

**Desenvolvimento de um método por
cromatografia líquida acoplada a um detetor
de *diode array* para a identificação de
compostos fenólicos em mirtilos
Experiência profissionalizante na vertente de
Farmácia Comunitária e Investigação**

Rita Isabel Jorge Baptista

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

Orientadora: Professora Doutora María Eugenia Gallardo Alba
Orientadora: Professora Doutora Ofélia Maria Serralha dos Anjos

julho de 2021

Dedicatória

À minha avó São.

À minha mãe.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer às minhas orientadoras, Professora Doutora María Eugenia Gallardo Alba e Professora Doutora Ofélia Maria Serralha dos Anjos, sem as quais este trabalho não seria possível, pela excelente orientação que me prestaram, pelo profissionalismo de excelência e elevado rigor científico, por toda a disponibilidade que sempre demonstraram, pela dedicação que ofereceram a este trabalho e por toda a confiança que depositaram em mim. O meu mais sincero obrigada.

A toda a equipa técnica da Farmácia Reis, em especial ao meu orientador de estágio, o Dr. Luís Dias, por me terem recebido tão bem e por todos os ensinamentos que me transmitiram ao longo do meu estágio. Fizeram-me crescer a nível pessoal e profissional, e são um exemplo que espero seguir no meu percurso enquanto farmacêutica.

Às amigas que travei ao longo destes anos e que se tornaram a minha família da Covilhã, em especial às minhas Relíquias – Adriana Machado, Ana Teresa Ramos, Catarina Roque, Daniela Alves, Diana Carrulo, Filipa Costa, Inês Pires e Margarida Fernandes -, e às minhas amigas do 4º ano – Jéssica Pinto, Margarida Martins, Mariana Casegas e Rute Soeiro. Um obrigada, do fundo do coração, por todo o companheirismo, amizade, por todas as sessões de estudo, pelos jantares, pelas risadas, pelos choros, por tudo. Sem vocês nada teria sido o mesmo, e levo-vos comigo para a vida.

À minha amiga e madrinha de praxe, Bárbara Ferreira, por ter estado lá desde o início ao fim, por todo o carinho, preocupação e, acima de tudo, amizade. Vais ter sempre um lugar muito especial no meu coração.

Aos meus afilhados, por terem confiado em mim e por toda a amizade ao longo destes anos. Podem sempre contar comigo para o que precisarem.

À minha irmã, um dos meus maiores apoios, por toda a força, motivação e coragem que me deu ao longo destes anos. Este percurso teria sido muito mais complicado se não te tivesse ao meu lado.

À minha mãe, o meu pilar, por todo o amor e carinho, por todas as palavras sábias, por toda a força e apoio ao longo deste percurso, por toda a confiança que deposita em mim, por acreditar mais em mim que eu mesma. Um obrigada nunca será suficiente para agradecer por tudo.

Resumo

A presente dissertação insere-se na unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, e encontra-se dividida em dois capítulos.

O primeiro capítulo refere-se à vertente de investigação e descreve o desenvolvimento de um método para a análise de compostos fenólicos presentes em mirtilos, utilizando a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detetor de *diode array* (HPLC-DAD). Este trabalho foi desenvolvido devido à cooperação do Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS) da Universidade da Beira Interior e a Escola Superior Agrária do Instituto Politécnico de Castelo Branco.

Foram estudadas diferentes condições cromatográficas de forma a ter um método seletivo para os compostos em estudo: ácidos caféico, clorogénico, elágico, ferrúlico, gálico, p-cumárico, siríngico e vanílico, canferol, cianidina, epicatequina, laricitrina, malvidina, peonidina, quercetina, resveratrol, rutina, e siringetina. O método otimizado foi aplicado a amostras reais de forma a avaliar a aplicabilidade do método.

O segundo capítulo diz respeito ao estágio em Farmácia Comunitária, que teve lugar na Farmácia Reis, em Castelo Branco, no período compreendido entre 1 de fevereiro e 11 de junho de 2021. Este capítulo descreve não só as funções e responsabilidades de um farmacêutico comunitário e o seu enquadramento legal, mas também a minha experiência enquanto estagiária e os conhecimentos adquiridos ao longo de cerca de quatro meses e meio.

Palavras Chave

Mirtilos;compostos fenólicos;HPLC-DAD;farmácia comunitária

Abstract

The present dissertation is part of the curricular unit “Internship” of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences, and is divided into two chapters.

The first chapter refers to the Investigation experience, and describes the development of a qualitative method for the analysis of phenolic compounds in blueberries, using high performance liquid chromatography coupled to a diode array detector (HPLC-DAD). This work was developed within the cooperation between the Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS) of the Universidade da Beira Interior and the Escola Superior Agrária of the Instituto Politécnico de Castelo Branco.

Different chromatographic conditions were studied in order to develop a selective method for the compounds under study: caffeic, chlorogenic, ellagic, ferrulic, gallic, p-coumaric, syringic and vanillic acids, kaempferol, cyanidin, epicatechin, laricitrin, malvidin, peonidin, quercetin, resveratrol, rutin and syringetin. The optimized method was applied to real samples in order to assess its applicability.

The second chapter concerns the internship in community pharmacy which took place at Farmácia Reis, in Castelo Branco, between February 1st and June 11th, 2021. This chapter describes not only the roles and responsibilities of a community pharmacist and his legal framework, but also my experience as an intern and the knowledge acquired over about four and a half months.

Keywords

Blueberries;phenolic compounds;HPLC-DAD;community pharmacy

Índice

Capítulo I – Desenvolvimento de um método analítico para a identificação de compostos fenólicos em mirtilos	1
1. Introdução.....	1
1.1. Mirtilos e variedades.....	1
1.2. Composição Nutricional do Mirtilo.....	5
1.3. Compostos fenólicos presentes nos mirtilos e as suas propriedades benéficas para a saúde	6
1.4. Procedimentos analíticos para a determinação de compostos fenólicos em mirtilos	7
1.4.1. Extração	7
1.4.2. Análise de compostos fenólicos	8
2. Objetivos.....	13
3. Parte Experimental.....	13
3.1. Materiais e Métodos	13
3.1.1. Material e Instrumentação.....	13
3.1.2 Sistema cromatográfico e de deteção	13
3.1.3. Padrões Analíticos e Reagentes	13
3.1.4. Preparação de soluções.....	14
3.1.4.1. Soluções padrão.....	14
3.1.4.2. Outras soluções	14
3.1.5. Amostra.....	14
3.1.6. Condições Cromatográficas	14
4. Resultados e Discussão.....	16
4.1. Otimização das condições cromatográficas	16
4.2. Aplicação do Método a Amostras Reais.....	22
5. Considerações Finais	25
6. Referências Bibliográficas	26
Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária	31
1. Introdução.....	31
2. Caracterização e organização geral da Farmácia Reis	31
2.1. Contextualização, localização e horário de funcionamento	31
2.2. Espaço físico da farmácia.....	32
2.2.1. Espaço físico exterior.....	32
2.2.2. Espaço físico interior.....	32
2.2.2.1. Sala de atendimento ao público.....	33
2.2.2.2. Gabinete de atendimento personalizado.....	34
2.2.2.3. Área de armazenamento.....	34

2.2.2.4. Área de receção de encomendas.....	35
2.2.2.5. Laboratório.....	35
2.2.2.6. Instalações Sanitárias.....	35
2.3. Recursos humanos.....	35
2.4. Recursos Informáticos.....	36
2.5. Informação e Documentação Científica.....	37
3. Medicamentos e outros produtos de saúde.....	37
4. Aprovisionamento e Armazenamento.....	38
4.1. Seleção de fornecedores e aquisição e requisição de encomendas.....	38
4.2. Receção de encomendas.....	39
4.3. Marcação de Preços e Etiquetagem.....	41
4.4. Armazenamento.....	41
4.5. Controlo de stocks e prazos de validade.....	42
4.6. Devoluções e Reclamações.....	43
5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento.....	43
6. Dispensa de Medicamentos.....	44
6.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM).....	44
6.1.1. Prescrição Manual.....	46
6.1.2. Prescrição Eletrónica Não Materializada ou Receita Sem Papel.....	46
6.1.3. Prescrição Eletrónica Materializada.....	47
6.1.4. Planos de Participação.....	48
6.2. Dispensa de Medicamentos Genéricos.....	49
6.3. Dispensa de Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes.....	49
6.4. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).....	50
7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	51
7.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene.....	51
7.2. Produtos dietéticos para alimentação especial.....	51
7.3. Produtos dietéticos infantis.....	52
7.4. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais (Nutracêuticos).....	52
7.5. Medicamentos e produtos de uso veterinário.....	53
7.6. Produtos de Puericultura.....	53
7.7. Dispositivos Médicos.....	53
8. Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia.....	54
8.1. Medição do Peso, Altura e IMC.....	55
8.2. Medição da Pressão Arterial.....	55
8.3. Medição da Glicémia Capilar, do Colesterol Total e dos Triglicéridos.....	56
9. Dispensa de Medicamentos Hospitalares.....	57
10. Preparação de Medicamentos.....	57

10.1. Preparações Extemporâneas	57
11. VALORMED	58
12. Farmacovigilância	59
13. Contabilidade e Gestão	59
13.1. Processamento de receituário e faturação a entidades participantes.....	59
14. Ações de formação desenvolvidas na Farmácia Reis	60
15. Conclusão	61
16. Referências Bibliográficas.....	62
Anexos	65
Anexo I – Letreiro “FARMÁCIA REIS” e montra exterior da farmácia.....	65
Anexo II. Cruz verde presente à entrada da Farmácia Reis	65
Anexo III – Identificação de produtos com validade reduzida com etiquetas coloridas....	66
Anexo IV - Exemplo de uma receita médica manual	67
Anexo V – Exemplo de uma receita médica não materializada (Guia de Tratamento).....	68
Anexo VI – Exemplo de uma receita médica materializada.....	69

Lista de Figuras

Figura I. Aspeto geral de mirtilos na planta (9)	3
Figura II. Planta de mirtilo, <i>Vaccinium myrtillus</i> (9)	3
Figura III. Cor azul e cicatriz dos frutos (8).	4
Figura IV. Plantações de mirtilos da empresa Beiraberry, na Cova da Beira, Portugal (15). 5	
Figura V. Cromatograma dos analitos em estudo à concentração de 50 µg/mL.	16
Figura VI. Cromatograma que relativo à laricitrina à concentração de 100 µg/mL utilizando as condições cromatográficas descritas no Método 1.	17
Figura VII. Cromatograma que relativo à quercetina à concentração de 100 µg/mL utilizando as condições cromatográficas descritas no Método 1.	18
Figura VIII. Cromatograma que relativo à peonidina e malvidina à concentração de 100 µg/mL utilizando as condições cromatográficas descritas no Método 1.	18
Figura IX. Cromatograma que relativo à peonidina e malvidina à concentração de 100 µg/mL utilizando as condições cromatográficas descritas no Método 2.	19
Figura X. Cromatograma que relativo à peonidina e malvidina à concentração de 100 µg/mL utilizando as condições cromatográficas descritas no Método 5.	20
Figura XI. Cromatograma que relativo à quercetina e laricitrina à concentração de 100 µg/mL utilizando as condições cromatográficas descritas no Método 5.	21
Figura XII. Cromatograma relativo ao ácido clorogénico à concentração de 100 µg/mL com as condições apresentadas no Método 5.	21
Figura XIII. Cromatograma relativo ao resveratrol à concentração de 100 µg/mL com as condições apresentadas no Método 5.	21
Figura XIV. Cromatograma da peonidina e malvidina presentes no extrato bruto de 10 g.	23
Figura XV. Cromatograma da peonidina e malvidina presentes no extrato bruto de 50 g. 24	
Figura XVI. Cromatograma referente ao analito ácido gálico presente no extrato metanólico.	24
Figura XVII. Cromatograma dos ácidos clorogénico e cafeíco presentes no extrato aquoso.	25

Lista de Tabelas

Tabela I. Alguns dos flavonóides presentes nos mirtilos e a respetiva quantidade, por 100g de fruto (adaptado USDA, 2011) (27)	7
Tabela II. Condições cromatográficas descritas na literatura para a determinação de compostos fenólicos presentes em mirtilos.....	9
Tabela III. Limites descritos na literatura sobre compostos fenólicos em mirtilos.....	12
Tabela IV. Gradiente de eluição das condições cromatográficas otimizadas.....	15
Tabela V. Tempos de retenção, em minutos, e comprimento de onda máximo, em nm, dos analitos em estudo, utilizando as condições cromatográficas do Método 5.	15
Tabela VI. Gradiente de eluição com as condições cromatográficas iniciais (Método 1). ...	16
Tabela VII. Tempos de retenção, em minutos, e comprimento de onda máximo, em nm, dos analitos em estudo, utilizando as condições cromatográficas do Método 1.....	17
Tabela VIII. Gradiente de eluição com as condições cromatográficas do Método 4.	20
Tabela IX. Quadro resumo dos analitos identificados através do método analítico em estudo.	22
Tabela X. Classificação da pressão arterial em adultos, de acordo com os valores da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD) (25).	55
Tabela XI. Valores de referência e sugestivos de DM (Diabetes Mellitus) de glicémia capilar (mg/dl) (26).....	56
Tabela XII. Valores de referência de colesterol total e triglicéridos (mg/dl) (27).	57

