de saúde. Para que esta segurança seja alcançada é necessário avaliar os incidentes assinalados. Caso seja necessário, é divulgada informação relativa ao DM e ao problema detetado, prevenindo assim outros incidentes do mesmo género [36]. As notificações chegam ao ministério e, caso existam incidentes repetidos, é iniciada uma investigação aprofundada acerca do DM junto do fabricante. É necessário salvaguardar que os dispositivos devem sempre ser fabricados de maneira a que o seu manuseamento não comprometa nem o doente no qual este será implantado, nem a segurança dos profissionais de saúde que inserem o DM [37].

Tal como nos medicamentos, a legislação italiana sobre os DM deriva de diretivas europeias que foram transpostas para a legislação nacional. A diretiva europeia 2007/47/CEE [38], transposta para a legislação italiana, impõe que os profissionais de saúde tenham de notificar o ministério e o fabricante do desempenho erróneo do DM, bem como de qualquer falha no rótulo ou instruções de utilização que levaram a morte ou deterioração grave do estado de saúde de um doente. As notificações dos incidentes são feitas através de um modelo nacional de notificação e têm de ser feitas no prazo de 10 dias.

O papel do farmacêutico no sistema de vigilância é de extrema relevância, porque participa ativamente no envio de grande número de notificações. O que permite ao ministério iniciar o processo de averiguações acerca do DM. No AOUC é a farmacêutica responsável pela seleção e aquisição dos DM que se encontra encarregue da vigilância dos mesmos.

8.3. Fitoterápicos

A eficácia e a segurança dos produtos naturais preocupam os profissionais de saúde tanto como os medicamentos sujeitos a receita médica. Em Itália, os fitoterápicos não eram alvo de monitorização e, sentido o peso desta lacuna, foi criado em 2002 um projeto nacional sobre terapias não convencionais. Este projeto encontra-se sob a alçada do *Istituto Superiore di Sanità* em coordenação com a AIFA e o *Ministero della Salute* [39]. Este projeto foi criado de modo a monitorizar as reações adversas dos produtos fitoterápicos, com os profissionais de saúde a fazer a notificação. É utilizado um modelo desenhado especificamente para este tipo de produtos que depois tem de ser enviado, via *fax*, ao *Istituto Superiore di Sanità* [40].

9. Ensaio clínicos

Ensaio clínico é qualquer estudo realizado em seres humanos com o objetivo de verificar efeitos farmacológicos, clínicos ou farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos

experimentais, de identificar uma reação adversa a um medicamento ou analisar o percurso dinâmico de um fármaco de maneira a verificar a sua segurança ou eficácia [41].

No AOUC várias áreas terapêuticas encontram-se envolvidas na experimentação clínica, sendo uma delas a Oncologia. Na UFA foi-me possível acompanhar o *Expanded Access Program* (EAP) de um ensaio clínico com o fármaco nivolumab, nome comercial Opdivo®. Este fármaco está indicado para quatro tipos de cancro: (i) melanoma metastático, (ii) carcinoma das células renais avançado, (iii) linfoma de Hodgkin em pacientes que receberam um transplante autólogo de células estaminais e (iv) *non-small cell lung cancer nonsquamous* [42]. Estas são as indicações terapêuticas do Opdivo® e que podem ser consultadas na sua bula.

O AOUC fez parte de um ensaio clínico onde se utilizou nivolumab para uma outra indicação terapêutica, *squamous non-small cell lung cancer (Sq-NSCLC)*. O *Sq-NSCLC* é um cancro menos prevalente que o *nonsquamous*, existe apenas em 30% dos casos de cancro do pulmão de células não-pequenas e os novos fármacos que têm aparecido no mercado não são destinados a este tipo de cancro pulmonar. Existem poucas opções terapêuticas e as opções existentes baseiam-se em fármacos citostáticos antigos, como o etopósido e a cisplatina. Assim sendo, o AOUC fez parte de um ensaio clínico randomizado de fase III que usa nivolumab, um anticorpo monoclonal, em doentes com *Sq-NSCLC*. Para além do AOUC, mais 95 centros fizeram parte deste estudo. No total 371 pessoas participaram no estudo [43].

Apesar do ensaio ter terminado, o nivolumab para *Sq-NSCLC* encontra-se em EAP. Tal significa que o fármaco ainda não foi aprovado pela EMA, mas devido ao benefício e efetividade do fármaco, encontra-se previsto que a indústria permita o acesso dos doentes a este fármaco. Isto acontece porque o fármaco não expõe os doentes a riscos significativos tendo em conta a gravidade da doença e a não existência de terapêuticas melhores no mercado. O primeiro objetivo do EAP é facilitar o tratamento dos doentes, no entanto também são recolhidas informações relativas ao fármaco em questão, tal como acontecia quando o ensaio clínico se desenrolava [44].

Para se compreender melhor a ordem cronológica de entrada de um medicamento no mercado italiano é necessário acompanhar o processo desde o ensaio clínico até à introdução do medicamento no mercado:

- a. Realização do ensaio clínico.
- b. Após o final do ensaio clínico, caso os resultados sejam favoráveis e exista uma evolução na terapêutica existente, a EMA aprova o medicamento.
- c. Desde o momento em que o ensaio clínico termina e a EMA aprova o medicamento pode passar algum tempo significativo em que o doente não tem acesso ao

- medicamento. Devido a esta lacuna, foi introduzido o conceito de EAP onde os doentes podem usufruir de um medicamento, até que este seja aprovado pela EMA.
- d. Depois da aprovação do medicamento por parte da EMA este ainda tem de ser aprovado pela AIFA de modo a entrar no mercado italiano. Até ao momento de entrada do medicamento no mercado nacional, o medicamento pode ser utilizado pelos doentes caso não exista outra opção de tratamento.
 - e. Como o medicamento ainda não entrou no mercado este não é compartilhado pelo Estado, ficando completamente a cargo do doente. Como muitos medicamentos são muito dispendiosos o Estado italiano criou uma lei orientadora, a *legge 648/96* [45]. Esta lei declara que medicamentos inovadores noutros países que não o italiano, ou medicamentos usados para outra indicação que não aquela autorizada, possam ser compartilhados pelo Estado.
 - f. A região Toscana criou ainda uma lei regional que complementa a lei nacional 648/96, a *legge 608/2010* que insere mais medicamentos compartilhados nesta lista de medicamentos que ainda não se encontram no mercado italiano, mas que o Estado ajuda a pagar.

No AOUC o nivolumab EAP era preparado de maneira diferente dos outros anticorpos monoclonais. Cada doente inserido neste programa tinha um frasco de nivolumab próprio que se encontrava identificado com o nome do doente a quem pertencia. No caso deste programa, o farmacêutico era tanto responsável pela validação como por recolher todo o material necessário à diluição do fármaco na sala de preparação.

10. Comissões

Antigamente cada hospital italiano tinha diversas comissões internas. Atualmente, o trabalho das comissões encontra-se centralizado por região. Em vez de cada hospital ter muitas comissões e cada região inúmeras comissões iguais, estas foram centralizadas e cada vez mais se caminha para uma Itália centralizada por região (regionalização). Esta centralização tem como causa a vontade do Estado italiano em reunir esforços, de maneira a resolver os problemas de cada região com menos recursos, em menos tempo e com mais prontidão.

Apesar dos problemas dos hospitais serem similares entre regiões, sempre que isto não se verifique, o problema é tratado a nível interno. O AOUC tem por isso os SF representados em três comissões: o *Comitato Etico*, *Commissioni Terapeutiche dei Farmaci*, *Commissioni Terapeutiche dei Dispositivi medici*.

11. Informações e documentação

Durante o meu estágio no AOUC tive oportunidade de participar em várias palestras, dadas por indústrias farmacêuticas, sobre fármacos novos a inserir no PTO, como por exemplo a palestra sobre o Apremilast® e a palestra sobre o Isavuconazol. Tive ainda a oportunidade de participar numa ação de formação sobre farmacogenética e realizar algumas apresentações aos SF sobre qualidade microbiológica de preparações não estéreis e sobre a farmácia clínica em Portugal.

Tanto eu como os meus colegas de estágio estamos a escrever, sob a orientação do Dr Roberto Banfi, um artigo relativo ao uso de benzodiazepinas no AOUC com o propósito de o publicar no *International Journal of Clinical Pharmacy*.

12. Conclusão

O estágio de Farmácia Hospitalar no AOUC, em Florença, permitiu-me contactar com as responsabilidades do farmacêutico hospitalar num país sul europeu levando-se a verificar posições relativamente a Portugal. Fiz o meu estágio num dos mais importantes e maiores hospitais italianos e pude ver a dinâmica de trabalho dos profissionais de saúde que lá trabalham todos com o objetivo de melhorar a saúde da população.

Esta oportunidade, para além de me dar todo o conhecimento teórico e prático no âmbito da farmácia hospitalar, deu-me a oportunidade de conhecer uma nova realidade. Num país diferente do meu, pude por à prova o meu sentido de adaptação e onde superei todos os entraves no âmbito dos conhecimentos linguísticos da língua italiana.

A transposição da legislação europeia para a legislação nacional italiana faz com que o dia-a-dia de um farmacêutico hospitalar italiano seja muito similar ao dia-a-dia do farmacêutico da realidade portuguesa. Ainda assim, existem diferenças significativas especialmente no modo de participação do Estado perante os medicamentos e intervenções médicas.

Conheci uma cidade magnífica, um hospital e uma equipa de excelência cujos profissionais me acolheram de braços abertos e com quem aprendi muito. Ensinarão-me a trabalhar com outros profissionais de saúde, sem que as responsabilidades de cada qual se sobreponha ou colida, mas antes se complementem. Ensinarão-me ainda a ter uma mente mais aberta e a receber todos os ensinamentos que me ajudarão a ser uma profissional de excelência em saúde, seja na farmácia comunitária, na farmácia hospitalar ou em qualquer outro ramo desta área. Tenho muito a agradecer à equipa que me acolheu e me orientou durante estes três meses.

13. Bibliografia

- [1] INFARMED. Decreto-Lei n.° 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962. Legis Farm Compil 1962.
- [2] Assemblea Costituente. TITOLO V - LE REGIONI, LE PROVINCE, I COMUNI. Cost Della REPUBBLICA Ital 1948. doi:10.1148/58.6.863.
- [3] Ministero della Salute. Servizio Sanitario Nazionale n.d. http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=21&area=IL_Ssn&menu=principi (accessed August 2, 2016).
- [4] Ministero della Salute. Livelli essenziali di assistenza (Lea) n.d. http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=111&area=IL_Ssn&menu=lea (accessed August 2, 2016).
- [5] Espa E, Felici M. La riforma del Titolo V della Costituzione : la ripartizione delle competenze. Cost Della REPUBBLICA Ital 2003.
- [6] Ministero della Salute. Lea - Esenzioni dal ticket n.d. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&tema=Assistenza_territorio&area=esenzioni (accessed August 2, 2016).
- [7] AIFA. L'Agenzia Italiana del Farmaco n.d. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/lagenzia-italiana-del-farmaco> (accessed August 2, 2016).
- [8] AIFA. Lista di Trasparenza. 2016.
- [9] Sistema Statistico Nazionale. Comune di Firenze - Ufficio comunale di statistica n.d.
- [10] AOUC. La storia di Careggi n.d.
- [11] AOUC. Il Nuovo Ingresso Careggi n.d. http://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com_content&view=article&id=1011&lang=it (accessed August 3, 2016).
- [12] AOUC. Statuto aziendale - Ospedale in cifre n.d. http://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com_content&view=article&id=9&Itemid=892&lang=it (accessed August 3, 2016).
- [13] Consiglio Regionale Toscana. Legge regionale 23 maggio 2014, N.° 26. Boll Uff N 21, Parte Prima 2012.
- [14] AOUC. Farmacia - Risorse Umane n.d. http://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com_content&view=article&id=242&Itemid=159&lang=it (accessed August 3, 2016).
- [15] INFARMED. Publicações - Prontuário Terapêutico n.d. <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO> (accessed August 6, 2016).
- [16] Maria Grazia Allegretti, Enrico Baldantoni, Giovanni Maria Guarrera CF. IL PRONTUARIO TERAPEUTICO OSPEDALIERO: STRUMENTO DECISIONALE NELLA CORNICE DEL GOVERNO CLINICO 2004:1-5.
- [17] AOUC. Procedura Gestione delle Richieste Prodotti. n.d.
- [18] AOUC. Procedura Accettazione Prodotti n.d.
- [19] Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, et al. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério Da Saúde 2005. doi:224 794/05.
- [20] AOUC. Procedura Allestimento e Distribuzione. n.d.
- [21] AOUC. Ritirare farmaci n.d. http://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com_content&view=article&id=146&Itemid=137&lang=it (accessed August 3, 2016).
- [22] Ministero della Salute. Decreto ministeriale 3 agosto 2001. Gazz Uff 3 Settembre 2001, N° 204 2001.
- [23] ICU Medical. Pharmacy Compounding Automation - Diana n.d. <http://www.icumed.com/products/oncology/pharmacy-compounding-automation/diana.aspx> (accessed August 7, 2016).
- [24] AOUC. Procedura Laboratorio Galenico. n.d.
- [25] INFARMED. Portaria n° 594/2004, de 2 de junho. Legis Farm Compil 2004.
- [26] Consiglio Regionale Toscana. Legge Regionale 8 maggio 2012, n.° 38. Boll Uff Della Reg Toscana - N°22 2012.
- [27] CENTRO DI MEDICINA INTEGRATIVA. AOU Careggi - Cannabis terapeutica. CENTRI Reg DI Rif 2014.
- [28] American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Fact Sheet. 2011. doi:10.1016/S0002-8223(97)00353-2.
- [29] AOUC. Procedura Allestimento Sacche TPN. n.d.
- [30] União Europeia. A UE por temas - Saúde n.d. https://europa.eu/european-union/topics/health_pt (accessed August 9, 2016).
- [31] Ufficiale G. Decreto Legislativo 8 settembre 2000, N.° 332. Gazz Uff N° 269 Del 17 Novembre 2000 2000.
- [32] Presidente della Repubblica. DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219. Suppl Ordin Alla Gazz Uff 2006.
- [33] AOUC. Prodecura Vigilanza Farmaci. n.d.
- [34] Ministero della Salute. DECRETO: NUOVO MODELLO DI SEGNALAZIONE DI REAZIONE AVVERSA A FARMACI E VACCINI. Gazz Uff Della REPUBBLICA Ital 2014:1-135.
- [35] Consiglio Regionale Toscana. Delibera Regionale del 28 giugno 2004, N.° 617. Boll Uff Della Reg Toscana n° 29

- n.d.
- [36] Ministero della Salute. Dispositivi Medici - Aspetti Regolatori e Operativi. 2013. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
 - [37] Presidente Della Repubblica. Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, N.° 37. Gazz Uff Del 13 Marzo 2010, N 60 2010:1-45.
 - [38] Europeu P. DIRETTIVA 2007/47/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 5 de Setembro de 2007. J Of Da União Eur 2007.
 - [39] EpiCentro. Fitosorveglianza n.d. <http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/fitosorveglianza.asp> (accessed August 9, 2016).
 - [40] EpiCentro. Fitosorveglianza - La sorveglianza delle reazioni avverse n.d. http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/sorv_reaz-avv.asp (accessed August 9, 2016).
 - [41] Decreto Legislativo 24 giugno 2003, N.° 211. Gazz Uff Del 9 Agosto 2003, N°184 2003.
 - [42] EMA - Agência Europeia de Medicamentos. OPDIVO. Resumo Das Caracter Do Medicam 2010. doi:10.1111/j.2047-2927.2014.00188.x.
 - [43] Lucio Crino, Paolo Bidoli, Angelo Delmonte, Francesco Grossi, Filippo De Marinis, Francesca Sperandi, Fabiana Vitiello, Milena Vitali, Hector J. Soto Parra, Simone Scagnoli, Gabriele Minuti, Luana Calabrò, Marcello Tiseo, Daniele Turci, Silvia Quadrini, P DG. Italian cohort of nivolumab Expanded Access Programme (EAP): preliminary data from a real-world population. 2016 ASCO Annu Meet - Dev Ther - Immunother 2016.
 - [44] FDA - U.S. Food and Drug Administration. Expanded Access (Compassionate Use) n.d. <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ExpandedAccessCompassionateUse/ucm20080392.htm> (accessed August 12, 2016).
 - [45] Consiglio Regionale Toscana. Legge 23 dicembre 1996, N.° 648. Boll Uff Della Reg Toscana 1996.