Lista de Acrónimos

ACN	Acetonitrilo
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CNP	Código Nacional do Produto
CNPEM	Código Nacional de Prescrição Eletrônica de Medicamentos
DAD	Detetor de <i>diode array</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DETC	Dietilditiocarbamato
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
ESI-MS	Espetrómetro de Massa com Ionização por <i>Eletrospray</i>
ERO	Espécies Reativas de Oxigénio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HPLC-DAD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a um Detetor de <i>Diode Array</i>
HPLC-DAD-ESI-MS	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a um Detetor de <i>Diode Array</i> e a um Espetrómetro de Massa com Ionização por <i>Eletrospray</i>
HPLC-DAD-MS	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a um Detetor de <i>Diode Array</i> e a um Espetrómetro de Massa
HPLC-FLD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a um Detetor de Fluorescência
HTA	Hipertensão Arterial
IMC	Índice de Massa Corporal
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LC-IT-TOF-MS	Cromatografia Líquida acoplada à Espetrometria de Massa de Tempo de Voo em Modo <i>Ion Trap</i>
LC-MS/MS	Cromatografia Líquida acoplada à Espetrometria de Massa <i>Tandem</i>
LOD	Limite de Detecção

LOQ	Limite de Quantificação
MeOH	Metanol
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NHB	<i>Northern Highbush Blueberry</i>
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PT	Prontuário Terapêutico
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RT-HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência de Fase Reversa
SAMS	Serviço de Assistência do Sindicato dos Bancários
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SHB	<i>Southern Highbush Blueberry</i>
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TFA	Ácido Trifluoroacético
TRAg	Testes Rápidos de Antígeno
UHPLC-Q-ToF-MS	Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência acoplada a um Detetor de Massa de Tempo de Voo
URF	Unidades Regionais de Farmacovigilância
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i>

Capítulo I – Desenvolvimento de um método por cromatografia líquida acoplada a um detetor de *diode array* para a identificação de compostos fenólicos em mirtilos

1. Introdução

1.1. Mirtilos e variedades

O mirtilo pertence à família *Ericaceae*, subfamília *Vaccinoideae*, género *Vaccinium*, sendo que se estima que este último possua entre 150 a 450 espécies. É nativo da América do Norte e regiões europeias, onde é amplamente cultivado e comercializado (1, 2).

A colheita deste fruto pelo Homem remonta há centenas de anos atrás, onde começou por ser feita por populações indígenas (1). Foi graças à sua grande área de distribuição, à abundância de espécies e à sua importância na alimentação dos povos nativos da América do Norte, que o mirtilo ganhou grande popularidade nos Estados Unidos da América e Canadá e, mais tarde, um pouco por todo o mundo (3).

Atualmente, podemos dividir os mirtilos cultivados em três grupos principais: *Highbush*, *Lowbush* e *Rabbiteye*. Dentro do grupo *Highbush*, os mirtilos podem ser divididos em *Northern Highbush* (NHB) e em *Southern Highbush* (SHB), dependendo das necessidades de refrigeração e da sua resistência às condições climáticas adversas que se fazem sentir no inverno. Além das três principais categorias, é ainda de considerar o grupo *Half High*, que engloba os híbridos das espécies *Highbush* e *Lowbush* (2, 4, 5).

Relativamente ao grupo *Highbush*, a espécie cultivada predominante é a *Vaccinium corymbosum* L., enquanto que dentro dos *Rabbiteye*, a espécie que se destaca é a *Vaccinium ashei* Reade. No que diz respeito à categoria *Lowbush*, predomina a espécie *Vaccinium angustifolium* Ait (6).

Apresentam-se de forma resumida algumas das características destes grupos:

a) *Northern Highbush*

As plantas deste grupo são altas, atingindo dois ou mais metros de altura. Desenvolvem-se bem em locais que permitam uma refrigeração de 800 a 1000 horas e resistem a temperaturas mesmo abaixo de -20°C (6, 7).

b) Southern Highbush

As plantas são arbustos de porte alto. Este grupo requer cerca de 550 horas de refrigeração e não tolera temperaturas muito abaixo do congelamento (6, 7).

c) Lowbush

As plantas são arbustos de pequeno porte, com menos de meio metro de altura, e a sua maioria pertence à espécie *Vaccinium angustifolium*. Requer, no mínimo, 1000 horas de refrigeração e conseguem tolerar temperaturas até -30°C (6,7).

d) Rabbiteye

Os seus arbustos podem atingir entre 2 a 4 metros de altura. É caracterizada pelo seu vigor, longevidade, produtividade, tolerância ao calor e à seca, baixa exigência em frio. Necessita de cerca de 600 horas de refrigeração e não suporta temperaturas muito abaixo do congelamento (6, 7).

e) Half High

As plantas deste grupo são arbustos de porte médio e têm uma altura compreendida entre 0,5 e 1,0 metros de altura. Engloba híbridos de *Vaccinium angustifolium* e *Vaccinium corymbosum* e a exigência em frio é menor que a apresentada pelos *Highbush* (7).

Nos dias de hoje, a maioria da produção de mirtilo é representada pelos tipos *Highbush* e *Lowbush*, embora os tipos *Rabbiteye* e *Half-High* apresentem alguma importância em determinadas zonas da América do Norte e dos Estados Unidos da América, respetivamente. Comparando a produção anual, a nível mundial, dos tipos *Highbush* e *Lowbush*, sabe-se que a do primeiro é bastante superior, com acima de 650 milhões de toneladas geradas, face à do segundo, com uma produção de mais de 250 milhões de toneladas (6).

Os grupos que apresentam maior interesse para cultivo em Portugal, tendo em conta as condições climáticas, são os NHB na zona centro/norte, e os híbridos dos grupos SHB e *Rabbiteye* a sul do Tejo. (8).

O concelho de Sever do Vouga representa a maior área de produção de mirtilo a nível nacional, com uma produção de cerca de 60 toneladas anuais, o que corresponde a 20 hectares de cultivo, aproximadamente. Além deste concelho, também no Alentejo se produz este fruto, com uma área de produção de cerca de 14 hectares (9).

O mirtilo é um fruto baciforme e globoso, proveniente de uma planta arbustiva de pequeno porte. (Figuras I e II). Apresenta-se sob a forma de bagas achatadas, coroadas pelos lóbulos existentes no cálice (Figura I), com um peso normalmente compreendido entre 1,5 a 4 g e diâmetro que varia entre 1 a 2,5 cm, sendo que a sua dimensão está dependente da localização – se os ramos forem mais grossos, os frutos vão ser maiores - e também da variedade (3, 4, 8, 10).



Figura I. Aspeto geral de mirtilos na planta (9).



Figura II. Planta de mirtilo, *Vaccinium myrtillus* (9).

Graças à presença de antocianinas na sua composição, este fruto possui uma coloração azul-escura, que é também influenciada pela presença de uma superfície cerosa (pruína), que retarda a deterioração e a dessecação das bagas (Figura III) (8, 11, 12). O mirtilo possui uma cicatriz que se dispõe em sentido oposto, em diâmetro, ao ápice. Quando esta é de grandes dimensões e se encontra húmida, é um potencial foco de contaminação microbiana, podendo estar na origem de degradação pós-colheita (5, 8).



Figura III. Cor azul e cicatriz dos frutos (8).

O fruto amadurece cerca de 2 a 3 meses após a floração, que ocorre na primavera (para a grande maioria das variedades de mirtilo), e é possível distinguir três fases distintas durante o crescimento e maturação:

- a) Na primeira fase, que tem a duração de cerca de um mês (60% do tempo), ocorre um rápido aumento do volume da baga, justificado por uma grande divisão celular e pelo aumento do tamanho das células;
- b) Na segunda fase (30% do tempo), a baga aumenta pouco o seu tamanho, mas há um desenvolvimento e amadurecimento dos embriões no interior das sementes;
- c) É, por fim, na terceira fase, que dura, aproximadamente, entre 16 a 26 dias (10% do tempo), que a baga amadurece e sofre o maior crescimento, resultante de um rápido aumento de volume por parte das células. É nesta última fase que ocorre a maturação, em que os tecidos amolecem, há uma diminuição do teor em clorofila e um aumento do teor em antocianinas, levando a que as bagas alterem a sua coloração de verde para a cor azul característica do mirtilo. Há, ainda, um aumento do teor de açúcares e um decréscimo da acidez (3, 4, 13).

Para um desenvolvimento ótimo desta fruta, os solos devem apresentar uma boa drenagem, ser ricos em matéria orgânica e possuírem um pH compreendido entre 4,2 e 5,5 (13). O mirtilheiro tem preferência por solos arenosos, franco-arenosos ou medianamente argilosos, não muito profundos e livres de pedras (Figura IV) (9). Esta planta possui raízes finas, fibrosas e desprovidas de pêlos radiculares, com baixa capacidade de penetração, pelo que os solos arenosos ou franco arenosos

permitem não só a penetração destas raízes no solo, como também são os mais adequados à proliferação dos fungos que vivem em simbiose com as raízes, que desempenham um papel fundamental na absorção, uma vez que as suas hifas se expandem nas primeiras camadas de células das raízes e no solo que as rodeia, assumindo o papel dos pêlos radiculares e assegurando a absorção de água e nutrientes (3, 14). A existência de 20% a 30% de partículas argilosas no solo beneficia o mirtilheiro, pois favorece a retenção de água no verão e promove uma melhor fixação das raízes ao solo (14).



Figura IV. Plantações de mirtilos da empresa *Beiraberry*, na Cova da Beira, Portugal (15).

A qualidade da fruta geralmente inclui quatro parâmetros: qualidade visual, que diz respeito à cor e à ausência de defeitos visuais na pele; qualidade organoléptica, que se refere ao gosto, ao sabor e à textura; qualidade nutricional; e qualidade higiénica, que representa a segurança microbiológica e resíduos. À medida que os frutos amadurecem, tornam-se mais doces, suaves e coloridos, e a colheita com um índice de maturação aquando é um dos principais fatores que afetam o armazenamento e a qualidade final dos frutos (16).

1.2. Composição Nutricional do Mirtilo

O mirtilo é constituído, maioritariamente, por água (cerca de 84%), e tem baixo teor calórico e lipídico. Possui, na sua constituição, uma grande variedade de vitaminas e minerais, como as vitaminas A, B, C e K, ácido fólico, potássio, magnésio, cálcio, fósforo, ferro, manganês, açúcares, pectina, taninos, ácidos cítrico, málico e tartárico e resveratrol. Apresenta, ainda, reduzidos níveis de sódio, tornando-se, por isso, adequado para dietas pobres nesse mineral (8, 10, 17).

Comparando a composição das três classes principais de mirtilos – *Highbush*, *Rabbiteye* e *Lowbush* –, sabe-se que os frutos pertencentes às duas primeiras apresentam quantidade superior de cálcio, magnésio, potássio, vitamina C e tiamina, enquanto que as bagas do grupo *Lowbush* apresentam um maior conteúdo em manganês, riboflavina e niacina e uma menor concentração de sódio. Contudo,

é importante referir que, à exceção das concentrações de vitamina C e manganês, estas diferenças nutricionais não aumentam o valor nutricional de um grupo relativamente aos restantes (18).

1.3. Compostos fenólicos presentes nos mirtilos e as suas propriedades benéficas para a saúde

Os radicais livres são átomos ou moléculas altamente reativos e instáveis, que têm um eletrão desemparelhado numa orbital atómica, conferindo uma alta reatividade a esses mesmos átomos ou moléculas. Os radicais livres patogénicos são, em grande parte, derivados do oxigénio, denominando-se espécies reativas de oxigénio (ERO). Estas espécies são encontradas em todos os sistemas biológicos, derivando tanto de processos internos, como o metabolismo e a respiração aeróbica, como de fontes externas, de que são exemplos os raios-X, fumo de tabaco, poluentes atmosféricos, compostos químicos, entre outros (19, 20).

As células dispõem de sistemas de defesa antioxidantes, capazes de as proteger das ações das ERO. Além disso, a presença destas espécies nem sempre é negativa, pois estas também são formadas aquando da existência de infeção, com a finalidade de destruir os microrganismos. Contudo, quando não se consegue alcançar o equilíbrio entre as ERO e o sistema de defesa antioxidante, as ERO podem tornar-se abundantes e desencadear efeitos nefastos no organismo. Estes radicais atacam todos os tipos de moléculas, com especial destaque para os lípidos, ácidos nucleicos e proteínas. Por esta razão, originam dano celular e disrupção homeostática, estando associados a cancro, doenças cardíacas e aos efeitos do envelhecimento (19, 21, 22).

Existem substâncias capazes de combater os radicais livres, nomeadamente os antioxidantes, podendo ser encontrados em diversos frutos e vegetais. Estes compostos podem ser divididos em duas classes: com atividade enzimática e sem essa atividade. Dentro do primeiro grupo, temos os compostos capazes de bloquear o início da oxidação, isto é, as enzimas que removem as espécies reativas ao oxigénio. No segundo, temos moléculas que interagem com as espécies radicalares e que são consumidas durante a reação, como são exemplo os compostos fenólicos (10, 23).

Os compostos fenólicos encontram-se amplamente distribuídos nos tecidos das plantas e desempenham um papel importante no sabor, cor, adstringência e estabilidade oxidativa dos frutos. São considerados metabolitos secundários provenientes do metabolismo das plantas, que contribuem para as funções ecológicas e fisiológicas destas. Quimicamente, os compostos fenólicos são definidos como substâncias que possuem anéis aromáticos com, pelo menos, um substituinte hidroxilo, sendo que a sua estrutura química lhes confere o poder antioxidante. Podem apresentar-se desde moléculas simples até moléculas com um elevado grau de polimerização, e podem ser naturais ou sintéticos. Com base nas suas estruturas, estes compostos podem ser divididos em vários subgrupos, como os ácidos fenólicos, flavonóides, taninos, cumarinas, lignanos, quinonas, estilbenos e curcuminóides (23, 24, 25).

O consumo de bagas ganhou destaque devido aos seus elevados níveis de compostos fenólicos com propriedades antioxidantes. Exemplo disto é o mirtilo, que é o que possui maior poder antioxidante, quando comparado com outras 40 frutas e com os vegetais, apresentando inúmeros efeitos benéficos

para a saúde, que se devem aos compostos bioativos presentes. (10, 25). Esses compostos são os flavonóides, destacando-se as classes das antocianinas, flavan-3-óis, flavonas e flavonóis; os taninos; os estilbenos e vários ácidos fenólicos, como são exemplo os ácidos gálico, cafeíco, clorogénico, elágico, ferrúlico, p-cumárico, protocatechuíco, salicílico, siríngico e vanílico (26, 27, 28, 29, 30).

Dentro dos flavonóides, as antocianinas merecem especial destaque, pois são um dos mais importantes compostos presentes em termos de benefícios para a saúde (31). São um grupo de pigmentos naturais que se encontra presente na maioria das plantas superiores. São os pigmentos dominantes em muitos frutos e flores, estando na origem de colorações que variam do vermelho ao violeta e azul (28, 32, 33). O forte poder antioxidante destas relaciona-se com a sua estrutura química, que permite a transferência do eletrão desemparelhado dos radicais livres, originando um radical estável. (10, 31, 34).

Na Tabela I encontram-se referidos alguns dos flavonóides presentes nos mirtilos e a respetiva quantidade por 100 gramas de fruto.

Tabela I. Alguns dos flavonóides presentes nos mirtilos e a respetiva quantidade, por 100g de fruto (adaptado *USDA*, 2011) (27).

Classe	Flavonóide	Valores Médios
Antocianidinas	Cianidina	8,46 mg
	Delfinidina	35,43 mg
	Malvidina	67,59 mg
	Peonidina	20,29 mg
	Petunidina	31,53 mg
Flavan-3-óis	(-)-Epicatequina	0,62 mg
	(-)-Epigallocatequina	0,66 mg
	(+)-Catequina	5,29 mg
	(+)-Galocatequina	0,12 mg
Flavonas	Luteolina	0,20 mg
Flavonóis	Canferol	1,66 mg
	Miricetina	1,30 mg
	Quercetina	7,67 mg

1.4. Procedimentos analíticos para a determinação de compostos fenólicos em mirtilos

1.4.1. Extração

São várias as possibilidades de técnicas para a extração de compostos fenólicos em mirtilos. A título de exemplo são descritos três procedimentos.

Spagolla et al (2009) (35) descrevem procedimentos extrativos de compostos fenólicos em mirtilos da variedade *Rabbiteye*, com recurso a soluções hidroalcoólicas. Estes autores chegaram à conclusão que as soluções hidroetanólicas na proporção de 60:40 (v/v) e as soluções hidrometanólicas na proporção de 60:40 e 80:20 (v/v) são as mais eficazes a extrair uma maior quantidade deste tipo de compostos da polpa fresca triturada do mirtilo. O procedimento proposto por estes autores consistiu na adição de 15 mL de uma destas soluções a 5 gramas de polpa triturada de fruto fresco congelado. No referido trabalho, a extração foi feita a 70 °C durante 1 hora, e as amostras foram homogeneizadas cada 15 minutos em agitador. Após este período de tempo, as amostras foram filtradas com papel de filtro e os filtrados foram transferidos, individualmente, para tubos de ensaio com tampa, sendo que aos resíduos foram adicionados 10 mL de solução alcoólica, realizando um segundo processo extrativo.

Gavrilova et al (2011) (36) usaram, no seu trabalho, um método extrativo previamente utilizado em morangos. Adicionaram-se a 5 gramas de mirtilo congelado uma mistura de acetona e ácido acético (99:1, v/v). Os extratos foram sonicados durante 15 minutos e centrifugados durante 15 minutos a 3000 rpm, sendo que os sobrenadantes foram concentrados num evaporador rotativo a 37 °C.

Por outro lado, Guiné et al (2018) (37) utilizaram um processo extrativo mais simples, em que os compostos fenólicos foram extraídos de duas formas, uma através de uma solução de metanol e a outra através de uma solução de acetona, tendo, posteriormente, sido deixados em banho ultrassónico durante 1 hora à temperatura ambiente.

Não existe um único um procedimento de extração ou que se possa considerar mais correto para a extração de compostos fenólicos em mirtilos. Nos diferentes trabalhos, são utilizados diferentes protocolos de extração. Não sendo o objetivo deste trabalho prático o desenvolvimento de um protocolo de extração, optou-se por utilizar um método mais simples, triturar a fruta e proceder a sua dissolução com metanol e posterior filtração.

1.4.2. Análise de compostos fenólicos

Para a identificação de compostos fenólicos em amostras de mirtilos foram utilizadas diversas técnicas como a cromatografia em camada fina e a cromatografia gasosa. De todas elas a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) tem sido o método mais utilizado na análise destes compostos, mais concretamente a cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (RT-HPLC) (38, 39).

Existem vários detetores que podem ser acoplados à HPLC, contudo, o detector *de diode array* (DAD) é, atualmente, o comumente utilizado por rotina na análise quer qualitativa, quer quantitativa, de compostos fenólicos devido à sua ampla disponibilidade a nível laboratorial e ao seu baixo custo (39). No que diz respeito à constituição da fase móvel da HPLC-DAD para análise de compostos fenólicos, podem ser usadas diversas opções. Gavrilova et al (36) optaram por usar, como fase móvel, ácido fórmico a 5% e metanol, ao passo que Määttä et al (39) utilizaram ácido fórmico a 1% e acetonitrilo e Ian et al (40) 0,4% ácido acético e acetonitrilo.

As diferentes classes de compostos fenólicos apresentam máximos de absorção a diferentes comprimentos de onda. Para os flavan-3-óis são usados comprimentos de onda de cerca de 280 nm, ao passo que para os flavonóides, para os ácidos fenólicos e para as antocianinas, utilizam-se comprimentos de onda de 360, 320-330 e 520-550 nm, respetivamente (36, 38, 40).

Apresentam-se na tabela II diferentes condições cromatográficas descritas na literatura para a determinação de compostos fenólicos presentes em mirtilos.

Tabela II. Condições cromatográficas descritas na literatura para a determinação de compostos fenólicos presentes em mirtilos.

Compostos	Tipo de Amostra e Quantidade	Preparação da Amostra	Instrumentação Analítica	Condições Cromatográficas	Condições do detetor	Referências
<ul style="list-style-type: none"> - Rutina - Siringetina-3-O-glucosido - Laricitrina-3-O-glucosido - Quercetina-3-O-glucosido - Quercetina-3-O-arabinosido - Dímero B2 - (+)-Catequina - Delfinidina-3-O-galactosido - Delfinidina-3-O-glucosido - Delfinidina-3-O-arabinosido - Cianidina-3-O-galactosido - Cianidina-3-O-glucosido - Cianidina-3-O-arabinosido - Petunidina-3-O-galactosido - Petunidina-3-O-glucosido - Petunidina-3-O-arabinosido - Peonidina-3-O-galactosido - Peonidina-3-O-pentose - Malvidina-3-O-galactosido - Malvidina-3-O-glucosido - Malvidina-3-O-arabinosido - Malvidina-3-O-xilosido - Malvidina-3-(600-acetil) galactosido - Malvidina-3-(600-acetil) glucosido - Ácido clorogénico 	5 gramas de mirtilo congelado	Adicionou-se acetona e ácido acético à amostra. Os extratos foram sonicados durante 15 minutos e centrifugados durante 15 minutos a 3000 rpm, sendo que os sobrenadantes foram concentrados num evaporador rotativo a 37 °C. Adicionaram-se 10 mL de metanol a 20% . e a mistura foi filtrada através de um filtro de 0,45 µm.	HPLC-DAD-ESI-MS	Coluna SB-C ₁₈ Zorbax de 150 mm 4.6 mm, 5 µm . Fase móvel: 5% ácido fórmico a em água (linha A) e metanol (linha B). O fluxo foi de 0.4 mL/min e o volume de injeção foi de 10 µL.	Os comprimentos de onda usados foram de: 280, 320, 360 e 520 nm. No ESI-MS foi usado o nitrogénio como gás nebulizador, à pressão de 50 psi, e o fluxo foi de 12 L/min. A temperatura foi de 325°C e a voltagem do capilar foi de 3.1 kV.	(36)

<ul style="list-style-type: none"> - Cafeoil-hexose - Ácido malonil-cafeoilquinico - Ácido malonil-dicafeoilquinico - Ferruloil-hexose 						
<ul style="list-style-type: none"> - Ácido gálico - Ácido cafeíco - Ácido clorogénico - Ácido 2,4 dihidroxibenzóico - Resveratrol - Miricetina-3-glucósido - Quercetina-3-glucósido - Quercetina-3-arabinosido - Canferol-3-glucosido - Siringetina-3-glucosido - Quercetina - Procianidina B1 - Procianidina B2 - Catequina - Epicatequina - Delfinidina-3-galactosido - Delfinidina-3-glucosido - Cianidina-3-galactosido - Cianidina-3-glucosido - Cianidina-3-arabinosido - Petunidina-3-glucosido - Peonidina-3-glucosido - Malvidina-3-galactosido - Malvidina-3-glucosido 	<p>0,75 g de mirtilos liofilizados (x 3 repetições)</p>	<p>As amostras foram colocadas em tubos de centrífuga de 30 mL embebidos em gelo e homogeneizados em 8 mL de metanol a 70% frio, durante 4 min. A pasta obtida foi centrifugada durante 10 min a 3452 g a 4 °C. O sobrenadante foi extraído mais duas vezes por sonicação, com 8 mL de metanol durante 5 min, sendo centrifugado como anteriormente indicado.</p>	<p>LC-MS/MS</p>	<p>Coluna Shim-pack XR-ODS de 50mm×3.0mm×2.2 μm. A temperatura da coluna foi de 50°C. Fase móvel: 0,5% ácido fórmico em água (linha A) e metanol (linha B). O fluxo utilizado foi de 0.6 mL/min.</p>	<p>O MS foi programado em modo entre <i>m/z</i> 70–700 nos modos de ionização positivo e negativo. A temperatura foi mantida a 200°C e o nitrogénio foi usado como gás nebulizador a um fluxo de 1,5 L/min, e como gás de secagem a 75 kPa. A tensão da interface foi de (+), 4,5 kV; (-), -3,5 kV; e a tensão do detetor foi de 1,61 kV.</p>	<p>(41)</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Cianidina - Delfinidina - Malvidina - Peonidina - Petunidina - Miricetina - Quercetina - Canferol 	<p>5 g de mirtilo congelado</p>	<p>Foram adicionados a 2 mg/mL à amostra 20 mL de metanol a 62,5% com dietilditiocarbamato (DETC). As amostras foram trituradas com um homogeneizador durante 1 min à temperatura ambiente, e após maceração foram adicionados 5</p>	<p>HPLC-DAD</p>	<p>Coluna Waters XTerra MS C₁₈ de 3.9 150 mm, 5 μm. Fase Móvel: 0,05% ácido trifluoroacético em água (linha A) e 100% ACN (linha B). O fluxo foi de 1.0 mL/min, a temperatura da coluna foi</p>	<p>O DAD foi programado para trabalhar no intervalo dos comprimentos de onda de 510 nm (antocianinas) e 365 nm (flavonóis).</p>	<p>(42)</p>

		mL de ácido clorídrico 6N. As amostras foram sujeitas a refluxo a 90°C durante 90 . Após hidrólise perpez-se o volume até os 50mL com água. Finalmente as amostras foram filtradas com um filtro de 0,45 µm.		40°C e o volume de injeção foi de 20 µL.		
- Ácido gálico; - (+)-catequina; - Ácido p-hidroxibenzóico; - (-)-epicatequina; - Ácido cafeíco; - Ácido p-cumárico; - Ácido ferrúlico; - Ácido elágico; - Miricetina; - Quercetina; - Canferol.	10 gramas de mirtilo congelado	Macerou-se a amostra na presença de 100 mg de ácido ascórbico, 500 mg de areia lavada e 10 mL de ácido clorídrico 6M. Adicionou-se metanol até perfazer um volume de 50 mL. O frasco foi protegido da luz e foi adicionado nitrogénio durante 5 min. A amostra desoxigenada foi submetida a refluxo durante 2 h a 95 ° C (para hidrolisar os flavonóides glicosídeos em agliconas) e, de seguida, arrefecida no escuro e filtrada através de um filtro de 0,2 µm.	HPLC-DAD	Coluna Phenomenex (Torrance, CA) Prodigy ODS2, RP C ₁₈ de 250 × 4.6 mm; 5-µm. Fase móvel: ácido fórmico a 1% em água/metanol na proporção 70:30 (linha A), metanol (linha B) e ácido fórmico a 1% em água (linha C). O fluxo utilizado foi de 1-1.3 mL/min.	Os espectros de UV foram registados entre 220 a 450 nm. Para a supressão seletiva de picos indesejados, foi efetuado o <i>scanning</i> a comprimentos de onda específicos de 260, 280, 320, e 360 nm.	(28)

Para além de identificar os diferentes compostos muitos métodos descrevem ainda os limites de deteção (LOD) e de quantificação (LOQ) obtidos. Segundo a *Food and Drug Administration* (FDA), o LOD é a concentração mínima de analito visivelmente distinto de uma amostra branca e não tem que ser necessariamente quantificada. Já o limite de quantificação (LOQ) é a concentração de analito que pode ser medida com precisão e exatidão com um coeficiente de variação inferior a 20% e erro relativo médio ou *bias* num intervalo de $\pm 20\%$ da concentração calculada (43). Na tabela III encontram-se descritos os LOD e LOQ descritos na literatura sobre compostos fenólicos presentes em mirtilos.