Capítulo III - A dieta mediterrânica no combate ao *stress* oxidativo

1. Introdução

Em 2012, a Dieta mediterrânica (DietMed) foi incluída na lista das dietas mais sustentáveis do mundo pela *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO). Este facto, aliado à inscrição da DietMed na lista representativa como Património Cultural Imaterial da Humanidade em 2010 e o seu reconhecimento em 2013, durante a 8ª Sessão do Comité Intergovernamental para a Salvaguarda do Património da *United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization* (UNESCO) em Baku, Azerbaijão, vieram conferir grande força e prestígio mundial à DietMed [1,2]. O reconhecimento por parte da FAO e da UNESCO demonstra que nem só dos alimentos vive esta dieta, mas também das suas singularidades culturais, sociais e ambientais.

Com a realização desta dissertação ficou visível que a zona do Mediterrâneo, devido às características únicas, é propícia à produção de alimentos muito ricos em nutrientes, existindo entre eles um vasto leque de antioxidantes. O poder antioxidante destes nutrientes conduz à diminuição do desequilíbrio no ambiente oxidação-redução da célula, prevenindo o aparecimento das patologias, tais como doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, alguns tipos de cancro e doenças pulmonares. Este aspeto torna-se ainda mais relevante com o aumento da esperança média de vida e o envelhecimento da população europeia, pois estas doenças, associadas a este estado de envelhecimento, estão cada vez mais enraizadas na população. É assim que, com a maximização da adesão a uma dieta como a DietMed, se conseguem grandes benefícios especialmente a longo prazo [3]. Com esse tipo de alimentação, certas doenças de origem oxidante são atrasadas e as lesões causadas no organismo podem ser minimizadas. Desta forma, há um aumento da qualidade de vida do indivíduo e uma melhoria da sua saúde [4].

Esta dissertação apresenta uma revisão de literatura extensa sobre a oposição feita ao *stress* oxidativo, através de uma prática regrada da Dieta Mediterrânica. No primeiro ponto são explicadas as reações a nível molecular, comuns em caso de *stress* oxidativo, bem como de que forma essas reações podem posteriormente provocar diferentes patologias. O segundo ponto refere-se aos tipos de antioxidantes existentes, focando-se nos que estão presentes em alimentos pertencentes à DietMed. No último ponto é descrita a dieta mediterrânica, o contexto em que surgiu e particularmente, a sua eficácia no combate ao *stress* oxidativo, pois é o fundamento deste trabalho, sem esquecer a sua importância social e ambiental.

2. Objetivos

Esta dissertação tem três objetivos. O primeiro objetivo é mitigar a escassez de artigos sobre a dieta mediterrânica como um todo, e por isso se considera uma extensa revisão de literatura. O segundo objetivo passa por perceber de que forma o *stress* oxidativo é prejudicial ao corpo humano. É ainda importante perceber os benefícios da Dietmed, não só físicos, como de envolvimento social e ambiental. Estes três objetivos são de extrema importância para que se possa responder à questão colocada neste trabalho: de que forma a dieta mediterrânica tem um papel ativo no combate ao *stress* oxidativo?

3. Métodos

Quanto ao método utilizado foi considerado o método dedutivo. A importância da utilização deste método traduz-se no facto de ser possível a partir de pesquisas já desenvolvidas tecer novas considerações sobre o problema em questão.

A literatura relativa à Dieta Mediterrânica é abundante. Com as palavras-chave “mediterranean diet”, na base de dados *PubMed* foram encontradas 4383 referências, enquanto que na *ScienceDirect* se encontraram 23.808 referências, no dia 16/09/2016. Focando no *stress* oxidativo, com as palavras-chave “mediterranean diet oxidative stress” foram encontradas 252 referências na *PubMed* e 3746 na *ScienceDirect*.

Para além das palavras acima descritas, também foram incluídas nas palavras-chave as seguintes palavras isoladas ou em diferentes combinações: “neurodegenerative disease”, “cardiovascular disease”, “pulmonary disease”, “cancer”, “carcinogenesis”, “antioxidante”, “reactive oxygen species”, “bioavailability”, “phenolic compounds”, “polyphenols”, “carotenoids”, “vitamin”, “melatonin”. Devido ao extenso número de referências torna-se relevante fazer uma recolha dos artigos sobre o assunto em questão. Foram selecionados artigos originais, de investigação, revisões, estudos epidemiológicos e ensaios clínicos entre 2000 e 2016 (excepto a ref. [5]).

4. Stress Oxidativo

O *stress* oxidativo surge como consequência do desequilíbrio entre a produção de radicais livres e os antioxidantes. Esta falta de equilíbrio surge quando os radicais livres se encontram em maior quantidade levando a dano em lípidos, proteínas e DNA [6,7].

4.1. Equilíbrio oxidação-redução

As reações de oxidação-redução (*redox*) são bastante comuns e ocorrem em todos os organismos vivos. Em organismos aeróbios, o oxigênio está no foco destas reações e tem um papel de extrema importância na produção de energia e em várias vias metabólicas [6,8]. Estas reações envolvem a transferência de elétrons entre átomos e moléculas onde um dos compostos é reduzido e outro é oxidado.

O ambiente *redox* da célula existe devido ao equilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio, *reactive oxygen species*, (ROS) e compostos antioxidantes e/ou enzimas responsáveis pela sua remoção [9]. Estas enzimas podem ser encontradas nas mitocôndrias, citoplasma, núcleo, espaço extracelular e plasma membranar, donde as que mais se destacam são a superóxido dismutase (transforma o anião superóxido em peróxido de hidrogênio), a catalase (transforma o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio) e a glutatona peroxidase (reduz o peróxido de hidrogênio através da utilização da glutatona) [10,11].

Quando as ROS são produzidas continuamente causam toxicidade, levam ao dano celular e alteram proteínas, lípidos e DNA, através da oxidação de aminoácidos e ácidos gordos polinsaturados [12]. Estas alterações no equilíbrio de oxidação-redução levam a várias patologias como: hipertensão, aterosclerose, dislipidemia, alguns cânceros, doenças neurodegenerativas, doenças inflamatórias e doenças cardiovasculares [13].

4.2. Espécies reativas de oxigênio

As espécies reativas de oxigênio são moléculas que contêm um ou mais átomos de oxigênio, têm pelo menos um elétron desemparelhado, são altamente reativas quimicamente e resultam da redução incompleta do oxigênio [14]. Estas espécies são produzidas durante o processo de metabolismo aeróbico normal da célula e têm um papel chave na regulação de muitos processos de sinalização [12]. Existem dois mecanismos envolvidos na produção destas espécies: a cadeia de transporte de elétrons da mitocôndria e reações enzimáticas como aquelas catalisadas por xantina oxidases, pelo citocromo P450 e por nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidases [10].

A concentração de espécies reativas de oxigênio é o ponto-chave do equilíbrio *redox* das células. Quando as concentrações de ROS se encontram baixas, estas espécies atuam como reguladores de eventos fisiológicos como o crescimento celular, a proliferação celular, moduladores de proteínas e canais iônicos e ainda como sinalizadores de membrana. Caso as concentrações se encontrem elevadas, estas espécies encontram-se em excesso levando a um desequilíbrio [8,10,15]. Quando existe o desequilíbrio a favor das espécies pró-oxidantes a célula atinge um estado de *stress* oxidativo que conduz ao dano membranar, dano

mitocondrial, alterações nas propriedades de compostos e ainda pode induzir morte celular [10,16,17]. O desequilíbrio poderá surgir através da repetição excessiva dos processos de oxidação de ROS que podem ser vistos na Figura 1.

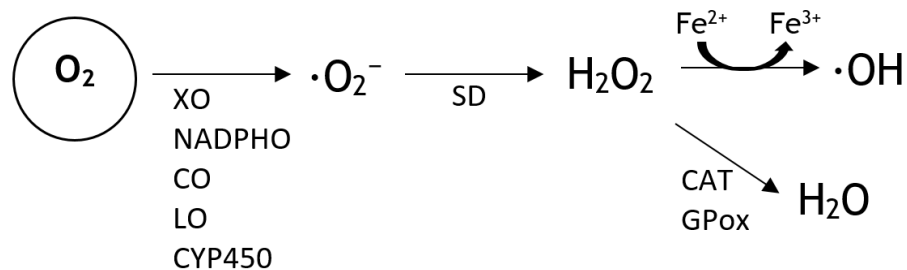


Figura 1. Processo de oxidação e redução de espécies reativas de oxigênio, adaptado de [10,11,16]. (XO: Xantina Oxidase; NADPHO: NADPH Oxidase; CO: Cicloxigenase; LO: Lipoxigenase; CYP450: Citocromo P450; SD: superóxido dismutase; CAT: Catalase; GPox: Glutationa Peroxidase)

As concentrações de oxigênio são um fator importante na produção de ROS visto que durante a produção de energia o oxigênio é o aceitador final de elétrons levando à formação de um superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$). Este anião superóxido é o precursor de outras ROS como por exemplo os radicais hidroxila vistos na figura 1 ($\cdot\text{OH}$) [10,16]. As reações que levam à produção de radicais hidroxila normalmente envolvem iões metálicos de transição como o cobre ou o ferro sendo que estes iões se encontram ou no seu estado livre ou acoplados a enzimas [8].

Ao nível da mitocôndria, as ROS são subprodutos de reações *redox*, iniciando-se com a conversão do oxigênio a superóxido a partir da enzima xantina oxidase ou pelas enzimas da cadeia respiratória de elétrons. O superóxido é então convertido em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) pela superóxido dismutase e o peróxido de hidrogênio é convertido em radicais hidroxila via reação de *Fenton* utilizando o ferro como cofator [11]. Portanto, o superóxido ao causar dano na membrana interna da mitocôndria, leva a alterações na cadeia de transporte de elétrons [13]. Esta alteração leva ao aumento da produção de mais ROS fazendo deste processo um ciclo repetitivo de feedback positivo.

4.3. Peroxidação lipídica

Alguns ROS, como os radicais hidroxila ($\cdot\text{OH}$), são responsáveis por reações de peroxidação lipídica, que por sua vez afeta tanto as membranas celulares como outras estruturas que contêm lipídios. A reação de oxidação de lipídios leva normalmente à liberação de oxigênio que pode ser reduzido a água pela cadeia respiratória de elétrons ou oxidado levando à formação de ROS [11].

O processo de peroxidação lipídica ocorre em três passos: (i) iniciação; (ii) propagação; e (iii) terminação [11,18], podendo os dois primeiros serem vistos na Figura 2.

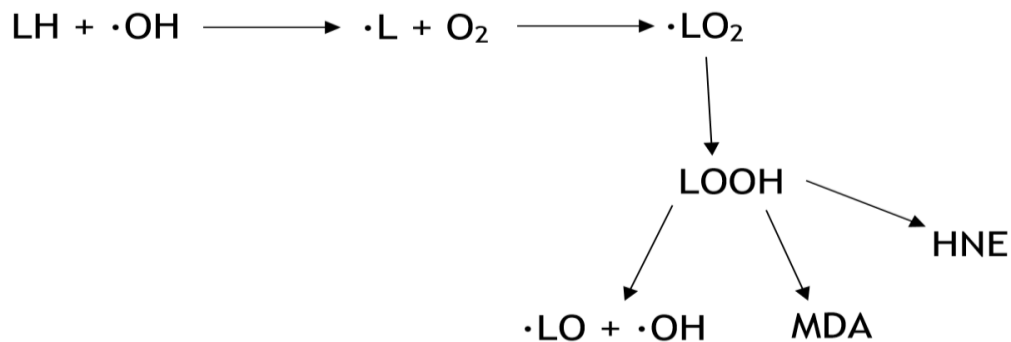


Figura 2: esquematização da primeira e segunda etapa do processo de peroxidação lipídica, adaptado de [11]. (LH: lípido; $\cdot\text{OH}$: radical hidroxilo; $\cdot\text{L}$: radical lipídico; $\cdot\text{LO}_2$: radical peróxido; LOOH: hidroperóxido; $\cdot\text{LO}$: radical alcoxi; HNE: 4-hidroxi-2-nonenal; MDA: malondialdeído)

Estes três passos podem ser descritos do seguinte modo [11,18]:

(i) iniciação: ocorre peroxidação de um lípido (LH) quando os radicais livres como o radical hidroxilo desestabilizam uma dupla ligação originando assim um radical livre lipídico ($\cdot\text{L}$).

(ii) propagação: o radical ao reagir com as moléculas de oxigênio produz um radical peróxido lipídico ($\text{LO}_2\cdot$), o qual como é uma molécula pouco estável, tem a capacidade de atacar os lípidos circundantes. Este ataque leva à formação de radicais lipídicos e maioritariamente de hidroperóxidos lipídicos (LOOH). Os LOOH continuam o processo de peroxidação ao formarem radicais alcoxi ($\cdot\text{LO}$), radicais hidroxilo, 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) e o dialdeído malônico (MDA) (figura 3).

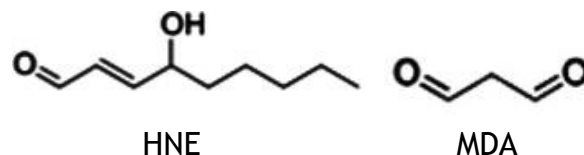


Figura 3: Estrutura química do 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) e dialdeído malônico (MDA) [19].

(iii) terminação (não representada na figura): os radicais produzidos na etapa anterior ao reagir com oxigênio formam novos radicais continuamente, até o substrato se consumir. Este processo intitula-se reação em cadeia de peroxidação lipídica.

Uma das consequências da peroxidação lipídica é a oxidação das *low density lipoprotein* (LDL). As LDL oxidadas (oxLDL) têm a suas funções alteradas em relação às LDL normais. As propriedades destas oxLDL vão variar de acordo com a extensão da oxidação da LDL e a concentração de oxLDL. Propriedades como a formação de células espumosas ou a captação por recetores derivam de alterações na apoproteína B. As propriedades como a ativação de

células, ativação de resposta inflamatória, ou citotoxicidade dependem dos produtos de peroxidação lipídica que se formaram no processo [8,20].

4.4. Oxidação de proteínas

Como foi descrito no ponto anterior, da peroxidação lipídica resultam vários produtos, sendo dois deles o HNE e o MDA, os quais conseguem migrar pelas membranas e pelo citosol causando dano no espaço intracelular. Esta migração é possível devido à inexistência de carga no grupo aldeído destes compostos [11]. Ambos os compostos têm a capacidade de formar adutos estáveis e modificar os aminoácidos levando à alteração das proteínas [18].

O MDA e o HNE reagem e modificam muitas proteínas como o péptido β -amilóide, transportadores neuronais de glicose, neuropolíptidos, fatores de alongação e uma superóxido dismutase. Todas estas modificações levam a danos celulares e à progressão da doença de Alzheimer [11].

Algumas das proteínas oxidadas são enzimas que participam no processo da glicólise. Uma vez que o cérebro é um grande consumidor de glicose e as enzimas que participam na glicólise estão danificadas, a formação de glicose diminui. Ou seja, o cérebro não recebe as quantidades de glicose necessárias ao seu funcionamento.

4.5. Danos a nível do DNA

As espécies reativas de oxigénio e os produtos provenientes da peroxidação lipídica conseguem atacar o DNA genómico e mitocondrial. O DNA mitocondrial é muito mais sensível ao *stress* oxidativo que o DNA nuclear, isto acontece porque o DNA mitocondrial não possui histonas que protegem o DNA do dano oxidativo e tem ainda poucas vias de reparação de DNA.

Os danos causados no DNA passam por ruturas de cadeia simples e dupla, *crosslink* intra e inter cadeias, formação de adutos e ainda modificações das bases e da desoxirribose [11]. Se estes danos não forem reparados o DNA será replicado com erros, levando a mutações. Estes danos podem ser reparados nos defeitos mais comuns, as ruturas de cadeia simples [21]. No entanto, caso esta reparação não ocorra, podem contribuir para lesões mais sérias e até levar à formação de ruturas de cadeia dupla, as quais são mais graves, já que causam mutações genéticas críticas e a progressão de tumores [22]. Foi observado que doentes com Parkinson e Alzheimer têm uma grande quantidade de ruturas de cadeia simples e dupla nos seus cérebros [11].

A oxidação da base guanina, quando se forma 8-oxoguanina, é uma das diversas oxidações que podem acontecer no DNA. Esta oxidação leva a ligações erradas entre as bases azotadas o que mais tarde pode manifestar-se em carcinogénese [23]. Esta guanina modificada é um conhecido marcador de *stress* oxidativo que se encontra presente em pessoas com Alzheimer, Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, síndrome de Down, cancro e ainda em pessoas idosas como consequência do envelhecimento normal do ser humano [11].