Tabela III. Limites descritos na literatura sobre compostos fenólicos em mirtilos.

Compostos	LOD	LOQ	Instrumentação Analítica	Referência		
Cianidina	0,05 µmol/L	0,18 µmol/L	HPLC-FLD	(44)		
Peonidina	0,06 µmol/L	0,21 µmol/L				
Malvidina	0,06 µmol/L	0,19 µmol/L				
Ácido clorogénico	0,05 µmol/L	0,16 µmol/L				
Malvidina-3-O-galactosido	0,303mg/L	1,012 mg/L	UHPLC-Q-ToF-MS	(45)		
Malvidina-3-O-glucosido	0,303 mg/L	1,012 mg/L				
Peonidina-3-O-galactosido	0,284 mg/L	0,951 mg/L				
Peonidina-3-O-glucosido	0,284 mg/L	0,951 mg/L				
Malvidina-3-O-arabinosido	0,284 mg/L	0,951 mg/L				
Cianidina 3-O-galactosido	0,276 mg/L	0,922 mg/L				
Cianidina 3-O-glucosido	0,276 mg/L	0,922 mg/L				
Cianidina 3-O-arabinosido	0,257 mg/L	0,860 mg/L				
Ácido gálico	0,25 mg/mL	0,5 mg/mL	HPLC-DAD-MS	(46)		
Cianidina-3-O-glucosido	0,75 mg/mL	2,5 mg/mL				
(+)-catequina	0,55 mg/mL	1 mg/mL				
Ácido vanílico	0,09 mg/mL	0,2 mg/mL				
Ácido cafeíco	0,04 mg/mL	0,1 mg/mL				
Ácido sirínico	0,05 mg/mL	0,2 mg/mL				
(-)-epicatequina	0,3 mg/mL	0,55 mg/mL				
Ácido p-cumárico	0,04 mg/mL	0,09 mg/mL				
Ácido elágico	0,1 mg/mL	0,4 mg/mL				
Ácido ferrúlico	0,05 mg/mL	0,15 mg/mL				
Quercetina	0,1 mg/mL	0,25 mg/mL				
Canferol	0,1 mg/mL	0,25 mg/mL				
Catequina	0,02 mg/L	0,06 mg/L			LC-IT-TOF-MS	(41)
Epicatequina	0,04 mg/L	0,12 mg/L				
Ácido gálico	0,04 mg/L	0,12 mg/L				
Ácido cafeíco	0,08 mg/L	0,24 mg/L				
Ácido clorogénico	0,01 mg/L	0,03 mg/L				
Resveratrol	0,01 mg/L	0,03 mg/L				
Cianidina-3-galactosido	0,06 mg/L	0,18 mg/L				
Cianidina-3-glucosido	0,04 mg/L	0,12 mg/L				
Cianidina-3-arabinosido	0,06 mg/L	0,18 mg/L				
Peonidina-3-glucosido	0,04 mg/L	0,12 mg/L				
Malvidina-3-galactosido	0,04 mg/L	0,12 mg/L				
Malvidina-3-glucosido	0,04 mg/L	0,12 mg/L				

2. Objetivos

Este trabalho de investigação teve como principal objetivo o desenvolvimento de um método analítico que permitisse identificar, de forma inequívoca, diversos compostos fenólicos presentes em mirtilos.

Para atingir o objetivo estipulado, foi realizada uma breve análise de literatura para compreender quais as metodologias mais comumente utilizadas para analisar este tipo de compostos em mirtilos e como método de partida foi usado um método previamente estabelecido pela equipa de investigação.

3. Parte Experimental

3.1. Materiais e Métodos

3.1.1. Material e Instrumentação

- Balança analítica Sartorius S.A. (Via Athena, Sacavém, Portugal);
- Micropipetas automáticas de 20 μ L, 200 μ L e 1000 μ L Eppendorf (Madrid, Espanha);
- Vórtex Mixer da labnet International – modelo 230V (Via Athena, Sacavém, Portugal);
- Filtro 0,22 μ m CA, Enzymatic (Lisboa, Portugal);
- Almofariz e pilão de porcelana;
- Material corrente de laboratório;
- Sistema de purificação de água Milli-Q Advantage A10[®] *system* da Milipore (Algés, Portugal).

3.1.2 Sistema cromatográfico e de deteção

Foi utilizado um cromatógrafo líquido acoplado a um detetor de *diode array* modelo 1290 da Agilent Technologies (Soquímica, Lisboa, Portugal).

Para proceder à separação foi utilizada uma coluna de fase reversa YMC -Triart PFP, 150x4,6 mml.D.S-5 μ m, 12 nm e com pré-coluna Triart PFP, 10x3,0 mml.D.S-5 μ m, 12 nm, ambas da Solitica (Lisboa, Portugal).

3.1.3. Padrões Analíticos e Reagentes

Neste trabalho foram usados os seguintes padrões de referência:

- Ácido cafeíco, Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Ácido clorogénico, Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Ácido elágico, Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);

- Ácido ferrúlico, Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Ácido gálico, Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Ácido *p*-cumárico, Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Ácido siríngico, Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Ácido vanílico, Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Canferol, Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Cloreto de cianidina, Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Epicatequina, Extrasynthese (Genay, França);
- Laricitrina (Cymit Quimica, Pamplona, Espanha);
- Cloreto de malvidina, Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Cloreto de peonidina, Extrasynthese (Genay, França);
- Quercetina, Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Resveratrol, Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal);
- Rutina, Extrasynthese (Genay, França);
- Siringetina, Extrasynthese (Genay, França).

Como reagentes, foram utilizados metanol (MeOH), etanol, acetonitrilo (ACN) e ácido trifluoroacético (TFA), todos eles de grau HPLC e adquiridos à *Enzymatic* (Santo Antão do Tojal, Portugal).

3.1.4. Preparação de soluções

3.1.4.1. Soluções padrão

Foram preparadas, soluções padrão, em metanol, de todos os compostos fenólicos em estudo, à concentração de 100 µg/mL. Todas as soluções foram armazenadas, até à sua utilização, em recipiente fechado ao abrigo da luz e a uma temperatura de 4 °C.

3.1.4.2. Outras soluções

A fase móvel consistiu numa mistura de acetonitrilo e 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) em água. Para a preparação da solução de TFA a 0,1%, foi pipetado, para um balão volumétrico de 1000 mL, 1 mL de TFA, sendo que se fez o restante volume com água Milli-Q.

3.1.5. Amostra

A amostra utilizada neste trabalho laboratorial consistiu em 180 gramas de mirtilos frescos, da variedade *Suzyblue* e com origem em Portugal, adquiridos numa superfície comercial e conservados a 4 °C, até à sua análise.

3.1.6. Condições Cromatográficas

As condições cromatográficas otimizadas são as abaixo mencionadas:

- **Composição inicial da fase móvel:** ACN (linha A) + TFA a 0,1% (linha B), com o seguinte gradiente de eluição (Tabela IV):

Tabela IV. Gradiente de eluição das condições cromatográficas otimizadas.

Tempo	Porcentagem de solvente na linha A	Porcentagem de solvente na linha B
3 minutos	10%	90%
15 minutos	15%	85%
20 minutos	15%	85%
25 minutos	18%	82%
45 minutos	30%	70%
50 minutos	42%	58%
54 minutos	50%	50%
55 minutos	100%	0%
60 minutos	10%	90%

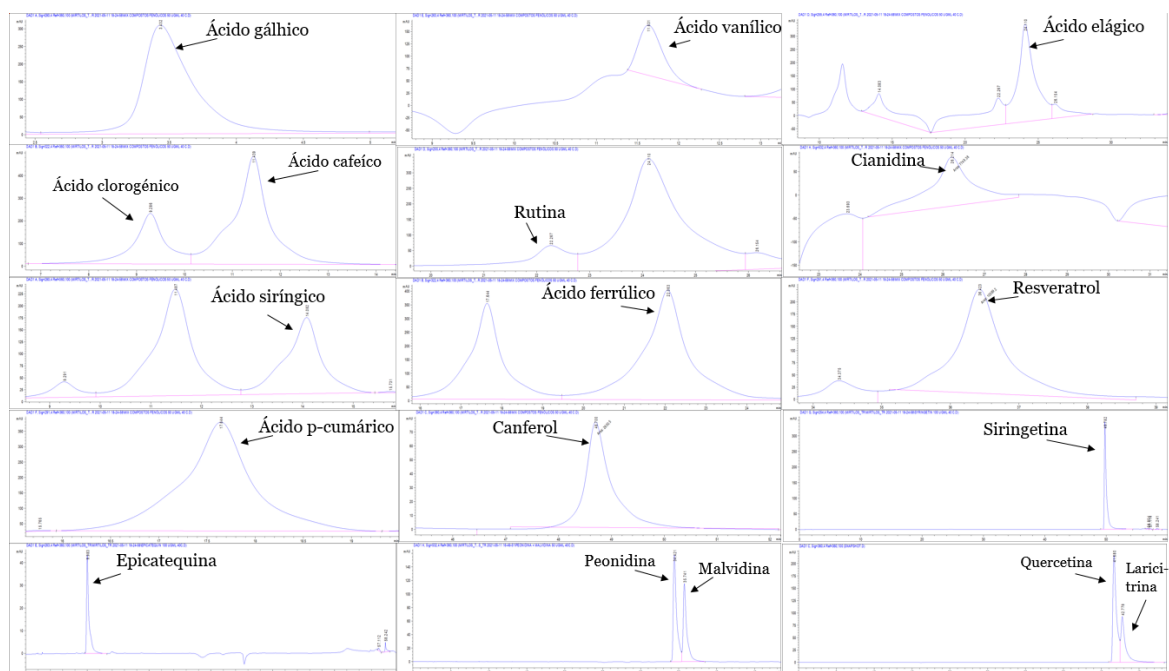
- **Fluxo:** 1 mL/minuto
- **Tempo Cromatográfico:** 60 minutos
- **Temperatura da Coluna:** 40°C
- **Volume de injeção:** 50 µL
- **Comprimentos de ondas:** Foram utilizados comprimentos de onda de 254, 255, 263, 280, 291, 322, 360 e 532 nm, visto que são os comprimentos de onda máximos para os compostos em estudo.

Utilizando estas condições foi possível obter a identificação inequívoca dos compostos em estudo (Tabela V e Figura V).

Tabela V. Tempos de retenção, em minutos, e comprimento de onda máximo, em nm, dos analitos em estudo, utilizando as condições cromatográficas do Método 5.

Analito	Tempo de retenção	Comprimento de onda máximo
Ácido gálico	3,432 min	280 nm
Ácido clorogénico	9,286 min	322 nm
Epicatequina	9,983 min	263 nm
Ácido caféico	11,439 min	322 nm
Ácido vanílico	11,631 min	263 nm
Ácido siríngico	14,082 min	280 nm
Ácido p-cumárico	17,644 min	291 nm
Rutina	22,267 min	255 nm
Ácido ferrúlico	22,063 min	322 nm
Ácido elágico	24,110 min	255 nm
Cianidina	26,214 min	532 nm
Peonidina	34,421 min	532 nm
Malvidina	35,741 min	532 nm
Resveratrol	36,423 min	291 nm
Quercetina	41,600 min	360 nm
Laricitrina	42,700 min	360 nm
Camferol	48,700 min	360 nm
Siringetina	49,782 min	254 nm

Figura V. Cromatograma dos analitos em estudo à concentração de 50 µg/mL.