4.6. Doenças relacionadas com o *Stress* Oxidativo

Ao longo dos anos tem-se debatido o *stress* oxidativo como causa de várias doenças para além do seu papel no envelhecimento normal do ser humano [24-26]. O *stress* oxidativo está relacionado com doenças como as doenças cardiovasculares e pulmonares que são as principais causas de morte no planeta [27]. As doenças neurodegenerativas e vários tipos de cancro são outras situações relacionadas com o estado oxidativo.

4.6.1. Doenças neurodegenerativas

Doenças neurodegenerativas (DN) são um grupo heterogéneo de doenças onde existe perda progressiva dos neurónios do indivíduo. A etiologia destas doenças não se encontra totalmente traçada, ainda assim o *stress* oxidativo tem sido sugerido ao longo dos anos como etiologia comum a várias DN [28], tais como a Doença de Alzheimer (DA) e a Doença de Parkinson (DP), sendo estas doenças bastante estudadas a nível do *stress* oxidativo [29].

A Doença de Alzheimer (DA) é uma das DN mais comuns, caracteriza-se por uma perda progressiva dos neurónios e por uma acumulação de proteínas como a proteína β -amiloide e emaranhados de neurofibrilas, os quais são consequência da hiperfosforilação da proteína tau [30]. O desequilíbrio oxidativo tem um papel importante na progressão desta doença. Quando o HNE reage com o péptido β -amilóide formam-se oligómeros β -amilóides tóxicos e agregados insolúveis que têm uma afinidade superior para as membranas, levando à formação de fibras amiloides [31]. Assim, a estimulação da peroxidação lipídica pelo β -amilóide resulta na sua própria modificação e acelera o processo de amiloidogénese [11]. A acumulação da proteína β -amiloide leva a um aumento do *stress* oxidativo, que por consequência leva a disfunções nas mitocôndrias e a um aumento dos produtos da peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e de DNA [28,32,33]. O *stress* oxidativo, para além de ser consequência da DA, pode também ser causa porque pode agravar a produção e agregação de proteína β -amiloide e promover a fosforilação da proteína tau [34]. Estas afirmações levam a concluir que existe um ciclo vicioso na patogénese da doença.

A Doença de Parkinson (DP) é outra doença neurodegenerativa normalmente associada ao *stress* oxidativo. Esta doença caracteriza-se por uma perda seletiva de neurónios dopaminérgicos da substância *nigra* [30]. Doentes com DP têm atividade reduzida do

complexo I da cadeia respiratória mitocondrial o que pode contribuir para a produção de ROS e induzir apoptose [35]. Os inibidores deste complexo I conseguem produzir efeitos citotóxicos nos neurónios dopaminérgicos e induzir a degeneração da substância nigra [28]. Mutações e deleções no DNA mitocondrial estão associadas a defeitos no complexo I e a disfunção mitocondrial em doentes com DP. Existem proteínas ligadas à patogénese desta doença como a *a-sinucleína* e a *parkin* que quando mutadas levam a alterações na função mitocondrial e aumentam o *stress* oxidativo [35]. Altos níveis de ferro, um cofator utilizado na formação de peróxido de hidrogénio, foram encontrados na substância *nigra* de doentes com DP. Os altos níveis de ferro indicam uma produção excessiva de ROS [36].

Tanto na DP como na DA existe depleção de antioxidantes endógenos, como as enzimas superóxido dismutase ou a catalase, o que facilita o desequilíbrio na oxidação-redução do sistema levando mais facilmente ao aparecimento de um estado de *stress* oxidativo [28].

4.6.2. Síndrome metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) representa um grupo de condições como hiperglicémia, dislipidémia, hipertensão e obesidade que quando ocorrem em conjunto aumentam o risco, aproximadamente duas vezes quando comparado a pessoas sem esta síndrome, do indivíduo desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) ou diabetes tipo II [37-39]. A SM é definida por três ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade visceral; triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dL); HDL baixo (homens ≤ 40 mg/dL e mulheres ≤ 50 mg/dL); pressão arterial elevada (PAS ≥ 130 mmHg e PAD ≥ 85 mmHg); e glicémia em jejum elevada (≥ 100 mg/dL) [40].

Cada componente da SM causa disfunção cardíaca e a sua combinação suporta riscos adicionais [41]. Os mecanismos que levam à disfunção cardíaca são complexos e passam também pelo aumento do *stress* oxidativo. Os mecanismos derivados do *stress* oxidativo são a oxidação de ácidos gordos, disfunção mitocondrial, aumento da atividade da NADPH oxidase, superprodução de espécies reativas de oxigénio e diminuição dos sistemas de defesa antioxidantes [42].

Na diabetes, o *stress* oxidativo é consequência da superprodução de ROS, como peróxido de hidrogénio e anião superóxido, e do aumento de atividade da NADPH oxidase, pela via da angiotensina II [43]. A exposição direta do músculo-esquelético ao *stress* oxidativo resulta na estimulação de uma quinase, a p38 MAPK, que compromete a função dos fatores de sinalização capazes de regular os transportadores de glucose. Este comprometimento leva à diminuição do transporte de glucose insulino-dependente [43].

A disfunção mitocondrial caracteriza-se por diminuição dos níveis de energia da célula, inibição do consumo de O₂ pela célula e alterações no potencial de membrana mitocondrial. As alterações de potencial podem eventualmente levar à apoptose das células, como por exemplo das células produtoras de insulina [44].

O *stress* oxidativo na diabetes resulta em, (i) dano as células B dos ilhéus de *Langerhans* pela destruição da estrutura mitocondrial e indução da apoptose, (ii) comprometimento da absorção de glucose pelo músculo, (iii) e redução da síntese e secreção de insulina [45].

4.6.3. O papel do stress oxidativo na inflamação

A inflamação vascular, disfunção endotelial e o *stress* oxidativo encontram-se relacionadas, promovendo o estado de desequilíbrio das células e conduzem a patologias como hipertensão e aterosclerose [26].

O *stress* oxidativo encontra-se relacionado com o dano vascular e endotelial devido à produção excessiva de ROS, sendo que o seu papel nas doenças cardiovasculares tem sido bastante debatido [46]. O endotélio é uma camada interna ativa dos vasos sanguíneos e um endotélio comprometido é um dos primeiros sinais de DCV [47].

A disfunção endotelial é originada por vários elementos e a sua interação, sendo alguns deles a endotelina-1, o óxido nítrico, as ROS, a NADPH oxidase e a angiotensina II. A endotelina-1 é um potente vasoconstritor que também tem atividade pró-oxidante. Quando existe superprodução deste péptido a produção de ROS também aumenta devido à atividade aumentada da NADPH oxidase [48]. Quantidades excessivas de óxido nítrico produzidas pelo óxido nítrico sintase (ONS) reagem com O₂⁻ formando peroxidonitrito (-ONOO⁻) um radical de óxido nítrico capaz de causar dano nas células. A ONS consegue, para além de produzir óxido nítrico, aumentar a atividade da arginase, uma enzima implicada no ciclo da ureia, que contribui para a formação de superóxido. Em eventos ateroscleróticos, as LDL oxidadas ativam a arginase que por consequência diminui o óxido nítrico e causa disfunção endotelial [26].

O *stress* oxidativo aumenta a atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA) que converte a angiotensina I em angiotensina II e estimula o recetor AT-1. Este recetor por sua vez estimula a produção de ROS particularmente de superóxido pelo aumento de atividade da NADPH oxidase. Tanto o AT-1 como as ROS levam à ativação de fatores de transcrição como o NF-kB e o AP-1 que têm um papel de relevância nas reações de inflamação vascular [26].

Desta forma, o *stress* oxidativo e o processo inflamatório estão estritamente relacionados. Visto que o *stress* oxidativo pode levar à inflamação e a inflamação consegue induzir *stress* oxidativo, ambos têm o poder de causar dano das células, especialmente nas células endoteliais causando disfunção endotelial. Esta disfunção endotelial leva a alterações dos vasos conduzindo assim ao aparecimento de doenças cardiovasculares.

4.6.4. Doenças pulmonares

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e asma são duas doenças pulmonares relacionadas com o *stress* oxidativo.

A DPOC é caracterizada por uma inflamação crónica e o desenvolvimento de uma limitação do fluxo de ar, causado pela destruição de tecido pulmonar e transformação das vias aéreas [49]. *Triggers* como o fumo do tabaco induzem inflamação local, aumentando o *stress* oxidativo pelo aumento da atividade da NADPH oxidase e aumento da produção de ROS (especialmente anião superóxido) levando a disfunção mitocondrial das células epiteliais das vias respiratórias [50]. Um doente com DPOC tem altas quantidades de LDL oxidadas em comparação com um indivíduo saudável. Esta oxidação das LDL leva à ativação de muitos fatores de transcrição, aumento da quimiotaxia e da produção de ROS. Nestes doentes as quantidades de antioxidantes são diminutas [51]. Desta forma o desequilíbrio *redox* é elevado, facilitando o desenvolvimento desta doença.

A asma, tal como a DPOC, é caracterizada por uma inflamação crónica, existindo evidências fortes de que espécies reativas de oxigénio têm um papel importante na sua patologia. Altos níveis de ROS levam à ação de cascatas de sinalização intracelulares com potencial pró-oxidante, as quais levam à expressão de citocinas, quimocinas e células adesivas. Caso os níveis de ROS se tornem muito elevados pode ser acionada uma resposta citotóxica que leva a apoptose e necrose celular [52].

Para além dos ataques de asma se encontrarem associados à formação de anião superóxido, nos locais de exposição antigénica, o pulmão tem a capacidade de produzir óxido nítrico. O óxido nítrico ao reagir com o anião superóxido forma $\cdot\text{ONOO}^-$ que consegue danificar enzimas e proteínas. Altos níveis de óxido nítrico encontram-se associados a um risco elevado de desenvolver asma [52,53]. Tal como em outras doenças relacionadas com o *stress* oxidativo, também na asma a quantidade de antioxidantes endógenos é pequena para conseguir combater as espécies pró-oxidantes, facilitando assim o aparecimento da doença [53].

4.6.5. Cancro

A carcinogénese é um processo de multipassos acompanhado por alterações genéticas nas células, que resultam de mutações em genes responsáveis pelo controlo e proliferação celular. Estas mutações incluem a ativação de proto-oncogenes e a desativação de genes supressores de tumores [54]. Por exemplo, no cancro do pulmão, a p53 mutada acumula no citoplasma e atua como um fator de transcrição oncogénico [55].

O *stress* oxidativo encontra-se associado a vários tipos de cancro como cancro da mama, cancro da próstata, cancro do pulmão, cancro da bexiga, melanoma, cancro do ovário ou leucemia [56-63].

Encontra-se demonstrado que a inflamação contínua leva a uma situação pré-neoplásica e a produção exagerada de ROS amplifica o processo inflamatório, por atrair mais células inflamatórias. Este estado de *stress* oxidativo é capaz de desregular proto-oncogenes e genes supressores de tumores, iniciando assim o processo da carcinogénese. O *stress* oxidativo consegue criar alterações na expressão genética, na proliferação celular e na apoptose, todos eles elementos importantes na regulação de tumores [64].

O excesso de ferro tem um papel muito importante no processo de carcinogénese induzido por *stress* oxidativo. O excesso de ferro advém de condições como (i) hemocromatose, (ii) endometriose, (iii) hepatite e (iv) exposição a amianto. Cada uma destas condições leva a vários tipos de cancro como o carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma endometrióide e mesotelioma maligno. Este excesso de ferro é utilizado como cofator (reação de Fenton) na produção de ROS, conduzindo primeiramente a dano renal e mais tarde a carcinogénese [65].

5. Antioxidantes

Para evitar danos levados a cabo pelas espécies reativas de oxigénio, os organismos vivos adaptaram-se e criaram mecanismos de defesa como sistemas antioxidantes.

5.1. Classificação dos antioxidantes

Um antioxidante tem como função neutralizar radicais livres, sendo capaz de quelar metais utilizados em reações *redox* e inibir a oxidação dos compostos celulares [66]. Um antioxidante deve ainda ser compatível tanto com membranas como domínios aquosos e afetar a expressão genética de maneira positiva [16].

Os antioxidantes podem ser classificados consoante a sua origem, dividindo-se em endógenos ou exógenos. Os antioxidantes endógenos têm um papel importante em manter o equilíbrio ótimo da célula. Dentro destes, os mais eficientes são sistemas enzimáticos como a glutathione

peroxidase, a catalase e a superóxido dismutase, que têm a capacidade de neutralizar as ROS. Os antioxidantes exógenos são outro grupo de antioxidantes, mas não são produzidos pelo organismo humano. Deste grupo fazem parte compostos como as vitaminas E e C, carotenóides, flavonóides, compostos fenólicos [66].

Para além dos antioxidantes endógenos que protegem os organismos vivos, a adição de antioxidantes exógenos ao organismo é de grande importância, os quais têm origem na dieta ou em suplementos. No entanto a literatura favorece o uso dos antioxidantes da dieta em relação aos suplementos, uma vez que estes têm efeitos controversos que ainda não foram totalmente explorados [67-70]. Ao contrário dos suplementos, os antioxidantes da dieta como aqueles que estão presentes no azeite, nas frutas, nos vegetais e nos frutos secos têm a capacidade de aumentar as defesas antioxidantes e proteger o organismo contra as espécies reativas de oxigénio [14]. Os antioxidantes naturais provenientes da dieta não têm os efeitos adversos associados aos suplementos, levando assim à diminuição do risco de desenvolver doenças como as DCV, neurodegenerativas, diabetes e alguns tipos de cancro.

5.2. Mecanismo de ação dos antioxidantes

Os antioxidantes exercem a sua função por mecanismos diferentes sendo que existem alguns que conseguem atuar por mais que um mecanismo, nomeadamente: (i) Alguns antioxidantes promovem a remoção ou a desativação das ERO interrompendo a reação em cadeia por doar um átomo de hidrogénio às espécies formando assim radicais inertes; (ii) Outro grupo de antioxidantes é aquele que apesar de não ter uma elevada capacidade antioxidante, tem o poder de aumentar a atividade antioxidante de outros compostos trabalhando assim numa relação de sinergismo; (iii) O terceiro grupo de antioxidantes remove o oxigénio presente no meio de maneira a que este fique indisponível para reagir; (iv) O quarto grupo de antioxidantes é composto pelas enzimas endógenas que têm o poder de remover as espécies reativas de oxigénio do organismo; (v) Do quinto grupo fazem parte os antioxidantes que conseguem inibir as enzimas pró-oxidantes; (vi) Existem ainda os agentes quelantes que complexam com iões metálicos como o ferro ou o cobre inibindo assim algumas reações de oxidação [71].

Estes mecanismos têm todos a mesma finalidade, ou seja, fazer com que o equilíbrio de oxidação-redução do organismo volte ao normal; que potenciais lesões aos componentes celulares não ocorram e que danos já existentes não levem a patologias (por exemplo, doenças neurodegenerativas, DCV, cancro e outras).

5.3. Antioxidantes exógenos

Para além dos antioxidantes endógenos é possível auxiliar os sistemas de defesa antioxidante do organismo com antioxidantes que provêm de alimentos ricos neste tipo de compostos. A dieta mediterrânica caracteriza-se por ser rica neste tipo de compostos.

Os compostos antioxidantes exógenos que mais contribuem para a proteção contra o *stress* oxidativo são os polifenóis. Destes fazem parte os ácidos fenólicos, os flavonóides, os taninos e os estilbenos. Outras classes de antioxidantes são a melatonina, vitaminas (C e E) e os carotenóides.

Como referencial encontramos na base de dados *National Nutrient Database for Standard Reference Release 28* da USDA (*United States Department of Agriculture*) a lista detalhada de todos os alimentos, respetivos nutrientes e antioxidantes [72].

5.3.1. Compostos fenólicos

Compostos fenólicos (CF) são uma família de compostos com um grande leque de estruturas químicas diferentes devido à presença de polimerização, oxidação e substituições no esqueleto básico dos CF que contém anéis aromáticos e grupos hidroxilo. Nas plantas, são ubíquos, essenciais e localizam-se na maioria dos tecidos das plantas, contribuindo muito para a sua fisiologia. Têm um papel importante na pigmentação, crescimento, reprodução e resistência das plantas [70].

Os compostos fenólicos podem dividir-se em quatro grandes grupos, os ácidos fenólicos, os flavonóides, os taninos e os estilbenos. Estes são descritos nas subsecções seguintes.

5.3.1.1. Ácidos Fenólicos

Os ácidos fenólicos derivam de dois grupos, os ácidos benzóicos e os ácidos cinâmicos (figura 4). Estas substâncias são caracterizadas por um anel benzóico, um grupo carboxílico e um ou mais grupos hidroxilo [73]. Este tipo de componentes fenólicos e os seus ésteres têm uma atividade antioxidante elevada especialmente: ácido hidroxibenzóico, ácido hidroxicinâmico, ácido caféico e o ácido clorogénico [74].

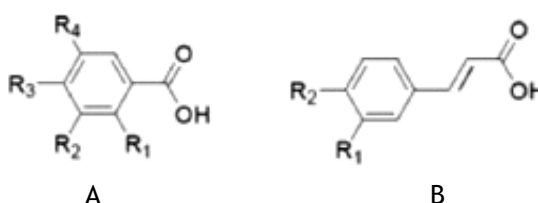


Figura 4: Estrutura base dos ácidos fenólicos. (A) derivados do ácido benzóico, (B) derivados do ácido cinâmico [75].

O mecanismo antioxidante destes compostos traduz-se pelo aumento da atividade dos antioxidantes enzimáticos, diminuição da peroxidação lipídica e dos seus produtos, estimula o transporte de insulina, diminui as oxLDL e promove a eliminação de ROS [76].

Os ácidos fenólicos encontram-se em diversos alimentos como os morangos, framboesas, mirtilos, castanhas, azeitonas, vinho, maçãs, peras, batatas, alecrim, hortelã e erva-cidreira [76-78].

5.3.1.2. Flavonóides

Os flavonóides são compostos de estrutura de 15 carbonos (C₆-C₃-C₆) com dois anéis benzeno ligados a um anel heterocíclico pirano (figura 5). Estes compostos são normalmente divididos consoante a sua estrutura em flavonóis, flavonas, flavononas, flavanóis, antocianinas e isoflavonas [79,80].

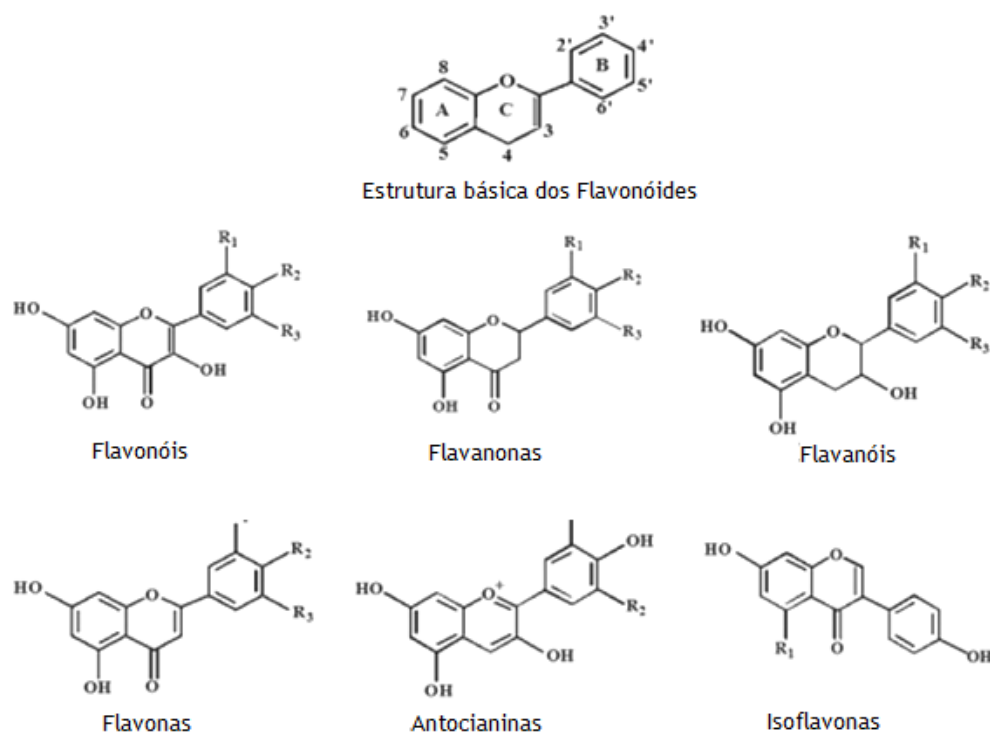


Figura 5: Estruturas químicas dos flavonóides, adaptado de [16].

Este tipo de compostos é encontrado em muitos alimentos pertencentes ao Padrão Alimentar Mediterrânico (PAM). As flavononas encontram-se em limões, laranjas, toranja, orégãos e alcachofras. As flavonas encontram-se em couve-rábano, uva preta, limões, chicória, pimento verde, alcachofra, salsa, orégãos. Os flavonóis encontram-se em maçãs, couves de bruxelas, figos, chicória, aspargos, cebolas, alface, rabanete, salsa, ginja e alcaparras. Os flavanóis encontram-se em maçãs, alperces, pêssegos, uva preta e favas. As antocianinas encontram-se em avelãs, ginja, uva preta, vinho tinto, couve roxa e grão [81].

Os flavonóides com as suas propriedades antioxidantes têm o poder de inativar as ROS, quelar iões metálicos necessários para a produção de algumas ROS e ainda, de diminuir a quantidade de LDL oxidadas. A presença de flavonóides leva também à diminuição da atividade da xantina oxidase, NADPH oxidase e lipoxigenase. Estas enzimas levam à produção de anião superóxido que é o precursor de muitas ROS [81-83].

5.3.1.3. Taninos

Os taninos são compostos que derivam de dois grupos químicos diferentes, os taninos hidrolisáveis e os taninos condensados ou não hidrolisáveis. Os taninos hidrolisáveis são polímeros de ácido elágico e/ou ácido gálico e glucose. Os taninos condensados resultam da condensação do composto antioxidante falado antes, os flavonóides. Estes taninos condensados resultam então da condensação dos monómeros das unidades de flavan-3-ol [84].

Os taninos podem ser encontrados em diversos tipos de alimentos como avelãs, nozes, morangos, mirtilos, framboesas, feijão, favas, ervilhas e vinho [77,85-87].

Sendo compostos fenólicos, os taninos exercem a sua ação antioxidante por quelação com metais, inibem a oxidação das LDL, removem ROS e ainda conseguem suprimir enzimas pró-oxidantes [84].

5.3.1.4. Estilbenos

Estilbenos são derivados hidrolisados do estilbeno, com dois anéis fenólicos ligados por um alceno, com um esqueleto C6-C2-C6, sendo um mecanismo de defesa natural [88]. Os mais conhecidos são o resveratrol que se encontra na pele das uvas, mirtilos, amendoins, morangos e tomate, o piceatanol também se encontra em uvas e o pterostilbeno, encontrado em mirtilos [89]. De todos os estilbenos, o mais estudado na literatura é sem dúvida o resveratrol [90-93]. O resveratrol (figura 6) tem como funções a inibição da produção de ROS, diminuição da peroxidação lipídica nos seus dois primeiros passos, sequestrar ROS através dos seus grupos hidroxilo, quelar cobre e *up-regulate* a glutathiona peroxidase [88,91].

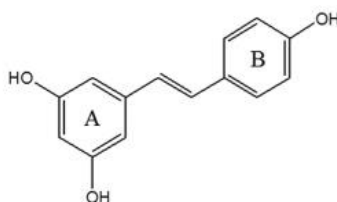


Figura 6: Estrutura química do Resveratrol [94].

5.3.2. Carotenóides

Os carotenóides são um grupo de pigmentos naturais com um esqueleto tetraterpeno, sendo os mais relevantes: β -caroteno (encontrado na abóbora, beterraba, batata-doce e cenoura em grandes quantidades); α -caroteno, licopeno (melancia e tomate); luteína (espinafre, couve-flor, ervilha, brócolo, laranja, pêsego, ovos); e zeaxantina (nectarina, laranja, pêsego, brócolo, repolho, ervilha, milho, ovo) [95-98].

Os carotenóides são os precursores do retinol e têm uma função antioxidante muito marcante visto que têm a capacidade de remover as espécies reativas de oxigênio e são dos supressores de singletos de oxigênio, 1O_2 , mais eficazes [95].

5.3.3. Vitamina C

A vitamina C ou ácido ascórbico (figura 7) é uma lactona e a sua estrutura química contém seis carbonos [99]. É um potente antioxidante na medida em que o ascorbato consegue reagir e inativar as ROS (especialmente o anião superóxido, radicais hidroxilo e singlete de oxigênio), reduzir as LDL membranares e ainda auxiliar na regeneração da vitamina E [67,100].

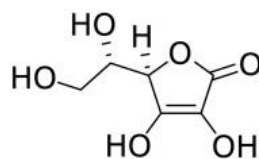


Figura 7: Estrutura química da vitamina C [100]

A vitamina C apesar de ser particularmente conhecida por existir na laranja existe também, e muitas vezes em grandes quantidades, em outros alimentos como: pimentos, aspargos, salsa, meloa, brócolos, couve-de-bruxelas, morangos, couve, limões, maçãs, couve-flor, alho, tangerinas e espinafres [99].

5.3.4. Vitamina E

A vitamina E é uma família de 8 isoformas divididas em duas categorias. Uma categoria engloba os tocoferóis (α , β , γ e δ), que são os análogos saturados da vitamina E e outra engloba análogos insaturados, os tocotrienóis (α , β , γ e δ) [101]. A diferença entre os tocoferóis e os tocotrienóis baseia-se na existência de três ligações duplas na cauda dos tocoferóis. O α -tocoferol é o isômero mais estudado no entanto estudos recentes indicam que o γ -tocoferol possui um poder antioxidante superior [102].

Todas as isoformas têm na sua estrutura um anel cromano com um grupo hidroxilo capaz de doar um elétron de maneira a reduzir as ROS. Para além de conseguirem neutralizar as ROS as isoformas da vitamina E têm ainda a capacidade de inibir a oxidação das LDL [67,102].

As fontes naturais de vitamina E encontram-se em frutas, vegetais e frutos secos. O α -tocoferol existe maioritariamente em amendoins, amêndoas e sementes de girassol e o γ -tocoferol encontra-se em pistácios, sementes de sésamo e nozes [101]. Já o β e o δ -tocoferol podem ser encontrados no milho [102].

5.3.5. Melatonina

A melatonina é uma indolamina com semelhanças estruturais com o triptofano e a serotonina [103]. Em mamíferos é produzida pela glândula pineal e tem um papel de relevância no ritmo circadiano. A melatonina também pode ter origem vegetal e encontra-se em muitos alimentos consumidos pelo homem, sendo que alguns deles se encontram no PAM, tais como o tomate, o vinho, as uvas e o azeite [104,105]. A melatonina encontra-se na pele das uvas, sendo que os vinhos tintos mostram uma concentração de melatonina superior aos vinhos brancos. No azeite, a maior concentração de melatonina encontra-se no azeite extra virgem que apresenta o dobro dos níveis de melatonina comparado com outros óleos refinados. A melatonina pode ainda ser encontrada em alimentos utilizados em saladas da dieta mediterrânica como as beldroegas e o tomate [105].

Para além do seu papel na regulação do ritmo circadiano a melatonina é um antioxidante com poder para neutralizar as espécies reativas de oxigénio e estimular a atividade das enzimas antioxidantes [103,105].

Após a análise dos problemas que decorrem do *stress* oxidativo, doenças mais complicadas associadas e antioxidantes minimizadores é necessário debater a dieta que faz frente os problemas referidos enquanto forma de combate, na medida em que é rica em substâncias antioxidantes.

5.4. Biodisponibilidade dos compostos antioxidantes

A biodisponibilidade dos compostos antioxidantes pode ser definida como a quantidade de um composto que atinge a corrente sanguínea, após ter-se libertado da sua matriz no trato gastrointestinal [106,107]. O grau em que os compostos são absorvidos, metabolizados, distribuídos e excretados, deve ser tido em consideração quanto ao entendimento e avaliação dos benefícios dos alimentos, e seus compostos, na saúde das populações [108]. O consumo diário de compostos antioxidantes através da dieta pode ser elevado no entanto, o seu

impacto nutricional e os seus efeitos dependem das suas modificações a nível gastrointestinal [70].

A maioria dos estudos que abordam o tema da biodisponibilidade incluem estudos *in vitro*, em linhas celulares e em animais. A análise de estudos epidemiológicos e ensaios de intervenção com suplementos demonstra que existem diferenças acentuadas nos efeitos dos compostos em ambos os estudos. Os estudos epidemiológicos demonstram efeitos positivos dos polifenóis, enquanto que os outros estudos mostram resultados negativos nas intervenções com suplementos. Esta diferença acontece devido a fatores como: (i) diferenças nas doses administradas, (ii) efeitos sinérgicos dos antioxidantes nos alimentos totais e não nos suplementos, (iii) diferentes velocidades de libertação da matriz que se traduzem em diferenças na biodisponibilidade, (iv) e compostos presentes na matriz que alteram a biodisponibilidade dos antioxidantes [106,109].

As características físico-químicas dos compostos ditam a sua absorção. Compostos pequenos como os ácidos fenólicos são facilmente absorvidos, ao contrário de antocianinas [70]. Para os compostos produzirem efeitos nos órgãos e tecidos é necessário que se encontrem biodisponíveis. As moléculas pequenas são diretamente absorvidas, no entanto as de maior peso molecular necessitam ser primeiramente metabolizadas antes de sofrerem absorção [70]. Há evidências que, no caso de compostos pouco absorvidos, a sua ação pode passar por um efeito antioxidante local no trato gastrointestinal [110]. Para além do tamanho, também a degradação dos compostos no trato gastrointestinal deve ser tida em conta. A degradação dos compostos depende da microflora intestinal e de enzimas que alteram a biodisponibilidade dos compostos [70].

O metabolismo ocorre em duas fases, de maneira a simplificar a molécula para esta ser absorvida e depois excretada pelo organismo. Primeiramente ocorrem reações de oxidação, redução e hidrólise. As reações de hidrólise são mediadas por hidrolases e pela microflora intestinal, transformando os glicósidos em agliconas antes de serem absorvidos. As enzimas do citocromo P450 têm também um papel no metabolismo de fase I destes compostos, embora em menor extensão são responsáveis, por exemplo, pelas reações de oxidação nos flavonóides. As reações de fase II, chamadas reações de conjugação, ocorrem quando os compostos são conjugados com moléculas como o ácido glucurónico, ou o sulfato no fígado, por transferases como a UDP glucosil transferase e a sulfotransferase respetivamente. As agliconas podem ainda sofrer uma metilação por parte da enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) para além das transformações acima descritas [111-113].

Os compostos previamente metabolizados por reações de fase I e fase II são então excretados na bÍlis e na urina. Os compostos excretados através da bÍlis podem voltar a ser reabsorvidos

ao entrarem na circulação entero-hepática [70]. Todos os compostos antioxidantes sofrem inúmeras reações no organismo humano, sendo difícil encontrá-los na sua forma original. Normalmente são apenas detetados através dos seus metabolitos que se encontram na corrente sanguínea, urina e fezes [107].

6. Dieta mediterrânea

A Organização Mundial de Saúde define como dieta saudável aquela que protege o ser humano contra a malnutrição e doenças como a dislipidemia, DCV e cancro [114]. Dieta não é só o conjunto de alimentos que uma pessoa ingere numa determinada altura da vida, é também o legado deixado por centenas de anos da sociedade, da cultura, da economia e dos hábitos de um país ou região [115].

Na abrangência do Mediterrâneo subsiste uma dieta que se caracteriza por um elevado consumo de vegetais, frutas, frutos secos e cereais. O consumo de proteína animal é moderado e o azeite é utilizado como fonte principal de gordura [115-117]. A Dieta Mediterrânea baseia-se num conjunto de diferentes culturas com diversos padrões de consumo ao longo de uma vasta área. A zona da DietMed engloba sete países da região e ligando a Europa ao continente africano pelos hábitos alimentares de Chipre, Croácia, Espanha, Grécia, Itália, Marrocos e Portugal.

6.1. O Mediterrâneo e a História: civilizações e cultura

Queiroz, J. (2014) [118] refere que “não é possível entender a “dieta mediterrânica” sem compreender os traços fundamentais do mundo mediterrânico, da sua história e das poderosas civilizações que criou ao longo de milénios, os valores que determinaram as formas de vida em sociedade. As culturas alimentares mediterrânicas são a expressão e a evidência dessas civilizações e nelas estão contidos valores espirituais e materiais, tempos e ritmos de trabalho, as práticas rituais alimentares com as suas valorizações e interdições. A visão sobre a “dieta mediterrânica” é multidisciplinar, não se foca apenas em torno da história da alimentação, das práticas alimentares e do modelo nutricional, mas também nos aspetos relacionais no seio das comunidades, os valores fundamentais que dão suporte a um “estilo de vida”, a sua produção simbólica, ritual e artística que o acompanha, onde se insere a cultura alimentar”.