4. Resultados e Discussão

4.1. Otimização das condições cromatográficas

Até obter o método descrito anteriormente, forma diferentes as etapas de otimização realizadas. As condições cromatográficas usadas inicialmente tiveram por base um método previamente estabelecido pela equipa de investigação deste trabalho (Método 1). Assim sendo, foram injetados 50 µL de todos os padrões dos analitos em estudo, mediante as seguintes condições:

- **Composição inicial da fase móvel:** ACN (linha A) + TFA a 0,1% (linha B), com o seguinte gradiente de eluição (Tabela VI):

Tabela VI. Gradiente de eluição com as condições cromatográficas iniciais (Método 1).

Tempo	Percentagem de solvente na linha A	Percentagem de solvente na linha B
3 minutos	10%	90%
15 minutos	15%	85%
20 minutos	15%	85%
25 minutos	18%	82%
40 minutos	30%	70%
45 minutos	50%	50%
50 minutos	100%	0%
55 minutos	10%	90%

- **Fluxo:** 1 mL/minuto
- **Tempo Cromatográfico:** 55 minutos
- **Temperatura da Coluna:** 35°C

Com base nos tempos de retenção apresentados na Tabela VII, foi possível identificar os analitos em estudo. Contudo, devido ao facto de apresentarem tempos de retenção muito próximos, a quercetina e a laricitrina coeluiram (Figuras VI e VII), assim como a peonidina e a malvidina (Figura VIII).

Tabela VII. Tempos de retenção, em minutos, e comprimento de onda máximo, em nm, dos analitos em estudo, utilizando as condições cromatográficas do Método 1.

Analito	Tempo de retenção (min)	Comprimento de onda máximo (nm)
Ácido gálico	3,827 min	280 nm
Ácido clorogénico	10,711 min	322 nm
Epicatequina	10,900 min	263 nm
Ácido caféico	13,540 min	322 nm
Ácido vanílico	13,597 min	263 nm
Ácido siríngico	16,170 min	280 nm
Ácido p-cumárico	20,774 min	291 nm
Rutina	25,568 min	255 nm
Ácido ferrúlico	25,865 min	322 nm
Ácido elágico	27,266 min	255 nm
Cianidina	28,529 min	532 nm
Peonidina	35,230 min	532 nm
Malvidina	36,078 min	532 nm
Resveratrol	37,267 min	291 nm
Quercetina	41,067 min	360 nm
Laricitrina	41,703 min	360 nm
Canferol	44,967 min	360 nm
Siringetina	45,33 min	254 nm

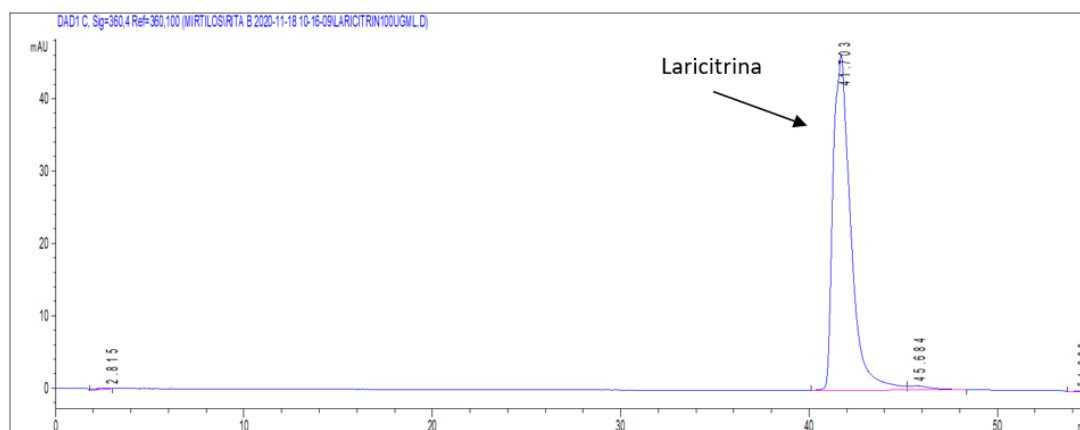


Figura VI. Cromatograma que relativo à laricitrina à concentração de 100 µg/mL utilizando as condições cromatográficas descritas no Método 1.

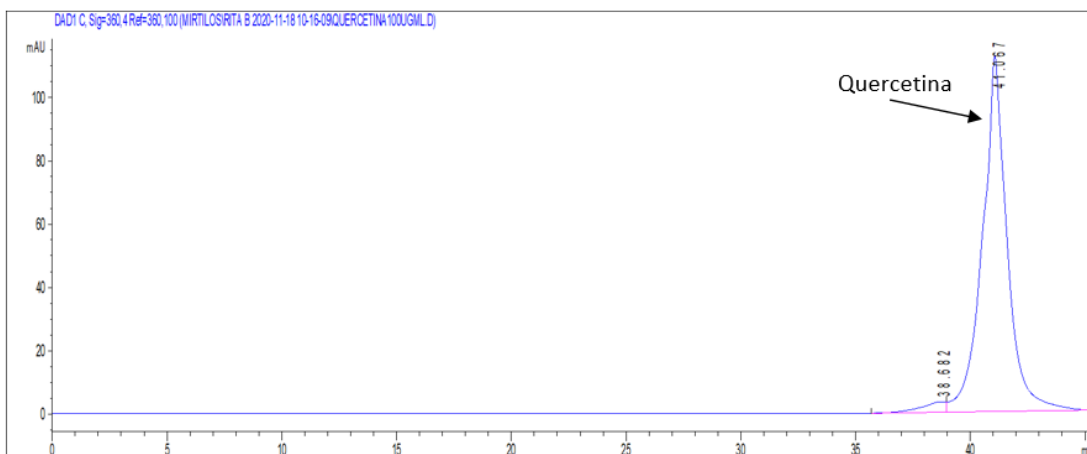


Figura VII. Cromatograma que relativo à quercetina à concentração de 100 µg/mL utilizando as condições cromatográficas descritas no Método 1.

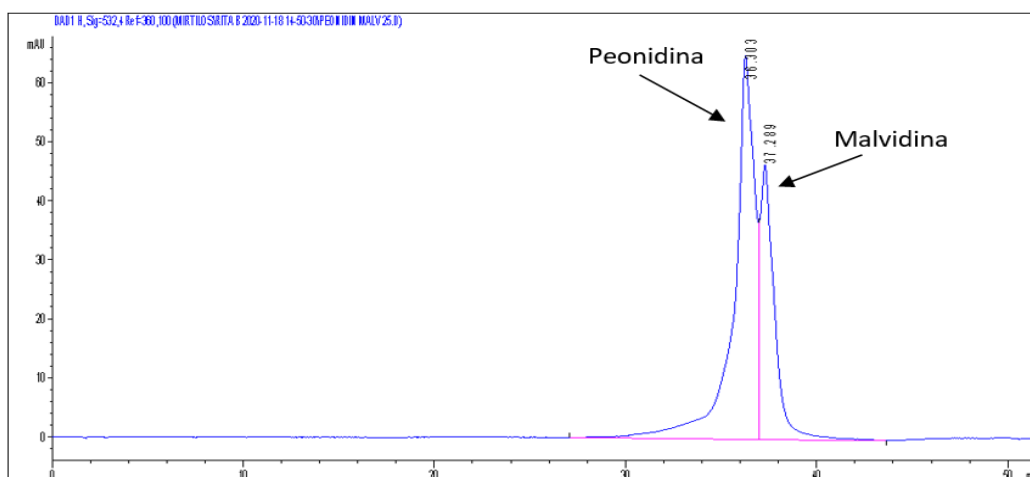


Figura VIII. Cromatograma que relativo à peonidina e malvidina à concentração de 100 µg/mL utilizando as condições cromatográficas descritas no Método 1.

Tendo em conta estes resultados foi necessário realizar alterações ao método, de forma a se tentar proceder à identificação dos analitos sem existir coeluição entre os mesmos. Para o efeito, criou-se o Método 2, aumentando-se o tempo total do procedimento cromatográfico de 55 para 60 minutos, e modificando-se o gradiente de eluição da fase móvel:

Até aos primeiros 25 minutos, manteve-se o mesmo gradiente que o utilizado anteriormente;

A proporção de fase móvel da linha A aumentou para 30% dos 25 aos 45 minutos, ao passo que, com as condições iniciais (Método 1), eram utilizados 30% de fase móvel de linha A do minuto 25 ao minuto 40;

- Dos 45 aos 50 minutos utilizou-se 42% de linha A e dos 50 aos 54 minutos foi utilizada 50% também de linha A;
- Dos 54 aos 55 minutos a proporção da fase móvel da fase A aumentou para 100% e dos 55 aos 60 minutos desceu para a percentagem de início (10%).

No entanto, mesmo com as condições cromatográficas do Método 2, os compostos continuaram a coeluir (Figura IX).

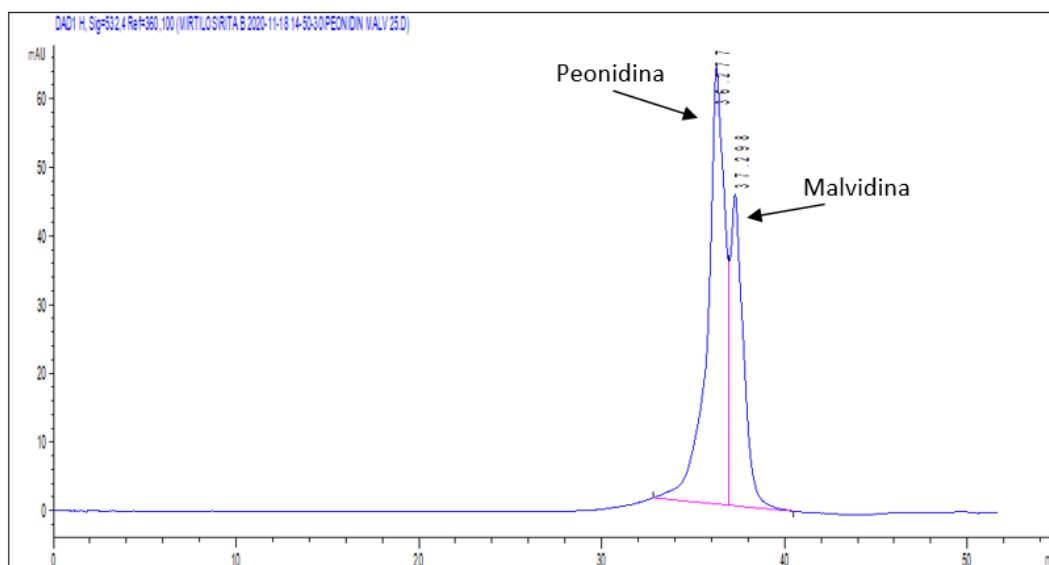


Figura IX. Cromatograma que relativo à peonidina e malvidina à concentração de 100 µg/mL utilizando as condições cromatográficas descritas no Método 2.

Desta forma, procedeu-se a novas alterações ao método (Método 3). Aumentou-se, novamente, o tempo total do procedimento cromatográfico, desta vez para 68 minutos, e modificou-se o gradiente de eluição da fase móvel ao longo do tempo:

- Até aos primeiros 25 minutos, manteve-se o mesmo gradiente que o utilizado nos métodos anteriores;
- Do minuto 25 ao minuto 34,4, utilizou-se 25,5% de fase móvel de linha A;
- Dos 34,4 aos 43 minutos a percentagem de solvente na linha A aumentou para 30;
- A proporção de fase móvel da linha A aumentou para 42% do minuto 43 ao minuto 53;
- A percentagem de solvente na linha A aumentou para 50% entre os minutos 53 e 60;
- Do minuto 60 ao minuto 62 o gradiente de fase móvel na linha A foi de 100% e do minuto 62 ao minuto 68 voltou à percentagem inicial de 10%.

Contudo, continuou sem se conseguir eluir os quatro compostos separadamente. Como tal, decidiu-se fazer uma nova tentativa (Método 4), desta vez com um tempo cromatográfico de 62 minutos e o seguinte gradiente de eluição (Tabela VIII):

Tabela VIII. Gradiente de eluição com as condições cromatográficas do Método 4.

Tempo	Porcentagem de solvente na linha A	Porcentagem de solvente na linha B
3 minutos	10%	90%
15 minutos	15%	85%
20 minutos	15%	85%
25 minutos	18%	82%
50 minutos	30%	70%
52 minutos	42%	58%
56 minutos	50%	50%
57 minutos	100%	0%
62 minutos	10%	90%

Mesmo assim, continuou sem ser possível identificar os quatro compostos individualmente, visto que a peonidina e a malvidina continuavam a coeluir, assim como a quercetina e a laricitrina.