A DietMed aparece como resultado progressivo de mais de 5000 anos de conexão entre três continentes. O Mar Mediterrâneo é um mar interior e relativamente pequeno que permitiu vastas trocas comerciais e culturais aos habitantes das zonas vizinhas [119,120]. O Mediterrâneo tem uma grande importância para a civilização ocidental, existindo traços característicos que individualizam a zona em questão e que a seguir se apresentam [118].

6.2. Zona Mediterrânica: influências

O Mar Mediterrâneo e tudo o que lhe aparece associado, quer seja pelas terras montanhosas ou pelo clima de verões muito quentes, secos e prolongados que contrastam com invernos moderados, está particularmente associado à evolução da civilização e do conhecimento. Mediante tais características particulares, desenvolveu-se uma vegetação específica. Uma descrição pormenorizada da paisagem mediterrânica, das plantas cultivadas e respetivas espécies é detalhada em Durão, C. *et al.* (2008) [121].

Existem fatores transversais aos países desta região, como clima, mar, vegetação e cultura. Mesmo Portugal que não é banhado por este mar faz parte do conjunto de países abrangidos pela DietMed exatamente pelas características comuns que lhe são próprias.

A expansão da DietMed, iniciando-se no Crescente Fértil, foi-se espalhando pela zona do Mediterrâneo sendo influenciada por muitas civilizações tanto próximas como longínquas [117,119]. Durão, C. *et al.* (2008) sustentam ainda que “o enriquecimento agrário da região deve-se à expansão da sua civilização” [121], isto porque toda esta zona do Mediterrâneo sempre foi caracterizada por povos exploradores e colonizadores que quando retornavam das suas viagens traziam novos ensinamentos, novos alimentos e novas visões do mundo. Estes fatores permitiram a implementação de uma agricultura a desenvolver-se em consonância com o avanço das mais variadas e avançadas técnicas agrícolas, enraizando-se desde cedo uma “cultura de cultivo” e alimentação variada, o que permitia sobreviver a anos agrícolas mais difíceis através da diversificação.

Esta “cultura de cultivo”, ainda hoje enraizada na zona mediterrânica permite consumo de fruta, produtos hortícolas, leguminosas e cereais em detrimento de produtos de origem animal. Aliada ao clima ameno e seco no verão, permite a produção da azeitona, posteriormente transformada em azeite, que é a fonte de gordura principal desta dieta. A proximidade ao mar faz desta região uma das mais ricas em peixe fresco de qualidade, o que torna menos frequente o consumo de carnes vermelhas [122].

Com a descoberta de novas regiões por terra e particularmente com a expansão marítima, característica dos povos sul-europeus, as fronteiras do mundo alargaram-se e com elas vieram novos aromas e sabores. Primeiramente com a chegada ao Norte de África e mais tarde com a colonização da América pelos portugueses e espanhóis de onde foi trazido o milho e a batata que entraram na DietMed e a integraram como se sempre lá tivessem estado [120]. Mais tarde, com a abertura da rota do Oriente a DietMed foi enriquecida com especiarias que além de apimentarem o sabor dos cozinhados contribuíram ainda para que fosse minorado o uso do sal.

O Mediterrâneo é hoje, tal como já o era na antiguidade, um mosaico de culturas e a DietMed com influências da cozinha grega, italiana, portuguesa, africana, asiática e até mesmo americana assim igualmente se concebeu [123]. Isto torna o leque de produtos aqui existentes mais diversificado, possibilitando a composição de uma dieta mais saudável e rica em nutrientes.

6.3. Dieta Mediterrânica: estudos científicos

6.3.1. Benefícios da dieta mediterrânica

O estudo desta dieta e dos seus benefícios foi iniciado na década de 50 do século XX, com um estudo prospetivo elaborado por Ancel Keys da Universidade do Minnesota [124]. No estudo intitulado “*The Seven Countries Study*” Keys tinha por objetivo entender se existia uma relação entre a alimentação e as doenças cardiovasculares. Neste estudo foram selecionados homens de meia-idade entre os 40 e os 59 anos de sete países diferentes, Estados Unidos da América, Finlândia, Grécia, Itália, Japão, antiga Jugoslávia e Países Baixos, tendo-se concluído que alterações na dieta coincidiam com as alterações dos níveis de gordura saturada e colesterol. Esta alteração explica a diminuição da incidência de DCV. Keys (ou o “senhor colesterol” como também ficou conhecido) definiu ainda alguns fatores de risco cardiovasculares, como pressão arterial elevada e altos níveis de colesterol [125,126]. A partir deste estudo pioneiro, outros foram realizados de maneira a estabelecer a relação entre a adesão à DietMed e a diminuição do risco de desenvolver DCV [5,115-117].

Em 2008, na meta-análise “*Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis*” [127] analisou foram analisados 12 estudos elaborados de 1966 a 2008, tendo-se verificado que a adesão à DietMed está associada à melhoria significativa do estado de saúde de um indivíduo [127]. As conclusões desta meta-análise são: redução significativa da mortalidade em geral (9%); da mortalidade por DCV (9%); da incidência/mortalidade por cancro (6%) e da incidência de DN como Parkinson e Alzheimer (13%) quando se adere a uma dieta ao estilo da DietMed.

O projeto PREDIMED realizou-se de 2003 a 2011 em Espanha [128,129]. Este projeto, foi um estudo multicêntrico e randomizado onde foram observados os efeitos da dieta mediterrânica em homens (entre os 55 e 75 anos) e mulheres (entre os 60 e 80 anos), ambos com elevado risco cardiovascular. Neste estudo os sujeitos foram divididos em três grupos cada um com uma dieta diferente atribuída. Um grupo com a dieta mediterrânica suplementada com azeite extra virgem, outro com dieta mediterrânica suplementada com frutos secos e um último grupo, com uma dieta baixa em gorduras que serviu de grupo de controlo. Concluiu-se que uma dieta rica em azeite extra virgem e frutos secos resulta em menos eventos cardiovasculares [130].

6.3.2. Do PAM à pirâmide alimentar

Foi já visto que a região mediterrânica se rege pelos princípios da DietMed há milhares de anos. Mas apenas em 1995 foi apresentada por Willet *et al.* uma pirâmide padronizadora de alimentos pertencentes à DietMed popularizando assim o PAM [118,131]. Willet *et al.* referem ainda que o termo “Dieta Mediterrânica” se relaciona com os padrões alimentares descritos nas décadas 50 e 60, praticados em Creta, noutras partes da Grécia e no Sul de Itália. No entanto, o sentido do termo PAM evoluiu, considerando-se hoje que esse padrão alimentar é marcadamente vegetariano ou, pelo menos, lactovegetariano, já que se baseia sobretudo em alimentos de origem vegetal, mas também inclui a presença de queijo e de outros produtos lácteos como o iogurte. A alimentação originalmente descrita por Keys era muito rica em diversos tipos de massas, em folhas (borrifadas com azeite), em produtos hortícolas da época, em fruta, sendo as refeições frequentemente acompanhadas de vinho [121].

Apesar das tentativas de uniformizar a dieta comum dos países mediterrânicos, o PAM apresenta algumas variações nos diversos países. Por exemplo, na Grécia predomina o consumo de azeite e produtos hortícolas. Em Itália, o consumo de azeite é mais regrado e os cereais têm um papel dominante. Num sentido lato o PAM é um padrão predominantemente vegetariano, rico em ácidos gordos monoinsaturados, ácidos gordos polinsaturados ómega-3, vitaminas e vários antioxidantes [121].

A comida não representa apenas um ato de sobrevivência do ser humano, mas também representa um fenómeno cultural e social como resulta do estudo detalhado sobre a ligação entre os fatores socioculturais com o aspeto nutricional da dieta mediterrânica realizado por Queiroz, J. (2014) [118]. A sua importância levou a UNESCO a definir a DietMed como o conjunto de habilidades, conhecimento, rituais, símbolos e tradições que dizem respeito à forma de produção, cozinha, pesca, colheita e preparação deste tipo de alimentos e especialmente à forma de partilhar e consumir a refeição [1,117].

A pirâmide de Willet, em 2010, sofreu alterações de maneira a ir de encontro a este fenómeno fisiológico e sociocultural. A *Mediterranean Diet Foundation*, o *Forum on Mediterranean Food Cultures* e o *Mediterranean Diet Foundation's International Scientific Committee* definiram a Nova Moderna Pirâmide da Dieta Mediterrânea (NMP) [115,117]. Esta nova pirâmide, representada por Vitiello *et al.* [132], é o culminar de evidência científica, estudos epidemiológicos, artigos publicados e numerosas pesquisas realizadas em nutrição e saúde [120,133].

6.4. Caracterização do Padrão Alimentar Mediterrânico

O PAM é caracterizado por um elevado consumo de frutas, vegetais e azeite, apresentando um consumo moderado de laticínios (especialmente iogurte e queijo), ovos e peixe e um consumo reduzido de carne [134].

A NMP apresenta alimentos chave da DietMed, estabelecendo o consumo diário, semanal ou ocasional dos diferentes alimentos e as quantidades ingeridas recomendadas, de maneira a que seja possível seguir uma dieta equilibrada e saudável, englobando para além de aspetos nutricionais, aspetos socioculturais, sustentabilidade ambiental e atividade física [115].

Nas refeições principais devem ser consumidos cereais, vegetais e fruta. Uma ou duas porções de cereais sob a forma de arroz, massa ou pão, duas ou mais porções de vegetais para que o organismo possa receber as vitaminas e os minerais necessários e em que pelo menos uma porção de vegetais deve ser ingerida crua. A fruta, uma ou duas peças, deve ser consumida preferencialmente como sobremesa. Frutas e vegetais devem ser escolhidos de maneira a que exista uma grande variedade de cor e textura, o que significa uma grande variedade de antioxidantes [135].

Diariamente devem ser consumidos laticínios de baixo teor de gordura, azeite, azeitonas, frutos secos e vinho. O azeite encontra-se na zona central da pirâmide e deve ser a principal fonte de lípidos da dieta, particularmente o extra virgem [115,120,132]. Azeitonas, frutos secos e sementes também devem ser consumidas visto serem uma boa fonte de proteína, vitaminas e fibra. A NMP evidencia ainda que o consumo moderado de vinho (um copo por dia para as mulheres e dois para os homens) é recomendado, salvaguardando as regiões onde este não é socialmente aceite devido à religião.

A DietMed não utiliza normalmente proteína animal como ingrediente principal. Por isso, semanalmente, devem ser ingeridos alimentos como peixe (duas ou mais porções), carnes brancas como o peru, o coelho ou o frango (duas porções) ou ovos (duas a quatro porções) como fonte de proteína animal. A carne vermelha entra na DietMed em menor quantidade semanal que as restantes fontes de proteína animal. Para além de proteína animal, semanalmente devem ainda ser consumidos legumes (duas ou mais porções) e batata (menos de três porções) [115].

A DietMed prima pela redução de sal que é compensada pelo uso de ervas aromáticas como o alecrim, coentro, hortelã, manjerição, orégão, rosmaninho, salsa e tomilho. O alho, cebola e especiarias introduzem novos sabores, aromatizando a comida e ajudam na diminuição do uso do sal como condimento principal.

A água tem um papel de destaque na NMP, devendo ser ingerido 1.5 a 2L diariamente pois a hidratação é um ponto-chave para manter o equilíbrio do organismo. A NMP apresenta ainda os alimentos que podem ser consumidos apenas em ocasiões especiais como doces, bolos e açúcares, os quais se encontram no topo da pirâmide.

Esta dieta é caracterizada por alimentos de todos os grupos, muito ricos em nutrientes e pobres em gorduras saturadas. Ricos em compostos como vitaminas do grupo B, C e E, β-carotenos, ácido fólico, polifenóis e outros antioxidantes [120,132].

Em 2016 a Direção-Geral de Saúde publicou um manual intitulado “Padrão Alimentar Mediterrânico: Promotor de saúde” ao abrigo do Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável, com o intuito de sensibilizar para a importância deste padrão na promoção da saúde e diminuição do risco de DCV [136].

O PAM é constituído por diferentes grupos alimentares, sendo os hortofrutícolas elementos de grande importância. São ricos em nutrientes e com elevado teor de fibra, tornando-se assim um dos maiores promotores de saúde. Os frutos que mais se destacam são citrinos, uva, romã, ameixa, figo, melão, melancia, pêsego, maçã, pera e cereja. Na categoria dos hortícolas evidenciam-se alho, cebola, tomate, pimento, pepino e as diferentes espécies de couve.

Os cereais de eleição do PAM são cereais não refinados e integrais de maneira a preservar o teor de fibra original, o que leva a uma melhoria do perfil lipídico, regulação do peso, redução da pressão arterial e inflamação crónica [136].

O azeite, rico em ácido oleico e outros ácidos gordos monoinsaturados, tem grande atividade antioxidante, a qual se deve aos seus compostos fenólicos e carotenóides: destacam-se vários estudos [137-141] sobre a sua atividade em relação à diminuição de DN, cancros, DCV e melhoria do perfil lipídico. Dentro dos diferentes tipos de azeite comercializados aquele que recolhe maior aval científico é o azeite extra virgem [108,142]. Este tipo de azeite não sofre qualquer processo térmico, preservando assim todos os componentes da azeitona. Até à data foram identificados 36 compostos fenólicos diferentes no azeite extra virgem [108].

Frutos secos são outro elemento valioso do PAM tendo sido analisados intensivamente nos últimos anos [143-146], devido à sua potencial ação positiva na diminuição do risco cardiovascular e melhoria do perfil lipídico do indivíduo. Deste grupo fazem parte as nozes, amêndoas, pistácios, avelãs, castanhas, entre outros oleaginosos [136].

As leguminosas são uma ótima alternativa à carne, pois têm um elevado teor de proteína e reduzido teor de gordura por serem de absorção lenta, são importantes no processo de saciedade. No entanto, por não terem na sua constituição a totalidade de aminoácidos necessários ao organismo, devem ser consumidas em associação com cereais [136].

O peixe, rico em ácidos gordos polinsaturados da série Ω -3. Os lacticínios, com elevado valor de vitaminas e elementos essenciais. O vinho que quando consumido com moderação reduz o risco de DCV, devido aos seus componentes antioxidantes, como o resveratrol. O peixe e o vinho também fazem parte do PAM, ajudando à diminuição da mortalidade e morbidade dos indivíduos que aderem a este padrão [136].

A NMP traz duas inovações em relação à pirâmide de 1995, a recomendação da frequência do consumo de cada alimento e a inclusão de elementos culturais e de estilo de vida na DietMed. Bach-Faig, A. *et al.* (2011) consideram existir seis fatores comportamentais, pois não só dos alimentos se rege a DietMed [115]. Estes fatores são: moderação, socialização, arte de cozinhar, sustentabilidade, atividade física e descanso. Ao juntar estes elementos aos alimentos característicos da zona do Mediterrâneo é possível usufruir de todos os benefícios da DietMed.

DietMed parece ser, então, a dieta mais equilibrada a seguir pelo ser humano. O PAM é favorável à saúde da população que o segue, reduzindo o risco de mortalidade e o risco cardiovascular [147]. Para além de atuar na saúde da população, o PAM é ainda um padrão alimentar sustentável respeitando a sazonalidade dos produtos alimentares e a sua comercialização local.

6.5. Prevenção de patologias através da dieta

Desde cedo a dieta mediterrânica ganhou muitos adeptos atendendo aos seus alimentos frescos, variados e sustentáveis e pela sua confeção de maneira saudável. No entanto, hoje, está já provado que muitos destes alimentos contêm grande quantidade de antioxidantes, que complementam os mecanismos de defesa do organismo. Na atualidade, a dieta mediterrânica é mesmo considerada uma das melhores dietas cardioprotetoras [148].

Mesmo se já desenvolvemos antes importa salientar que o alto teor de frutas e vegetais, associado ao azeite como fonte principal de gordura na DietMed, diminui o risco de enfarte e aterosclerose [149,150]. Alimentos ricos em flavonóides como frutas, legumes e vinho combatem a diabetes tipo II [80,151].

O estudo dos efeitos da dieta mediterrânica em células malignas levou a conclusões favoráveis relativamente ao uso desta dieta em doentes com cancro, especialmente o cancro da mama [152]. Os antioxidantes e pequenas quantidades de gordura animal inibem a síntese e a atividade dos fatores de crescimento que promovem o crescimento de células cancerígenas [152,153]. Foi proposto que a adesão a esta dieta consiga prevenir entre 10 a 25% de alguns tipos de cancro [153].