Assim sendo, decidiu-se alterar, mais uma vez, as condições cromatográficas (Método 5). Desta vez, optou-se por aumentar a temperatura da coluna dos 35°C utilizados nos métodos anteriores, para 40°C, e utilizou-se o mesmo gradiente de eluição que havia sido usado no Método 2. É de realçar que, para este método, os padrões foram preparados à concentração de 50 µg/mL.

Com o uso destas condições cromatográficas, foi possível identificar os quatro compostos (peonidina, malvidina, quercetina e laricitrina) de forma isolada, sem existir coeluição entre eles (Figuras X e XI). Além disso, todos os analitos que tinham sido identificados no método inicial, foram igualmente identificados, sem coeluição, em todas as análises cromatográficas posteriores, incluindo nesta última, como se pode verificar pelos exemplos abaixo (Figuras XII e XIII).

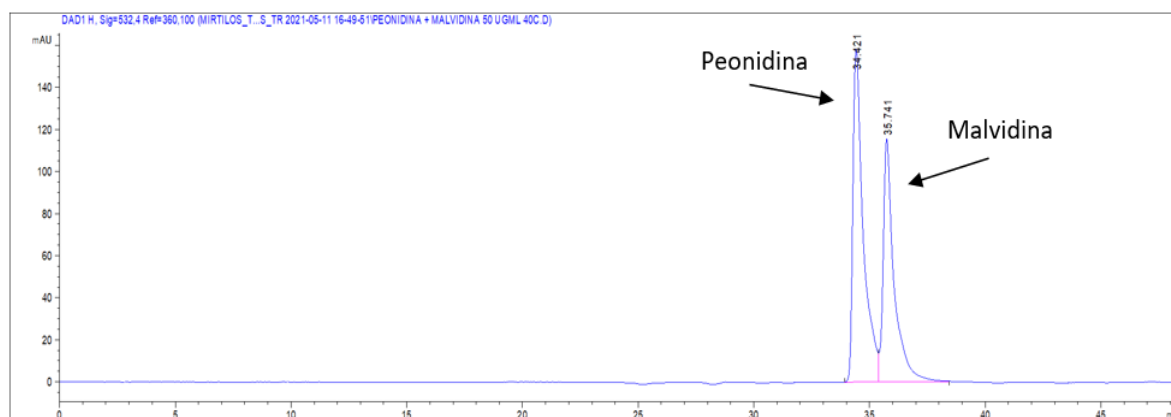


Figura X. Cromatograma que relativo à peonidina e malvidina à concentração de 50 µg/mL utilizando as condições cromatográficas descritas no Método 5.

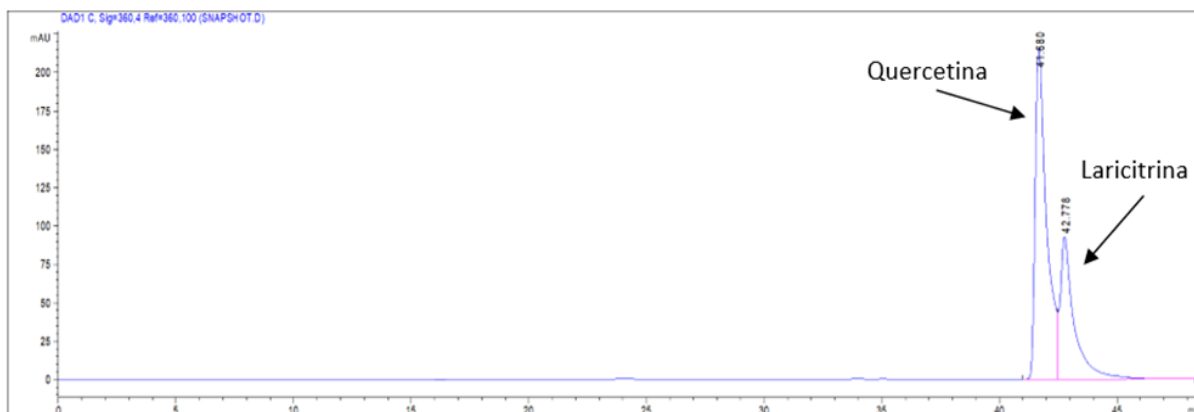


Figura XI. Cromatograma que relativo à quercetina e laricitrina à concentração de 50 µg/mL utilizando as condições cromatográficas descritas no Método 5.

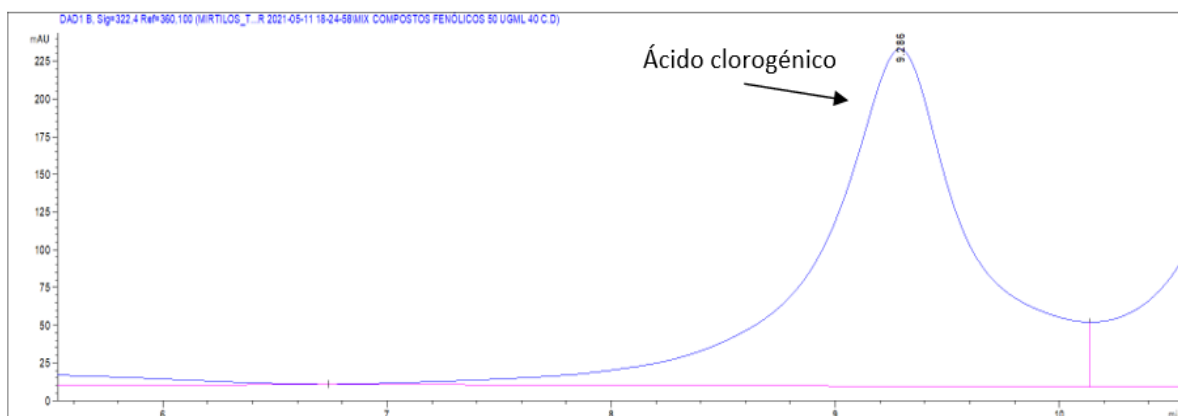


Figura XII. Cromatograma relativo ao ácido clorogénico à concentração de 50 µg/mL com as condições apresentadas no Método 5.

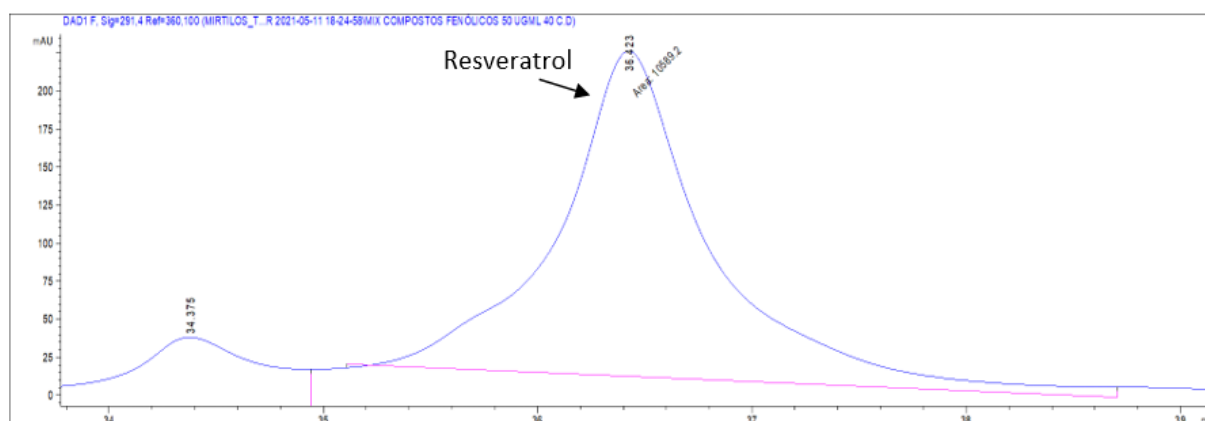


Figura XIII. Cromatograma relativo ao resveratrol à concentração de 50 µg/mL com as condições apresentadas no Método 5.

Tendo em conta os resultados obtidos foi considerado que o método se encontrava totalmente otimizado para a identificação de compostos fenólicos em mirtilos.

4.2. Aplicação do Método a Amostras Reais

Após otimização do método, procedeu-se a sua aplicação em amostras reais de forma a identificar estes compostos. Para efetuar a extração, inicialmente foram pesadas 10 g de mirtilos, procedendo-se, de seguida, à sua maceração com o auxílio de um almofariz. Após maceração foram pesadas 100 mg para dois tubos de ensaio diferentes, sendo que, ao primeiro, foram adicionados 10mL de água Milli-Q e, ao segundo, 10 mL de metanol, estando o extrato à concentração de 1mg/mL. Ambos os tubos foram sujeitos a agitação em vórtex e, posteriormente, as misturas foram filtradas com recurso a um filtro de 0,22 µm. 500µL de filtrado foram colocados em vials para posterior análise por HPLC-DAD.

Após análise cromatográfica, verificou-se que não tinham sido detetados compostos, possivelmente por a amostra se encontrar demasiado diluída. Como tal, repetiu-se o procedimento de extração acima descrito, mas o volume de água e de metanol foi reduzido a 1 mL, em vez dos 10mL usados anteriormente.

Desta forma, foi possível identificar alguns dos compostos em estudo. Contudo, dado que alguns dos compostos que não eluíram se encontram presentes em mirtilos, decidiu-se fazer novos ensaios. Optou-se por macerar 10g de fruto fresco e filtrar o próprio macerado, sendo este diretamente para um vial (extrato bruto de 10g). Procedeu-se, então, à análise cromatográfica, e foi possível identificar todos os compostos que já tinham eluído anteriormente, um composto que só tinha eluído em extrato metanólico e um composto que ainda não tinha eluído. Tendo em conta estes resultados optou-se por macerar uma maior quantidade de fruto fresco. Para o efeito, pesaram-se 50 g de fruto fresco e procedeu-se à sua maceração, filtração e análise (extrato bruto de 50g). Após a análise cromatográfica foi possível verificar que os resultados obtidos foram iguais aos obtidos com o extrato bruto de 10 g. Na tabela IX são apresentados os resultados obtidos com todos os extratos.

Tabela IX. Quadro resumo dos analitos identificados através do método analítico em estudo.

Analito	Extrato metanólico	Extrato aquoso	Extrato bruto 10g	Extrato bruto 50 g
Ácido gálico	✓	✓	✓	✓
Ácido clorogénico	✓	✓	✓	✓
Ácido caféico	✓	✓	✓	✓
Ácido vanílico	×	×	×	×
Ácido siríngico	✓	✓	✓	✓
Ácido p-cumárico	✓	✓	✓	✓

rutina	✓	✓	✓	✓
Ácido ferrúlico	✗	✗	✓	✓
Ácido elágico	✓	✓	✓	✓
quercetina	✗	✗	✗	✗
Peonidina	✓	✓	✓	✓
Malvidina	✓	✓	✓	✓
Laricitrina	✗	✗	✗	✗
Resveratrol	✓	✓	✓	✓
Camferol	✗	✗	✗	✗
Cianidina	✗	✗	✗	✗
Siringetina	✓	✗	✓	✓
Epicatequina	✓	✓	✓	✓

✓ - composto identificado ; ✗ - composto não identificado

De todos os compostos fenólicos em estudo não foi possível detetar a presença de canferol, cianidina, ácido vanílico, laricitrina e quercetina, apesar de, na literatura, se encontrar descrita a presença destes compostos em mirtilos (27, 28, 30, 33, 36, 47). Esta situação deve-se, provavelmente, ao facto destes se encontrarem presentes numa concentração demasiado baixa para serem detetados na análise cromatográfica realizada, ou devido à variedade de mirtilos utilizada neste trabalho.

Nas figuras XIV, XV, XVI e XVII estão representados, a título de exemplo, os cromatogramas obtidos de alguns dos compostos fenólicos encontrados no fruto fresco.

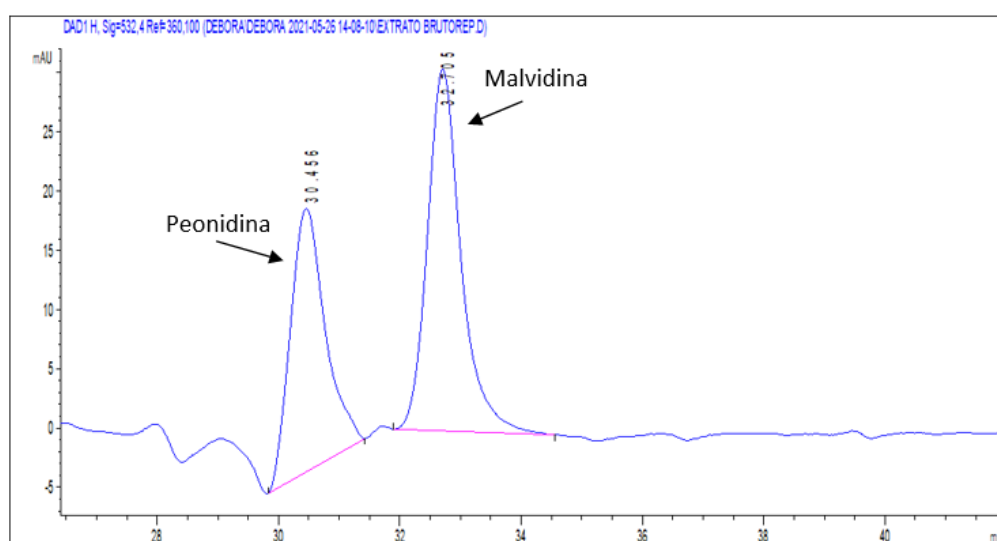


Figura XIV. Cromatograma da peonidina e malvidina presentes no extrato bruto de 10 g.

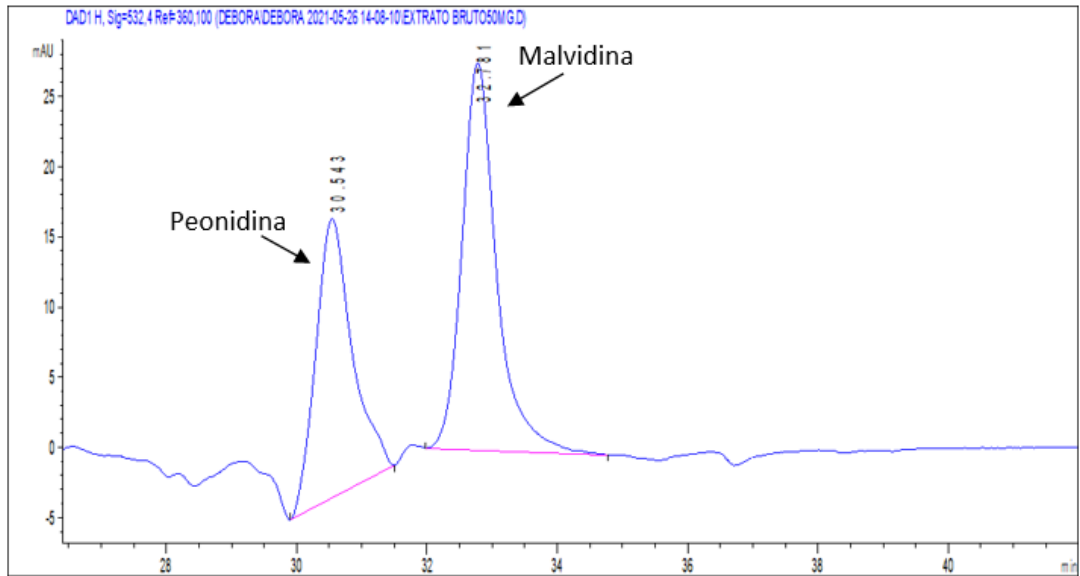


Figura XV. Cromatograma da peonidina e malvidina presentes no extrato bruto de 50 g.

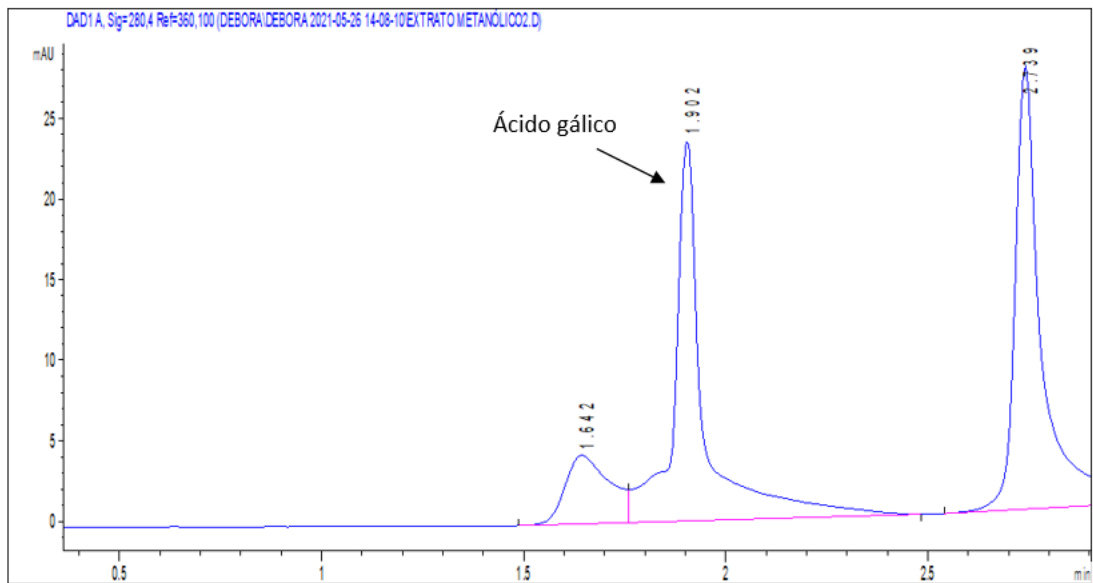


Figura XVI. Cromatograma referente ao analito ácido gálico presente no extrato metanólico.

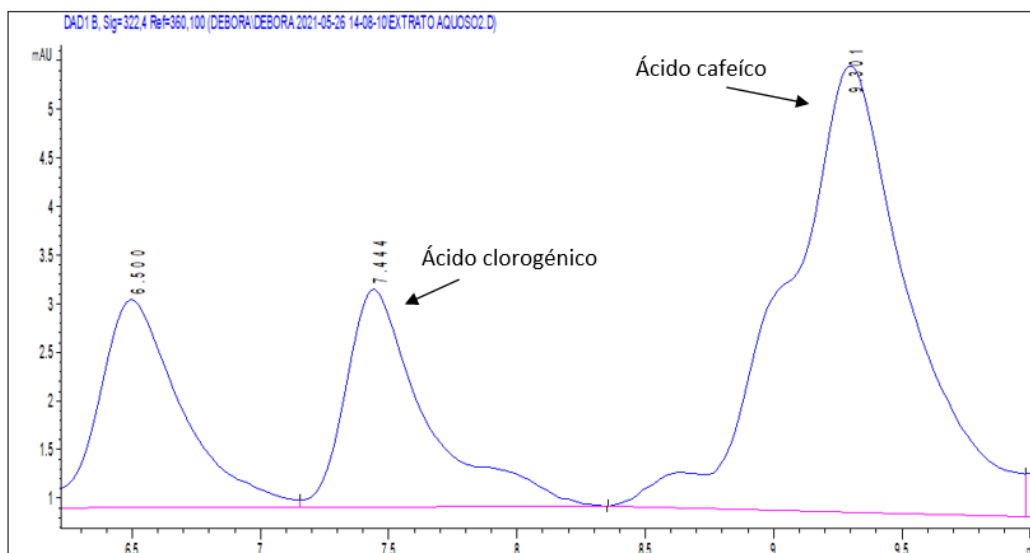


Figura XVII. Cromatograma dos ácidos clorogénico e cafeíco presentes no extrato aquoso.

5. Considerações Finais

- Foi desenvolvido um método simples e de fácil execução por HPLC-DAD que permitiu a análise qualitativa de compostos fenólicos presentes em mirtilos.
- O método otimizado permitiu identificar, de forma seletiva, 18 compostos fenólicos, sendo este aplicado a amostras de fruto fresco.
- Com base neste trabalho, poderá ser possível desenvolver, no futuro, um método quantitativo para avaliar a concentração de compostos fenólicos presentes em diferentes variedades de mirtilos, assim como avaliar a percentagem de compostos fenólicos presentes nas diferentes etapas de maturação do fruto ou nos processos de conservação.

6. Referências Bibliográficas

1. Luby, JJ, Ballington, JR, Draper, AD, Pliszka K, Austin, ME. Blueberries and cranberries (*Vaccinium*). *Acta Hort.* 1991;290:391-456
2. Reque PM, Steffens RS, Silva AM da, Jablonski A, Flôres SH, Rios ADO, et al. Characterization of blueberry fruits (*Vaccinium* spp.) and derived products. *Food Sci Technol.* 2015;34(4):773–79
3. Lopes da Fonseca L, Brás de Oliveira P. A Planta de Mirtilo. *Folhas Divulg AGRO* [Internet]. 2007;556(2):23. Available from: https://www.iniav.pt/images/publicacoes/livros-manuais/planta_mirtilo_morfologia_fisiologia.pdf
4. Fachinello, JC. Mirtilo. *Revista Brasileira de Fruticultura.* 2008;30(2)
5. Hancock J, Lyrene P, Finn C, Vorsa N, Lobos G. Blueberries and cranberries. In: Hancock JF, editor. *Temperate Fruit Crop Breeding.* 1st ed. Springer Netherlands; 2008. p. 115–50
6. Retamales, JB, Hancock, JF. *Blueberries.* 2nd ed. Boston: CABI; 2018. 423 p.
7. Raseira MCB, Antunes LEC. *A cultura do mirtilo.* 1st ed. Pelotas: Embrapa Clima Temperado. 2004. 67p.
8. Souza MB, Curado T, Vasconcellos FN e, Trigo MJ. Mirtilo- Qualidade pós colheita. *Folhas Divulg AGRO* [Internet]. 2007;556(8):32. Available from: http://www.iniav.pt/fotos/gca/8_mirtilo_qualidade_pos_colheita_1369137340.pdf
9. Serrado F, Pereira M, Freitas S, Martins S, Dias T. *Mirtilos, Guia de Boas Práticas para a Produção, Promoção e Comercialização* [Internet]. 2010 ;7. Available from: http://www.drapc.min-agricultura.pt/base/documentos/mirt_livro.pdf
10. Silveira NGÁ da, Vargas PN, Rosa CS da. Teor De Polifenóis E Composição Química Do Mirtilo Do Grupo Highbush. *Alim Nutr, Araraquara.* 2007;18(4):365–70
11. Beaudry R. Blueberry quality characteristics and how they can be optimized. *Annu Rep Michigan State Hort Soc.* 1992;122:140–5
12. Albrigo, LG; Lyrene, PM; Freeman B. Waxes and other surface characteristics of fruit and leaves of native *Vaccinium elliotti* Chapm. *J Amer Soc Hort Sci.* 1980;105(2):230–5
13. Yanyun Z. *Berry Fruit: Value-Added Products for Health Promotion.* 1st ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2007. 442 p

14. AJAP. A Cultura do Mirtilo - Manual de Boas Práticas para Culturas Emergentes [Internet]. 2017. Available from: https://culturasemergentes.ajap.pt/wp-content/uploads/2019/01/Manual_Culturas_Emergentes_Mirtilo_Digital-min.pdf
15. BeiraBerry [Internet]. [cited 2021 June 18]. Available from: <https://www.beiraberry.pt/farm>
16. Sousa MB, Curado T, Lavadinho C, Moldão-Martins M. A survey of quality factors in highbush and rabbiteye blueberry cultivars in Portugal. *Acta Hortic.* 2006;715:567–72
17. US Department of Agriculture ARS. USDA National Nutrient Database for Standard Reference [Internet]. 2016 [cited 2020 Sep 4]. Available from: <http://www.ars.usda.gov/nea/bhnrc/mafcl>
18. Bushwat RJ, Gann DFM, Cook WP, Bushway AA. Mineral and Vitamin Content of Lowbush Blueberries (*Vaccinium angustifolium* Ait.). *J Food Sci.* 1983;48(6):1878–1878
19. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010;4(8):118–26
20. Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Ass Med Brasil* 1997;43(1):61-8
21. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(10):1634-50
22. Angelo PM, Jorge N. Compostos fenólicos em alimentos - Uma breve revisão. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2007;66(1):1–9
23. Swanson BG. Tannins and Polyphenols. *Encycl Food Sci Nutr.* 2003;5729-33
24. Gan RY, Chan CL, Yang Q, Li H., Zhang D, Ge Y, et al. Bioactive compounds and beneficial functions of sprouted grains. In: *Sprouted grains*. 1st ed. St. Paul, MN, USA: AACC International Press; 2019. p. 191–246
25. Matos S, Guine R, Gonçalves F, Teixeira D. Avaliação dos compostos fenólicos e atividade antioxidante em mirtilos de diferentes proveniências geográficas. In: *120 Encontro de Química dos Alimentos Composição Química, Estrutura e Funcionalidade: A Ponte Entre Alimentos Novos e Tradicionais*. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Química; 2014. p. 332–5
26. Neto CC. Cranberry and blueberry : Evidence for protective effects against cancer and vascular diseases. *Molecular Nutrition & Food Research.* 2007;51:652–64