O stress oxidativo tem um papel ativo no envelhecimento normal, especialmente em relação às funções cognitivas. Mas, dos estudos feitos neste sentido, apenas alguns tiveram resultados prometedores. Mais estudos a este nível devem ser elaborados de maneira a ser possível criar uma forte relação científica entre o envelhecimento normal e uma alimentação baseada no PAM [154-156]. A subsecção seguinte identifica alguns alimentos de relevância no combate ao stress oxidativo e prevenção de patologias.

6.6. Casos particulares de alimentos

Os alimentos inseridos na dieta mediterrânica, para além de serem alimentos variados e muito ricos nutricionalmente têm propriedades importantes no combate a várias doenças. Diversos estudos apontam para uma diminuição do risco cardiovascular, perfil lipídico e hipertensão. A tabela 1, abaixo representada, sumariza vários estudos que relacionam casos particulares de alimentos com os seus benefícios a nível de saúde e qualidade de vida.

Tabela 1. Resumo de alguns estudos feitos em alimentos pertencentes à DietMed

Alimento	Autores	Ano	Título	Nº de Voluntários	Conclusões
Azeite virgem	Javier S. Perona <i>et al</i> [157].	2004	<i>“Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects”</i>	31	O azeite virgem reduziu a pressão sistólica em idosos com hipertensão
Azeite virgem	Rosa Solá <i>et al</i> [158].	2011	<i>“Effect of a traditional Mediterranean diet on apolipoproteins B, A-I, and their ratio: A randomized, controlled trial”</i>	551	Dieta rica em azeite virgem levou à redução das concentrações de ApoB e aumentou as de ApoA-I.
Azeite virgem e frutos secos	Ramón Estruch <i>et al</i> [159].	2013	<i>“Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet”</i>	7447	Dieta rica em azeite e frutos secos diminuiu o risco cardiovascular dos voluntários.
Azeite extra virgem	María-Jesús Oliveras-López <i>et al</i> [160]	2012	<i>“Extra virgin olive oil (EVOO) consumption and antioxidant status in healthy institutionalized elderly humans”</i>	62	O consumo de azeite extra virgem aumenta o estado antioxidante dos idosos.
Vinho tinto	Laura Di Renzo <i>et al</i> [161]	2014	<i>“Intake of red wine in different meals modulates oxidized LDL level, oxidative and inflammatory gene expression in healthy</i>	30	Quando o vinho tinto é associado com uma refeição os valores de oxLDL diminuem.

			<i>people: A randomized crossover trial”</i>		
Pistácio	A. Kocyigit <i>et al</i> [143].	2006	<i>“Effects of pistachio nuts consumption on plasma lipid profile and oxidative status in healthy volunteers”</i>	44	O consumo de pistácios aumenta o colesterol total e o HDL.
Pescada	C. Vázquez <i>et al</i> [162]	2014	<i>“White fish reduces cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome: the WISH-CARE study, a multicenter randomized clinical trial”</i>	273	O consumo de pescada em indivíduos com síndrome metabólica diminui o colesterol LDL e a pressão arterial.
Iogurte baixo teor de gordura	Nancy Babio <i>et al</i> [163]	2015	<i>“Consumption of Yogurt, Low-Fat Milk, and Other Low-Fat Dairy Products Is Associated with Lower Risk of Metabolic Syndrome Incidence in an Elderly Mediterranean Population”</i>	1868	O consumo elevado de iogurte magro foi associado a uma redução do risco de síndrome metabólica.
Amêndoa	Claire E. Berryman <i>et al</i> [164].	2015	<i>“Effects of daily almond consumption on cardiometabolic risk and abdominal adiposity in healthy adults with elevated LDL-cholesterol: a randomized controlled trial”</i>	48	O consumo de amêndoa diminui o colesterol LDL e mantém os níveis de colesterol HDL.
Noz	Claire E. Berryman <i>et al</i> [165].	2013	<i>“Acute Consumption of Walnuts and Walnut Components Differentially Affect Postprandial Lipemia, Endothelial Function, Oxidative Stress, and Cholesterol Efflux in Humans with Mild Hypercholesterolemia”</i>	15	O consumo de óleo de noz afeta favoravelmente a função endotelial e o consumo das nozes inteiras aumenta o efluxo de colesterol.
Noz	David L. Katz <i>et al</i> [166].	2012	<i>“Effects of walnuts on endothelial function in overweight adults with visceral obesity: a randomized, controlled, crossover trial”</i>	46	A ingestão de 56g de nozes por dia melhora a função endotelial em adultos com obesidade e gordura visceral.

6.7. A situação atual da dieta mediterrânica no contexto sul-europeu

Em 2007 a Comissão das Comunidades Europeias elaborou um documento intitulado o “Livro Branco - Uma estratégia para a Europa em matéria de problemas de saúde ligados à nutrição, ao excesso de peso e a obesidade” [167]. Neste documento observam-se dados alarmantes dos níveis de excesso de peso e obesidade na população da União Europeia, que têm subido drasticamente nos últimos 30 anos. A prevalência de excesso de peso em crianças encontrava-se nos 30% em 2006. O aumento da incidência futura de doenças crónicas como DCV pode ser consequência do agravamento da má alimentação na população.

Atualmente, a zona do Mediterrâneo sofre uma transição nutricional. Em detrimento do PAM os países estão a optar por alimentos processados de custo inferior, *fast-food* e outros alimentos vindos de países como os Estados Unidos da América e os países centro-europeus [117,168]. Este afastamento do PAM verifica-se devido à situação económica atual destes países sul-europeus, aceleração do modo de vida, exigência do dia-a-dia, globalização e urbanização [117]. A aproximação a uma dieta ocidental leva a uma alimentação baseada em cereais refinados, gorduras saturadas, altas quantidades de carnes vermelhas e processadas [169]. Ao optar por este tipo de alimentos as populações não estão a ter em conta assuntos como a saúde e a sustentabilidade ambiental [170].

Com a diminuição da escolha do PAM e o aumento de uma dieta ocidental nas mesas sul-europeias, a incidência de risco cardiovascular tem aumentado ao longo dos anos. De maneira a alterar esta escolha é necessário reeducar as populações e conduzi-las de volta à dieta base da região. Um bom ponto de partida para estes novos ensinamentos é integrar o PAM na política educativa nas escolas, de maneira a instruir os jovens a optar por um caminho mais saudável e sustentável [171].

Durante várias décadas o conteúdo em antioxidantes dos alimentos foi estudado individualmente [134,172]. No entanto, foram realizados estudos com o intuito de analisar o conteúdo em antioxidantes de dietas completas, como a dieta mediterrânica, de maneira a entender os efeitos sinérgicos entre os alimentos fonte de antioxidantes [149,173]. Os alimentos do PAM ao funcionarem em sinergia providenciam ao individuo uma quantidade significativa e uma grande variedade de antioxidantes [66]. Portanto, o estudo do PAM como um todo é mais importante para a saúde e longevidade do que o estudo individualizado dos seus componentes.

Para avaliar a adesão ao PAM foram propostos diversos índices que ajudaram na compreensão da adesão à DietMed pelos diferentes países [174]. Em Portugal a adesão ao PAM é baixa em todas as regiões do país, encontrando-se na mesma linha que outros países sul-europeus no tópico da adesão ao PAM [175].

A longo prazo, a degradação da alimentação dos povos sul-europeus terá um impacto negativo na esperança média de vida e na qualidade de vida da região [167]. É, pois, importante inverter este ciclo, tornando a dieta das populações mais saudável e aproximá-las cada vez mais do PAM praticado na área do mediterrâneo nos anos 60.

7. Conclusão

O desequilíbrio do ambiente redox da célula é consequência da produção em excesso de ROS, o que pode causar danos no DNA, lípidos e proteínas. Esses danos quando multiplicados são originários de doenças, na maioria doenças cardiovasculares, pulmonares, neurodegenerativas e vários tipos de cancro. Como primeira conclusão observou-se que o combate a estas patologias causadas pelo *stress* oxidativo é possível através de antioxidantes exógenos de forma a complementar a atuação dos endógenos.

Não estando comprovada o benefício dos suplementos como antioxidantes exógenos, resta o controlo sobre a alimentação. A forma mais eficaz de o fazer de forma regrada é através de um tipo de dieta como é a Dieta mediterrânica. Isto porque ela promove a substituição de altas quantidades de alimentos de origem animal, importante para combater as patologias de origem cancerígena, por produtos vegetais, nomeadamente hortícolas, fruta e frutos secos, essenciais para o combate a doenças cardiovasculares e pulmonares. A Dieta mediterrânica tendo ainda como fonte principal de gordura o azeite, que além de ser essencial a combater as patologias referidas, tem também um papel importante no combate às doenças neurodegenerativas.

Outra forma de combater o *stress* oxidativo, bem como as doenças que dele advêm é controlá-las através do uso de fármacos, levando isso a que a população cada vez mais envelhecida se torne mais polimedicada. A adesão ao padrão alimentar mediterrânico pode prevenir o aparecimento destas doenças crónicas, mitigando particularmente a utilização de fármacos. O que diminui o aparecimento de efeitos adversos da medicação, interações medicamentosas e ainda prolonga o estado saudável do indivíduo, além de poupar na economia.

Pelas suas propriedades de dieta sustentável, características dos seus alimentos-chave frescos e saudáveis ou devido à sua componente social e cultural, não existem hoje dúvidas que a dieta mediterrânica é um tópico de interesse e de relevância neste combate.

Os países do Mediterrâneo sempre foram dotados de incidências baixas de doenças cardiovasculares. Contudo, com a globalização a dieta mediterrânica tem sido abandonada pelas populações que nela se basearam durante décadas. Este facto leva ao aumento da incidência deste tipo de patologias, diminuindo assim a esperança e qualidade de vida das populações. Um retorno a este padrão alimentar deve ser incentivado através da sensibilização para os perigos dos alimentos processados e os benefícios da dieta mediterrânica. Devem ser realizadas intervenções junto das populações e entidades responsáveis.

Apesar da conclusão genérica das vantagens da DietMed no combate ao *stress* oxidativo seria importante desenvolver mais estudos que analisem o PAM como um todo e não apenas os seus alimentos individualmente. A literatura carece de estudos que elucidem melhor relativamente a factos como: (i) em que quantidades os alimentos devem ser ingeridos para que os seus antioxidantes comecem a combater o *stress* oxidativo, (ii) que alimentos atuam em sinergismo, (iii) e em que medida a dieta mediterrânica tem um papel ativo e forte e por isso preponderante no combate destas doenças crónicas e no envelhecimento normal das pessoas.

8. Bibliografia

- [1] UNESCO. Mediterranean diet. Represent List Intang Cult Herit Humanit 2013. <http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/mediterranean-diet-00884> (accessed August 23, 2016).
- [2] Moro E. The Mediterranean Diet from Ancel Keys to the UNESCO Cultural Heritage. A Pattern of Sustainable Development between Myth and Reality. *Procedia - Soc Behav Sci* 2016;223:655-61. doi:10.1016/j.sbspro.2016.05.380.
- [3] Downer MK, Gea A, Stampfer M, Sánchez-Tainta A, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Predictors of short- and long-term adherence with a Mediterranean-type diet intervention: the PREDIMED randomized trial. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016;13:67. doi:10.1186/s12966-016-0394-6.
- [4] Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Bonanni A, Costanzo S, De Lucia F, Pounis G, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: a possible role of high dietary antioxidant content. *BMJ Open* 2013;3:1-11. doi:10.1136/bmjopen-2013-003003.
- [5] A. Trichopoulou, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Annu Rev Nutr* 1997;55:383-9.
- [6] Rebbani K, Tsukiyama-kohara K. HCV-Induced Oxidative Stress : Battlefield-Winning Strategy. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:1-7. doi:10.1155/2016/7425628.
- [7] Neri M, Riezzo I, Pomara C, Schiavone S, Turillazzi E. Oxidative-Nitrosative Stress and Myocardial Dysfunctions in Sepsis: Evidence from the Literature and Postmortem Observations. *Mediators Inflamm* 2016;2016:1-12. doi:10.1155/2016/3423450.
- [8] Salvayre R, Negre-Salvayre A, Camaré C. Oxidative theory of atherosclerosis and antioxidants. *Biochimie* 2015;125:281-96. doi:10.1016/j.biochi.2015.12.014.
- [9] Kurian GA, Rajagopal R, Vedantham S, Rajesh M. The Role of Oxidative Stress in Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury and Remodeling : Revisited. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:1-14. doi:10.1155/2016/1656450.
- [10] Lipina C, Hundal HS. Modulation of cellular redox homeostasis by the endocannabinoid system. *R Society Publ* 2016;6:1-10. doi:10.1098/rsob.150276.
- [11] Albers DS, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and neurodegenerative disease. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:133-54. doi:10.1007/978-3-7091-6781-6_16.
- [12] Pingitore A, Lima GPP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition* 2015;31:916-22. doi:10.1016/j.nut.2015.02.005.
- [13] Rodiño-Janeiro BK, Paradelo-Dobarro B, Castiñeiras-Landeira MI, Raposeiras-Roubín S, González-Juanatey JR, Alvarez E. Current status of NADPH oxidase research in cardiovascular pharmacology. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:401-28. doi:10.2147/VHRM.S33053.
- [14] Ceriello A, Testa R, Genovese S. Clinical implications of oxidative stress and potential role of natural antioxidants in diabetic vascular complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:285-92. doi:10.1016/j.numecd.2016.01.006.
- [15] Ristow M, Schmeisser K. Mitohormesis: Promoting Health and Lifespan by Increased Levels of Reactive Oxygen Species (ROS). *Dose Response* 2014;12:288-341.
- [16] Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative / nitrosative stress : current state. *Nutr J* 2016;15:1-22. doi:10.1186/s12937-016-0186-5.
- [17] Koskenkorva-Franka TS, Weissb G, Koppenolc WH, Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: Insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radic Biol Med* 2013;65:1174-94.

- [18] Chatzianagnostou K, Del Turco S, Pingitore A, Sabatino L, Vassalle C. The Mediterranean Lifestyle as a Non-Pharmacological and Natural Antioxidant for Healthy Aging. *Antioxidants* 2015;4:719-36. doi:10.3390/antiox4040719.
- [19] Perluigi M, Coccia R, Butterfield DA. 4-Hydroxy-2-nonenal, a reactive product of lipid peroxidation, and neurodegenerative diseases: a toxic combination illuminated by redox proteomics studies. *Antioxid Redox Signal* 2012;17:1590-609. doi:10.1089/ars.2011.4406.
- [20] Napoli C, Nigris F de, Palinski W. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. *J Cell Biochem* 2001;82:674-82.
- [21] Caldecott K. Single-strand break repair and genetic disease. *Nat Rev Genet* 2008;9:619-31.
- [22] Dehennaut V, Loison I, Dubuissez M, Nassour J, Abbadie C, Leprince D. DNA double-strand breaks lead to activation of hypermethylated in cancer 1 (hic1) by sumoylation to regulate DNA repair. *J Biol Chem* 2013;288:10254-64. doi:10.1074/jbc.M112.421610.
- [23] Olinski R, Gackowski D, Rozalski R, Foksinski M, Bialkowski K. Oxidative DNA damage in cancer patients: a cause or a consequence of the disease development? *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen* 2003;531:177-90.
- [24] Hayashi G, Cortopassi G. Oxidative stress in inherited mitochondrial diseases. *Free Radic Biol Med* 2015;88:10-7. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.039.
- [25] Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UCS. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci* 2016;148:183-93. doi:10.1016/j.lfs.2016.02.002.
- [26] Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascul Pharmacol* 2015;71:40-56. doi:10.1016/j.vph.2015.03.005.
- [27] World Health Organization. The top 10 causes of death 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html> (accessed September 7, 2016).
- [28] Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Exp Neurobiol* 2015;24:325-40. doi:10.5607/en.2015.24.4.325.
- [29] Yan MH, Wang X, Zhu X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. *Free Radic Biol Med* 2013;10:54-6. doi:10.1038/nmeth.2250.Digestion.
- [30] Fischer R, Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: Role of TNF. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:1-18. doi:10.1155/2015/610813.
- [31] Lourenço de Almeida ZC. Cinética de Agregação da Proteína Transtirretina: Contribuição Para A Compreensão Dos Processos De Formação De Amiloide. 2010.
- [32] Gandhi S, Abramov AY. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:1-11. doi:10.1155/2012/428010.
- [33] Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee H, Zhu X. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Biochim Biophys Acta* 2015;1842:1240-7. doi:10.1016/j.bbadis.2013.10.015.Oxidative.
- [34] Zhao Y, Zhao B. Review Article Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer ' s Disease. *OxidativeMedicine Cell Longev* 2013;2013:1-10.
- [35] Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front Neuroanat* 2015;9:1-9. doi:10.3389/fnana.2015.00091.
- [36] Hauser D, Hastings T. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. *Neurobiol Dis* 2013;51:35-42. doi:10.1016/j.nbd.2012.10.011.Mitochondrial.
- [37] Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Eur Hear Journal, Suppl* 2005;7:10-3. doi:10.1093/eurheartj/sui023.
- [38] Grosso G, Mistretta A, Marventano S, Purrello A, Vitaglione P, Calabrese G, et al. Beneficial effects of the mediterranean diet on metabolic syndrome. *Curr Pharm Des* 2014;20:5039-44. doi:10.2174/1381612819666131206112144.
- [39] Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, A. M-GM, Castañer O, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *Cmaj* 2014;186:E649-57. doi:10.1503/cmaj.140764.
- [40] Uzunlulu M, Telci Caklili O, Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Ann Nutr Metab* 2016;68:173-9. doi:10.1159/000443743.
- [41] Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. *Aging Dis* 2015;6:109-20. doi:10.14336/AD.2014.0305.
- [42] Ilkun O, Boudina S. Cardiac dysfunction and oxidative stress in the metabolic syndrome: an update on antioxidant therapies. *Curr Pharm Des* 2013;19:4806-17. doi:10.2174/1381612811319270003.
- [43] Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative Stress and the Etiology of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Free Radic Biol Med* 2012;51:993-9. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.005.Oxidative.
- [44] Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological

- Conditions. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:1-44. doi:10.1155/2016/1245049.
- [45] Furukawa S, Fujita T, Shumabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Makajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-61. doi:10.1172/JCI200421625.1752.
- [46] Zhang, P-Y, Xu X, Li X. Cardiovascular diseases : oxidative damage and antioxidant protection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:3091-6.
- [47] Park K-H, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci* 2015;30:1213-25. doi:10.3346/jkms.2015.30.9.1213.
- [48] Barhoumi T, Briet M, Kasal DA, Fraulob-Aquino JC, Idris-Khodja N, Laurant P, et al. Erythropoietin-induced hypertension and vascular injury in mice overexpressing human endothelin-1. *J Hypertens* 2014;32:784-94. doi:10.1097/HJH.000000000000101.
- [49] Wiegman CH, Michaeloudes C, Haji G, Narang P, Clarke CJ, Russell KE, et al. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:769-80. doi:10.1016/j.jaci.2015.01.046.
- [50] Holguin F. Oxidative stress in airway diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:S150-7. doi:10.1513/AnnalsATS.201305-116AW.
- [51] Can U, Yerlikaya FH, Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Chin Med Assoc* 2015;78:702-8. doi:10.1016/j.jcma.2015.08.004.
- [52] Sahiner UM, Birben E, Erzurum S, Sackesen C, Kalayci O. BASIC AND CLINICAL TRANSLATIONAL SCIENCE IN ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY Oxidative Stress in Asthma THE LINK BETWEEN INFLAMMATION OF ASTHMA AND OXIDATIVE STRESS. *WAO J* 2011;4. doi:10.1097/WOX.0b013e318232389e.
- [53] Njira L, Lugogo, Bappanad D, Kraft M. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta* 2011;10:54-6. doi:10.1038/nmeth.2250.Digestion.
- [54] Ivanova D, Bakalova R, Lazarova D, Gadjeva V, Zhelev Z. The impact of reactive oxygen species on anticancer therapeutic strategies. *Adv Clin Exp Med* 2013;22:899-908.
- [55] Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015;97:55-74. doi:10.1016/j.ejmech.2015.04.040.
- [56] Jezierska-Drutel A, Rosenzweig S, Neumann C. Role of oxidative stress and the microenvironment in breast cancer development and progression. *Adv Cancer ...* 2013;119:107-25. doi:10.1016/B978-0-12-407190-2.00003-4.Role.
- [57] Geybels MS, Van Den Brandt PA, Van Schooten FJ, Verhage BAJ. Oxidative stress-related genetic variants, pro-and antioxidant intake and status, and advanced prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:178-86. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0968.
- [58] Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, Loridas S. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: Respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:3886-907. doi:10.3390/ijerph10093886.
- [59] Qiu M, Chen L, Tan G, Ke L, Zhang S, Chen H, et al. A reactive oxygen species activation mechanism contributes to JS-K-induced apoptosis in human bladder cancer cells. *Sci Rep* 2015;5:15104. doi:10.1038/srep15104.
- [60] Venza M, Visalli M, Beninati C, De Gaetano GV, Teti D, Venza I. Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Action in Melanoma. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:1-11. doi:10.1155/2015/481782.
- [61] Martinez-Outschoorn UE, Balliet RM, Lin Z, Whitaker-Menezes D, Howell A, Sotgia F, et al. Hereditary ovarian cancer and two-compartment tumor metabolism: Epithelial loss of BRCA1 induces hydrogen peroxide production, driving oxidative stress and NF-kB activation in the tumor stroma. *Cell Cycle* 2012;11:4152-66. doi:10.4161/cc.22226.
- [62] Iwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Endometriosis and Its Malignant Transformation. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:848595. doi:10.1155/2015/848595.
- [63] Abdul-Aziz A, Macewan DJ, Bowles KM, Rushworth SA. Oxidative stress responses and NRF2 in human leukaemia. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:1-7. doi:10.1155/2015/454659.
- [64] Mileo AM, Miccadei S. Polyphenols as Modulator of Oxidative Stress in Cancer Disease: New Therapeutic Strategies. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:1-17. doi:10.1155/2016/6475624.
- [65] Toyokuni S. The origin and future of oxidative stress pathology: From the recognition of carcinogenesis as an iron addiction with ferroptosis-resistance to non-thermal plasma therapy. *Pathol Int* 2016;66:245-59. doi:10.1111/pin.12396.
- [66] Saura-Calixto F, Goñi I. Antioxidant capacity of the Spanish Mediterranean diet. *Food Chem* 2006;94:442-7. doi:10.1016/j.foodchem.2004.11.033.
- [67] Conti V, Izzo V, Corbi G, Russomanno G, Manzo V, De Lise F, et al. Antioxidant Supplementation in the

- Treatment of Aging-Associated Diseases. *Front Pharmacol* 2016;7:24. doi:10.3389/fphar.2016.00024.
- [68] Zamora-Ros R, Serafini M, Estruch R, Lamuela-Raventós RM, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, et al. Mediterranean diet and non enzymatic antioxidant capacity in the PREDIMED study: Evidence for a mechanism of antioxidant tuning. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:1167-74. doi:10.1016/j.numecd.2012.12.008.
- [69] Liu RH. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *Am J Clin Nutr* 2003;78:3-6.
- [70] Martin KR. Polyphenols as dietary supplements: A double-edged sword. *Nutr Diet Suppl* 2009;2:1-12. doi:10.2147/NDS.S6422.
- [71] Zou Z, Xi W, Hu Y, Nie C, Zhou Z. Antioxidant activity of Citrus fruits. *Food Chem* 2016;196:885-96. doi:10.1016/j.foodchem.2015.09.072.
- [72] United States Department of Agriculture. National Nutrient Database for Standard Reference Release 28 n.d. <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/> (accessed September 15, 2016).
- [73] Heleno SA, Martins A, Queiroz MJRP, Ferreira ICFR. Bioactivity of phenolic acids: Metabolites versus parent compounds: A review. *Food Chem* 2015;173:501-13. doi:10.1016/j.foodchem.2014.10.057.
- [74] Giada M de LR. Food Phenolic Compounds: Main Classes, Sources and Their Antioxidant Power, Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants. In: Morales-González JA, editor. *Oxidative Stress Chronic Degener. Dis. - A Role Antioxidants*, 2013, p. 87-112.
- [75] Seneviratne CJ, Koga-ito CY. Potential Use of Phenolic Acids as Anti- Candida Agents: A Review. *Front Microbiol* 2015;6:1-11. doi:10.3389/fmicb.2015.01420.
- [76] Vinayagam R, Jayachandran M, Xu B. Antidiabetic Effects of Simple Phenolic Acids: A Comprehensive Review. *Phyther Res* 2015;30:184-99. doi:10.1002/ptr.5528.
- [77] Skrovankova S, Sumczynski D, Mlcek J, Jurikova T, Sochor J. Bioactive compounds and antioxidant activity in different types of berries. *Int J Mol Sci* 2015;16:24673-706. doi:10.3390/ijms161024673.
- [78] Amoah SKS, Sandjo LP, Kratz JM, Biavatti MW. Rosmarinic Acid - Pharmaceutical and Clinical Aspects. *Planta Med* 2016;82:388-406. doi:http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0035-1568274.
- [79] Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS. Effects of honey and its mechanisms of action on the development and progression of cancer. *Molecules* 2014;19:2497-522. doi:10.3390/molecules19022497.
- [80] Testa R, Bonfigli AR, Genovese S, De Nigris V, Ceriello A. The Possible Role of Flavonoids in the Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients* 2016;8:1-13. doi:10.3390/nu8050310.
- [81] Kozłowska A, Szostak-Wegierek D. Flavonoids- Food sources and health benefits. *Rocz Państwowego Zakładu Hig* 2014;65:79-85.
- [82] Olenikov DN, Kashchenko NI, Chirikova NK. A novel HPLC-Assisted method for investigation of the Fe²⁺-chelating activity of flavonoids and plant extracts. *Molecules* 2014;19:18296-316. doi:10.3390/molecules191118296.
- [83] Joo S, Park H, Park J, Cho J, Kang J. Flavonoids from *Machilus japonica* Stems and Their Inhibitory Effects on LDL Oxidation. *Int J Mol Sci* 2014;15:16418-29. doi:10.3390/ijms150916418.
- [84] Pereira DM, Valentão P, Pereira JA, Andrade PB. Phenolics: From chemistry to biology. *Molecules* 2009;14:2202-11. doi:10.3390/molecules14062202.
- [85] Karamać M. Chelation of Cu(II), Zn(II), and Fe(II) by tannin constituents of selected edible nuts. *Int J Mol Sci* 2009;10:5485-97. doi:10.3390/ijms10125485.
- [86] Hoste H, Torres-Acosta J, Sandoval-Castro C, Mueller-Harvey I, Sotiraki S, Louvandini H, et al. Tannin containing legumes as a model for nutraceuticals against digestive parasites in livestock. *Vet Parasitol* 2015;212:5-17.
- [87] Chung K, Wong TY, Wei C, Huang Y, Lin Y, Chung T, et al. Critical Reviews in Food Science and Nutrition Tannins and Human Health: A Review Tannins and Human Health: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1998;38:37-41. doi:10.1080/10408699891274273.
- [88] Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2004;24:2783-840.
- [89] Reinisalo M, Kårlund A, Koskela A, Kaarniranta K, Karjalainen RO. Polyphenol Stilbenes: Molecular Mechanisms of Defence against Oxidative Stress and Aging-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:340520. doi:10.1155/2015/340520.
- [90] Di Renzo L, Marsella LT, Carraro A, Valente R, Gualtieri P, Gratteri S, et al. Changes in LDL Oxidative Status and Inflammatory Gene Expression after Red Wine Intake in Healthy People: A Randomized Trial. *Mediators Inflamm* 2015;2015:317348. doi:10.1155/2015/317348.
- [91] Bastianetto S, Ménard C, Quirion R. Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* 2015;1852:1195-201. doi:10.1016/j.bbadis.2014.09.011.
- [92] Pazzini CEF, Colpo AC, Poetini MR, Pires CF, de Camargo VB, Mendez ASL, et al. Effects of Red Wine Tannin on Oxidative Stress Induced by Glucose and Fructose in Erythrocytes *in Vitro*. *Int J Med Sci* 2015;12:478-86.

doi:10.7150/ijms.10529.

- [93] Kuršvietiene L, Stanevičiene I, Mongirdiene A, Bernatoniene J. Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. *Medicina (B Aires)* 2015;2:3-10. doi:10.1016/j.medici.2016.03.003.
- [94] Basheer L, Schultz K, Kerem Z, Sch K, Kerem Z. Inhibition of cytochrome P450 3A by acetoxyated analogues of resveratrol in in vitro and in silico models. *Sci Rep* 2016;6:1-13. doi:10.1038/srep31557.
- [95] Fiedor J, Burda K. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients* 2014;6:466-88. doi:10.3390/nu6020466.
- [96] Kujawska M, Ewertowska M, Adamska T, Sadowski C, Ignatowicz E, Jodynis-Liebert J. Antioxidant effect of lycopene-enriched tomato paste on N-nitrosodiethylamine-induced oxidative stress in rats. *J Physiol Biochem* 2014;70:981-90. doi:10.1007/s13105-014-0367-7.
- [97] Edwards AJ, Vinyard BT, Wiley ER, Brown ED, Collins JK, Perkins-veazie P, et al. Human Nutrition and Metabolism of Lycopene and B-Carotene in Humans. *J Nutr* 2003;133:1043-50.
- [98] Perry A, Rasmussen H, Johnson EJ. Xanthophyll (lutein, zeaxanthin) content in fruits, vegetables and corn and egg products. *J Food Compos Anal* 2009;22:9-15. doi:10.1016/j.jfca.2008.07.006.
- [99] Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J-H, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr* 2003;22:18-35. doi:10.1080/07315724.2003.10719272.
- [100] Dai P, Harada Y, Takamatsu T. Highly efficient direct conversion of human fibroblasts to neuronal cells by chemical compounds. *J Clin Biochem Nutr* 2015;56:166-70. doi:10.3164/jcbn.15.
- [101] Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med* 2014;72:76-90. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035.
- [102] Mathur P, Ding Z, Saldeen T, Mehta JL. Tocopherols in the prevention and treatment of atherosclerosis and related cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 2015;38:570-6. doi:10.1002/clc.22422.
- [103] Garcia-Parrilla MC, Cantos E, Troncoso AM. Analysis of melatonin in foods. *J Food Compos Anal* 2009;22:177-83. doi:10.1016/j.jfca.2008.09.009.
- [104] Nawaz MA, Huang Y, Bie Z, Ahmed W, Reiter RJ, Niu M, et al. Melatonin: Current Status and Future Perspectives in Plant Science. *Front Plant Sci* 2015;6:1-13. doi:10.3389/fpls.2015.01230.
- [105] Iriti M, Varoni EM, Vitalini S. Melatonin in traditional Mediterranean diets. *J Pineal Res* 2010;49:101-5. doi:10.1111/j.1600-079X.2010.00777.x.
- [106] Duarte AP, Luis Â, Domingues FC. Pomegranate (*Punica granatum*): A Natural Approach to Combat Oxidative Stress-Related Diseases. In: Silva LR da, Silva B, editors. *Nat. Bioact. Compd. from Fruits Veg. as Heal. Promot.*, vol. 1, Covilhã: Bentham Science Publishers Ltd.; 2016, p. 143-79.
- [107] Caruana M, Cauchi R, Vassallo N. Putative Role of Red Wine Polyphenols against Brain Pathology in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Front Nutr* 2016;3:31. doi:10.3389/fnut.2016.00031.
- [108] Cicerale S, Lucas LJ, Keast RSJ. Antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory phenolic activities in extra virgin olive oil. *Curr Opin Biotechnol* 2012;23:129-35. doi:10.1016/j.copbio.2011.09.006.
- [109] Bohn T. Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. *Nutr Rev* 2014;72:429-52. doi:10.1111/nure.12114.
- [110] Torre R De. Review Bioavailability of olive oil phenolic compounds in humans. *Ann Ist Super Sanita* 2008;16:245-7. doi:10.1007/s10787-008-8029-4.
- [111] Chen Z, Zheng S, Li L, Jiang H. Metabolism of flavonoids in human: a comprehensive review. *Curr Drug Metab* 2014;15:48-61.
- [112] Rzepecka-Stojko A, Stojko J, Kurek-Górecka A, Górecki M, Kabata-Dzik A, Kubina R, et al. Polyphenols from Bee Pollen: Structure, absorption, metabolism and biological activity. *Molecules* 2015;20:21732-49. doi:10.3390/molecules201219800.
- [113] Huynh NT, Van Camp J, Smaghe G, Raes K. Improved release and metabolism of flavonoids by steered fermentation processes: a review. *Int J Mol Sci* 2014;15:19369-88. doi:10.3390/ijms151119369.
- [114] WHO. Healthy diet n.d. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs394/en/> (accessed August 23, 2016).
- [115] Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011;14:2274-84. doi:10.1017/S1368980011002515.
- [116] Piscopo S. The Mediterranean diet as a nutrition education, health promotion and disease prevention tool. *Public Health Nutr* 2009;12:1648-55. doi:10.1017/S1368980009990504.
- [117] Dernini S, Berry E. Mediterranean Diet: From a Healthy Diet to a Sustainable Dietary Pattern. *Front Nutr* 2015;2:15. doi:10.3389/fnut.2015.00015.
- [118] Queiroz J. Dieta Mediterrânica : um modelo cultural. *Fatores de Risco* 2014;31:8-18.
- [119] Dernini S, Berry EM. Historical and behavioral perspectives of the Mediterranean diet. In: Romagnolo FD,

- Selmin IO, editors. *Mediterr. Diet Heal. Dis.*, Cham: London: SpringerPress; 2015, p. 29-41. doi:10.1007/978-3-319-27969-5_3.
- [120] Renna M, Rinaldi VA, Gonnella M. The Mediterranean Diet between traditional foods and human health: The culinary example of Puglia (Southern Italy). *Int J Gastron Food Sci* 2015;2:63-71. doi:10.1016/j.ijgfs.2014.12.001.
- [121] Durão C, Oliveira J, Almeida M de. Portugal e o padrão alimentar mediterrânico. *Aliment Humana* 2008;14 n°3:115-28.
- [122] Pessoa FS. *Identidade Mediterrânica de Portugal e do Algarve*. Faro: Universidade do Algarve; 2014.
- [123] Lairon D. Intervention studies on Mediterranean diet and cardiovascular risk. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1209-14.
- [124] Kromhout D, Menotti A BH (Eds). *The Seven Countries Study: A scientific adventure in cardiovascular disease epidemiology*. 1994.
- [125] Bonaccio M, Donati M, Iacoviello L, de Gaetano G. Socioeconomic Determinants of the Adherence to the Mediterranean Diet at a Time of Economic Crisis: The Experience of the MOLI-SANI Study1. *Agric Agric Sci Procedia* 2016;8:741-7. doi:10.1016/j.aaspro.2016.02.059.
- [126] Keys A, Menotti A, Karvonen M, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903-15.
- [127] Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1344. doi:10.1136/bmj.a1344.
- [128] Ravera A, Carubelli V, Sciatti E, Bonadei I, Gorga E, Cani D, et al. Nutrition and Cardiovascular Disease: Finding the Perfect Recipe for Cardiovascular Health. *Nutrients* 2016;8:363. doi:10.3390/nu8060363.
- [129] Fitó M, Konstantinidou V. Nutritional genomics and the mediterranean Diet's effects on human cardiovascular health. *Nutrients* 2016;8:1-12. doi:10.3390/nu8040218.
- [130] Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr* 2014;5:330S - 6S. doi:10.3945/an.113.005389.
- [131] Willett W, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1402S - 1406S.
- [132] Vitiello V, Germani A, Capuzzo Dolcetta E, Donini LM, Del Balzo V. The New Modern Mediterranean Diet Italian Pyramid. *Ann Di Ig Med Prev E Di Comunità* 2016;28:179-86. doi:10.7416/ai.2016.2096.
- [133] Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006;64:S27-47. doi:10.1301/nr.2006.feb.S27.
- [134] Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, et al. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr* 2006;9:132-46. doi:10.1079/PHN2005936.
- [135] Khoo HE, Prasad KN, Kong KW, Jiang Y, Ismail A. Carotenoids and their isomers: Color pigments in fruits and vegetables. *Molecules* 2011;16:1710-38. doi:10.3390/molecules16021710.
- [136] Pinho I, Rodrigues S, Franchini B, Graça P. *Padrão Alimentar Mediterrânico - Promotor de Saúde*. 2016.
- [137] Valls RM, Farràs M, Suárez M, Fernández-Castillejo S, Fitó M, Konstantinidou V, et al. Effects of functional olive oil enriched with its own phenolic compounds on endothelial function in hypertensive patients. A randomised controlled trial. *Food Chem* 2015;167:30-5. doi:10.1016/j.foodchem.2014.06.107.
- [138] Nakbi A, Issaoui M, Dabbou S, Koubaa N, Echbili A, Hammami M, et al. Evaluation of antioxidant activities of phenolic compounds from two extra virgin olive oils. *J Food Compos Anal* 2010;23:711-5. doi:10.1016/j.jfca.2010.05.003.
- [139] Covas MI. Olive oil and the cardiovascular system. *Pharmacol Res* 2007;55:175-86. doi:10.1016/j.phrs.2007.01.010.
- [140] Huang CL, Sumpio BE. Olive Oil, the Mediterranean Diet, and Cardiovascular Health. *J Am Coll Surg* 2008;207:407-16. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.02.018.
- [141] Franco MN, Galeano-Díaz T, López O, Fernández-Bolaños JG, Sánchez J, De Miguel C, et al. Phenolic compounds and antioxidant capacity of virgin olive oil. *Food Chem* 2014;163:289-98. doi:10.1016/j.foodchem.2014.04.091.
- [142] Santos CSP, Cruz R, Cunha SC, Casal S. Effect of cooking on olive oil quality attributes. *Food Res Int* 2013;54:2016-24. doi:10.1016/j.foodres.2013.04.014.
- [143] Kocyigit A, Koylu AA, Keles H. Effects of pistachio nuts consumption on plasma lipid profile and oxidative status in healthy volunteers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:202-9. doi:10.1016/j.numecd.2005.08.004.
- [144] Casas-Agustench P, López-Uriarte P, Ros E, Bulló M, Salas-Salvadó J. Nuts, hypertension and endothelial function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:521-33. doi:10.1016/j.numecd.2011.01.009.
- [145] Alexiadou K, Katsilambros N. Nuts: Anti-atherogenic food? *Eur J Intern Med* 2011;22:141-6.

- doi:10.1016/j.ejim.2010.11.008.
- [146] Kamiloglu S, Pasli AA, Ozcelik B, Capanoglu E. Evaluating the invitro bioaccessibility of phenolics and antioxidant activity during consumption of dried fruits with nuts. *LWT - Food Sci Technol* 2014;56:284-9. doi:10.1016/j.lwt.2013.11.040.
- [147] Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med* 2014;12:112. doi:10.1186/1741-7015-12-112.
- [148] Kastorini CM, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Georgousopoulou E, Pitaraki E, Puddu PE, et al. Metabolic syndrome, adherence to the Mediterranean diet and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *Atherosclerosis* 2016;246:87-93. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.025.
- [149] Di Carlo A, Baldereschi M, Inzitari D. Eating the Mediterranean Style: A Tasty Way for Stroke Prevention. *Agric Agric Sci Procedia* 2016;8:762-8. doi:10.1016/j.aaspro.2016.02.063.
- [150] de Lorgeril M, Salen P. Mediterranean diet in secondary prevention of CHD. *Public Health Nutr* 2011;14:2333-7. doi:10.1017/S136898001100259X.
- [151] Georgoulis M, Kontogianni MD, Yiannakouris N. Mediterranean diet and diabetes: Prevention and treatment. *Nutrients* 2014;6:1406-23. doi:10.3390/nu6041406.
- [152] Potentas E, Witkowska AM, Zujko ME. Mediterranean diet for breast cancer prevention and treatment in postmenopausal women. *Przegląd menopauzalny/Menopause Rev* 2015;14:247-53. doi:10.5114/pm.2015.56381.
- [153] Escrich E, Moral R, Solanas M. Olive oil, an essential component of the Mediterranean diet, and breast cancer. *Public Health Nutr* 2011;14:2323-32. doi:10.1017/S1368980011002588.
- [154] Huhn S, Masouleh SK, Villringer A, Witte AV. Components of a Mediterranean diet and their impact on cognitive functions in aging. *Front Aging Neurosci* 2015;7:1-10. doi:10.3389/fnagi.2015.00132.
- [155] Samieri Cécilia, Grodstein Francine, Rosner Bernard, Kang Jae, Cook Nancy, Manson JoAnn, Buring Julie, Willett Walter OO. Mediterranean diet and cognitive function in older age: results from the Women's Health Study. *Epidemiology* 2014;24:490-9. doi:10.1097/EDE.0b013e318294a065.Mediterranean.
- [156] Samieri C, Okereke OI, E Devore E, Grodstein F. Long-term adherence to the Mediterranean diet is associated with overall cognitive status, but not cognitive decline, in women. *J Nutr* 2013;143:493-9. doi:10.3945/jn.112.169896.
- [157] Perona JS, Cañizares J, Montero E, Sánchez-Domínguez JM, Catalá A, Ruiz-Gutiérrez V. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin Nutr* 2004;23:1113-21. doi:10.1016/j.clnu.2004.02.004.
- [158] Solá R, Fitó M, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, de La Torre R, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on apolipoproteins B, A-I, and their ratio: A randomized, controlled trial. *Atherosclerosis* 2011;218:174-80. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.026.
- [159] Ramon Estruch, M.D., Ph.D., Emilio Ros, M.D., Ph.D.Jordi Salas-Salvado, M.D. PD, Maria-Isabel Covas, D.Pharm., Ph.D., Dolores Corella, D.Pharm., Ph.D., Fernando Ards, M.D., Ph.D., Enrique Gomez-Gracia, M.D., Ph.D., Valentina Ruiz-Gutierrez, Ph.D., Miquel Fiol, M.D. PD, José Lapetra, M.D., Ph.D., Rosa Maria Lamuela-Raventos, D.Pharm., Ph.D., Lluís Serra-Majem, M.D., Ph.D., Xavier Pinto, M.D., Ph.D., Josep Basora, M.D., Ph.D., Miguel Angel Munoz, M.D., Ph.D., José V. Sorli, M.D. PD, José Alfredo Martinez, D.Pharm, M.D., Ph.D., and Miguel Angel Martinez-Gonzalez, M.D. PD. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279. doi:10.1056/NEJMoa1200303.
- [160] Oliveras-López M-J, Muros Molina JJ, Villalón Mir M, Fontao Rey E, Martín F, López-García de la Serrana H. Extra virgin olive oil (EVOO) consumption and antioxidant status in healthy institutionalized elderly humans. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;57:234-42. doi:10.1016/j.archger.2013.04.002.
- [161] Di Renzo L, Carraro A, Valente R, Iacopino L, Colica C, De Lorenzo A. Intake of red wine in different meals modulates oxidized LDL level, oxidative and inflammatory gene expression in healthy people: A randomized crossover trial. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014. doi:10.1155/2014/681318.
- [162] Vázquez C, Botella-Carretero JI, Corella D, Fiol M, Lage M, Lurbe E, et al. White fish reduces cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome: The WISH-CARE study, a multicenter randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:328-35.
- [163] Babio N, Becerra-Tomás N, Martínez-González MÁ, Corella D, Estruch R, Ros E, et al. Consumption of Yogurt, Low-Fat Milk, and Other Low-Fat Dairy Products Is Associated with Lower Risk of Metabolic Syndrome Incidence in an Elderly Mediterranean Population. *J Nutr* 2015;145:2308-16. doi:10.3945/jn.115.214593.
- [164] Berryman CE, West SG, Fleming JA, Bordi PL, Kris-Etherton PM. Effects of daily almond consumption on cardiometabolic risk and abdominal adiposity in healthy adults with elevated LDL-cholesterol: a randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e000993. doi:10.1161/JAHA.114.000993.
- [165] Berryman CE, Grieger JA, West SG, Chen C-YO, Blumberg JB, Rothblat GH, et al. Acute consumption of walnuts and walnut components differentially affect postprandial lipemia, endothelial function, oxidative stress, and cholesterol efflux in humans with mild hypercholesterolemia. *J Nutr* 2013;143:788-94. doi:10.3945/jn.112.170993.

- [166] Katz DL, Davidhi A, Ma Y, Kavak Y, Bifulco L NV. Effects of Walnuts on Endothelial Function in Overweight Adults with Visceral Obesity: A Randomized, Controlled, Crossover Trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 2012;2012:415-23.
- [167] Comissão das Comunidades Europeias. Livro Branco - Uma estratégia para a Europa em matéria de problemas de saúde ligados à nutrição, ao excesso de peso e à obesidade. COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS; 2007.
- [168] Bonaccio M, Bes-Rastrollo M, de Gaetano G, Iacoviello L. Challenges to the Mediterranean diet at a time of economic crisis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;16:1-7. doi:10.1016/j.numecd.2016.07.005.
- [169] Benedetti I, Biggeri L, Laureti T, Secondi L. Exploring the italians' food habits and tendency towards a sustainable diet: The Mediterranean eating pattern. *Agric Agric Sci Procedia* 2016;8:433-40. doi:10.1016/j.aaspro.2016.02.040.
- [170] Medina FX. Food consumption and civil society: Mediterranean diet as a sustainable resource for the Mediterranean area. *Public Health Nutr* 2011;14:2346-9. doi:10.1017/S1368980011002618.
- [171] Graça P, Mateus MP, Lima RM. O Conceito de Dieta Mediterrânica e a Promoção da Alimentação Saudável nas Escolas Portuguesas. *Rev Nutricias* 2013;19:4-7.
- [172] Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health : an updated systematic review and meta-analysis 1 , 2. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-96. doi:10.3945/ajcn.2010.29673.INTRODUCTION.
- [173] López-Guarnido O, Álvarez-Cubero1 MJ, Saiz M, Lozano D, Rodrigo L, Pascual M, et al. Adherencia a la dieta mediterránea y cáncer de prostata. *Nutr Hosp* 2015;31:1012-9. doi:10.3305/nh.2015.31.3.8286.
- [174] D'Alessandro A, Pergola G De. Mediterranean diet and cardiovascular disease: A critical evaluation of a priori dietary indexes. *Nutrients* 2015;7:7863-88. doi:10.3390/nu7095367.
- [175] Rodrigues SSP, Caraher M, Trichopoulou a, de Almeida MD V. Portuguese households' diet quality (adherence to Mediterranean food pattern and compliance with WHO population dietary goals): trends, regional disparities and socioeconomic determinants. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:1263-72. doi:10.1038/sj.ejcn.1602852.

Anexos

Anexo 1. Ricetta Rossa

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE
REGIONE TOSCANA

MNDMRC66D25D612X
MNDMRC66D25D612X
MNDMRC66D25D612X

R D G 0 2 0 F I 2 0 1

Benefix 3000
(6 confezioni)

EMOFILIA B

6#7 180716

SODIUM TIE EMORRAGICHE
SERVIZIO REGIONALE
PER LE EMORRAGIE CONGENITE
Direttore Prof.
GIANCARLO CASTAMAN
CC 21771134

A.O.U. Careggi - Firenze
Dot. LINUCCIA
P. Rossi

CONFEZIONE BENEFIX 3000 LI
A03053061/E OSPEDALIERA AMBULATORIALE
PILZER LIMITED

CONFEZIONE BENEFIX 3000 LI
A03053061/E OSPEDALIERA AMBULATORIALE
PILZER LIMITED

CONFEZIONE BENEFIX 3000 LI
A03053061/E OSPEDALIERA AMBULATORIALE
PILZER LIMITED

CONFEZIONE BENEFIX 3000 LI
A03053061/E OSPEDALIERA AMBULATORIALE
PILZER LIMITED

CONFEZIONE BENEFIX 3000 LI
A03053061/E OSPEDALIERA AMBULATORIALE
PILZER LIMITED

Anexo 2. Modelo 504

AZ. OSP. UNIV. CAREGGI - FI
FARMACIA 1

RICETTA PER FARMACI SOTTOPOSTI A PARTICOLARI
CONTROLLI D'USO E PRELEVAMENTI URGENTI

Mod. 504

REPARTO RICHIEDENTE (timbro e codice)
Azienda Ospedaliera Universitaria CAREGGI
22741159 AMBULATORIO TERAPIUTICO
SOD MEDICINA INTERNA INTERDISCIPLINARE

Data 14/7/16

RICETTA N° 823285

CODICE PRODOTTO	DESCRIZIONE PRODOTTO	Unità Misura	QUANTITÀ		NOTE
			RICHIESTA	CONSEGATA	
	Belimumab 500mg terapia del 25/7				
N. B. Valida per un solo farmaco.					

MOTIVAZIONE

PAZIENTE _____

DIAGNOSI S. di Sjogren

POSOLOGIA 500mg

IL MEDICO RICHIEDENTE (timbro e codice)
Prof. DOMENICO PINCO
Matr. 995043

IL FARMACISTA
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi
SOD FARMACIA
DIRETTORE
Dr. ROBERTO BANFI

IL RICEVENTE