27. US Department of Agriculture ARS. Database for the flavonoid content of selected foods [Internet]. 2011 [cited 2020 Sep 29]. Available from: <http://www.ars.usda.gov/nea/bhnrc/mafcl>
28. Sellappan S, Akoh C, Krewer G. Phenolic compounds and antioxidant capacity of Georgia-grown blueberries and blackberries. *J. Agric. Food Chemistry*. 2002;50(8): 2432-38
29. Ayaz FA, Hayirlioglu-Ayaz S, Gruz J, Novak O, Strnad M. Separation, Characterization, and Quantitation of Phenolic Acids in a Little-Known Blueberry (*Vaccinium arctostaphylos* L.) Fruit by HPLC-MS. *J Agric Food Chem*. 2005;53:8116–22
30. Zardernowski R, Naczek M, Nesterowicz J. Phenolic Acid profiles in some small berries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2005;53: 2118-24
31. Giacalone M, di Sacco F, Traupe I, Topini R, Forfori F, Giunta F. Antioxidant and neuroprotective properties of blueberry polyphenols: A critical review. *Nutr Neurosci*. 2011;14(3):119-25
32. Ribeiro EP, Seravalli EAG. *Química de Alimentos*. 2nd ed. São Paulo:Blucher; 2007. 196 p
33. Stevenson D, Scalzo J. Anthocyanin composition and content of blueberries from around the world. *J Berry Res*. 2012;2(4):179–89
34. Faria A, Oliveira J, Neves P, Gameiro P, Santos-Buelga C, De Freitas V, et al. Antioxidant properties of prepared blueberry (*Vaccinium myrtillus*) extracts. *J Agric Food Chem*. 2005;53(17):6896–902
35. Spagolla, LC, Santos MM, Passos, LML, Aguiar, CL. Extração alcoólica de fenólicos e flavonóides totais de mirtilo “Rabbiteye” (*Vaccinium ashei*) e sua atividade antioxidante. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 2009;30(2):59-64
36. Gavrilova V, Kajd M, Gjamovski V, Stefova M. Separation , Characterization and Quantification of Phenolic Compounds in Blueberries and Red and Black Currants by HPLC-DAD-ESI-MS. 2011;59:4009–18
37. Guiné RPF, Matos S, Gonçalves FJ, Costa D. Evaluation of phenolic compounds and antioxidant activity of blueberries and modelization by artificial neural networks. *International Journal of Fruit Science*. 2018;18(2):199–214
38. Miniati, E. Assessment of phenolic compounds in biological samples. *Ann Ist Super Sanità*. 2007;43(4):362-368
39. Määttä KR, Kamal-Eldin A, Törrönen R. High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) Analysis of Phenolic Compounds in Berries with Diode Array and Electrospray Ionization Mass Spectrometric (MS) Detection: *Ribes* Species. *J Agric Food Chem*. 2003;51:6736–44

40. Ian ZQ, Hui-jun LI, Ping LI, En MR, Ang DT. Simultaneous Qualitation and Quantification of Thirteen Bioactive Compounds in Flos Lonicerae by High-Performance Liquid Chromatography with Diode Array Detector and Mass Spectrometry. *Chem. Pharm. Bull.* 2007;55(7):1073-76
41. Grace MH, Xiong J, Esposito D, Ehlenfeldt M, Ann M. Simultaneous LC-MS quantification of anthocyanins and non-anthocyanin phenolics from blueberries with widely divergent profiles and biological activities. *Food Chemistry.* 2019;277:336–46
42. Taruscio TG, Barney DL, Exon J. Content and Profile of Flavanoid and Phenolic Acid Compounds in Conjunction with the Antioxidant Capacity for a Variety of Northwest Vaccinium Berries. *J Agric Food Chem.* 2004;52:3169–76
43. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Bioanalytical method validation [Internet]. US Dep Heal Hum Serv. 2013 [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf>
44. Rodriguez-Mateos A, Cifuentes-Gomez T, Tabatabaee S, Lecras C, Spencer JPE. Procyanidin, Anthocyanin, and Chlorogenic Acid Contents of Highbush and Lowbush Blueberries. *J. Agric.Food Chem.* 2012;60: 5772–78
45. Aliaño-González MJ, Jarillo JA, Carrera C, Ferreiro-González M, Álvarez JÁ, Palma M, et al. Optimization of a Novel Method Based on Ultrasound-Assisted Extraction for the Quantification of Anthocyanins and Total Phenolic Compounds in Blueberry Samples (*Vaccinium corymbosum* L.). *Foods.* 2020;9(1763):1–20
46. Pimpão RC, Dew T, Oliveira PB, Williamson G, Ferreira RB, Santos CN. Analysis of Phenolic Compounds in Portuguese Wild and Commercial Berries after Multienzyme Hydrolysis. *J Agric Food Chem.* 2013;61(17):4053-62
47. Vrhovsek U, Masuero D, Palmieri L, Mattivi F. Identification and quantification of flavonol glycosides incultivated blueberry cultivars. *J Food Compos Anal* 2012;25:9–16

Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

O início da atividade farmacêutica, em Portugal, remonta ao ano de 1449, época em que os farmacêuticos eram denominados boticários e a profissão se centrava na preparação oficial de medicamentos ou substâncias medicamentosas (1).

Com a progressão dos anos, foram surgindo algumas alterações e o principal foco da atividade farmacêutica passou a ser a saúde e o bem-estar do doente. Atualmente, o papel do farmacêutico comunitário passa por promover o uso responsável e racional do medicamento, atuando em diversas áreas, como gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de diversos parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de um estilo de vida saudável (1, 2).

A farmácia comunitária é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde, constituindo um dos locais a que os utentes primeiramente recorrem quando necessitam de cuidados de saúde. O seu principal objetivo baseia-se na cedência de medicamentos sob condições que minimizem os riscos do uso dos medicamentos, de forma a reduzir as elevadas taxas de morbilidade e mortalidade a que estes estão associados (2). Dada a sua vasta distribuição geográfica, a nível nacional, e a elevada competência técnico-científica dos seus recursos humanos, as farmácias garantem, a todos os cidadãos, a acessibilidade ao medicamento e a equidade na prestação de cuidados de saúde de qualidade, independentemente da sua área de residência (1).

O presente relatório foi elaborado no âmbito do estágio curricular em Farmácia Comunitária, que realizei na Farmácia Reis, sob a orientação do Dr. Luís Dias. Decorreu durante o período de 1 de fevereiro a 11 de junho de 2021, e permitiu-me consolidar e por em prática todos os conhecimentos que adquiri ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

2. Caracterização e organização geral da Farmácia Reis

2.1. Contextualização, localização e horário de funcionamento

A Farmácia Reis situa-se na Rua Dr. João Mourato Grave, em Castelo Branco. Trata-se de uma zona maioritariamente habitacional, pelo que muitos dos indivíduos são utentes habituais, o que permite a existência de uma relação de confiança e proximidade entre estes e a equipa técnica da farmácia. É frequentada pelas mais diversas faixas etárias, contudo, a maioria dos utentes são idosos, muitos deles com patologias crónicas e polimedicados, o que exige uma especial atenção por parte dos profissionais de saúde, que diariamente prestam aconselhamento farmacêutico e promovem o uso racional do medicamento.

Nas suas imediações, encontram-se um centro veterinário e uma clínica dentária. Por esta razão, é frequente o atendimento de utentes com prescrições destes dois serviços. Além disso, localiza-se a 350 metros do Centro de Saúde São Tiago e a cerca de 700 metros do Hospital Amato Lusitano, pelo que muitos indivíduos recorrem à Farmácia Reis para levantar as suas receitas quando saem das consultas.

No que diz respeito ao horário de funcionamento, a farmácia encontra-se aberta ao público de segunda a sexta-feira das 9h às 19h30 e aos sábados das 9h às 13h. O dia de serviço ocorre a cada 11 dias, uma vez que existem 11 farmácias em Castelo Branco e cada dia corresponde a uma farmácia diferente.

2.2. Espaço físico da farmácia

2.2.1. Espaço físico exterior

Em conformidade com as recomendações e requisitos legais instituídos no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto que estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina, e com normas de Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) em Farmácia Comunitária, o aspeto exterior da farmácia é característico e facilmente identificável, graças ao letreiro com a designação “FARMÁCIA REIS” (Anexo I), existente na parte superior da entrada principal, e ao símbolo “cruz verde” (Anexo II), também presente na entrada, que se encontra iluminada quando a farmácia está em funcionamento e nas noites de serviço. A farmácia possui duas portas de entrada, uma principal, destinada ao público em geral, de fácil acesso para todos os cidadãos, mesmo para aqueles que são portadores de deficiência ou que possuem problemas de mobilidade, uma vez que dispõe de duas rampas (uma de cada lado) e de uma porta automática; e uma secundária, reservada para a equipa técnica, sendo que esta última dá acesso ao armazém e é também utilizada pelos fornecedores. Na porta de entrada principal, encontram-se informações relevantes para os utentes, nomeadamente o nome da diretora técnica, o horário de funcionamento e as farmácias de serviço no município de Castelo Branco (1, 3). Do lado de fora da farmácia é, ainda, possível visualizar uma montra, constituída por produtos alusivos à época do ano, e que é modificada regularmente por elementos da equipa.

2.2.2. Espaço físico interior

Segundo o artigo n.º 29 do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, e com o artigo n.º 2 presente na Deliberação n.º 1502/2014 de 3 de julho, as farmácias devem possuir uma área útil total mínima de 95 m² e dispor, obrigatoriamente e em separado, das seguintes divisões:

- a) Sala de atendimento ao público com, pelo menos, 50 m²;
- b) Armazém com, pelo menos, 25 m²;
- c) Laboratório com, pelo menos, 8 m²;
- d) Instalações sanitárias com, pelo menos, 5 m²;
- e) Gabinete de atendimento personalizado, com, pelo menos, 7 m².

Segundo o artigo n.º 3 da Deliberação acima citada, a farmácia pode, ainda, dispor de divisões facultativas, nomeadamente gabinete da direção técnica, zona de recolhimento ou quarto e área

técnica de informática e economato. A Farmácia Reis possui todas as divisões referidas, com dimensões conforme as legalmente exigidas, à exceção da área técnica de informática e economato (3).

2.2.2.1. Sala de atendimento ao público

A sala de atendimento ao público apresenta um ambiente calmo e profissional, dispondo das condições necessárias ao estabelecimento de uma comunicação ótima entre o profissional de saúde e o utente (1).

Podemos dividir esta divisão em duas secções: a área atrás dos balcões, reservada à equipa técnica da farmácia, e o restante espaço, onde os utentes podem circular livremente e aguardar que o seu número seja chamado, uma vez que a ordem dos atendimentos funciona através de um sistema de senhas. São disponibilizadas cadeiras para os utentes e/ou acompanhantes, para que estes possam aguardar de forma mais cómoda e confortável.

Na zona de espera, os utentes têm à sua disposição uma grande diversidade de produtos de saúde, dispostos em lineares de exposição, como são exemplo diversas marcas e gamas de cosméticos, produtos de puericultura, uma zona dedicada à saúde oral, com uma ampla variedade de pastas dentífricas e colutórios e, ainda, uma secção dedicada ao calçado ortopédico. Este espaço dispõe, ainda, de gôndolas com produtos sazonais que são alterados periodicamente, e de um medidor de tensão arterial e uma balança eletrónica, que fornece parâmetros como a altura, peso e Índice de Massa Corporal (IMC). Todos os produtos presentes nesta área encontram-se devidamente alarmados e marcados com o respetivo Preço de Venda ao Público (PVP).

Existem 4 postos de atendimento ao utente, compostos por todo o equipamento necessário ao atendimento, nomeadamente um computador com sistema informático Sifarma, uma impressora de talões de faturação e impressão no verso das receitas, um leitor ótico de código de barras e um leitor de cartão de cidadão. Existem dois terminais multibanco, sendo cada um deles partilhado por dois postos e, ainda, uma máquina automática de manipular dinheiro, que facilita o troco e economiza tempo nos atendimentos. Perante a situação pandémica atual, cada posto possui um acrílico, para evitar o contacto direto entre a equipa e os utentes, e dois dispensadores de álcool gel, um destinado aos utentes, e o outro destinado ao profissional que efetua o atendimento.

Nos balcões onde se situam os postos de atendimento, existem também gavetas destinadas a diversos fins: uma onde se guardam todas as receitas em papel provenientes dos atendimentos, outra destinada a materiais diversos, como pinças e tesouras, e um conjunto de gavetas onde se encontram adesivos. Existe ainda, em cada posto, uma gaveta com sacos de papel e de plástico.

Na área atrás dos balcões, reservada à equipa da farmácia, também existem alguns lineares para exposição de produtos de saúde, nomeadamente produtos e medicamentos de uso veterinário (MUV) não sujeitos a receita médica, produtos de higiene íntima, produtos bucodentários que não se encontram na zona de circulação dos utentes e alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Por baixo dos lineares existem gavetas deslizantes para armazenamento, por categoria,

de diversos tipos de produtos, como são exemplos testes de gravidez, copos para recolha de amostras biológicas, escovas de dentes e escovilhões e MNSRM que não estão expostos nos lineares.

2.2.2.2. Gabinete de atendimento personalizado

A Farmácia Reis dispõe de um gabinete de atendimento ao utente, situado no início do corredor adjacente aos balcões de atendimento. Destaca-se por ser um espaço individualizado e acolhedor, permitindo um atendimento privado.

Esta divisão destina-se, essencialmente, à prestação de outros serviços farmacêuticos, tais como a determinação de parâmetros biológicos como glicémia capilar, triglicéridos e colesterol total.

2.2.2.3. Área de armazenamento

A área de armazenamento da Farmácia Reis está dividida em duas secções.

No corredor que precede os balcões de atendimento, encontramos um conjunto de armários com gavetas deslizantes, divididas pelos seguintes módulos: medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) de marca em comprimidos ou cápsulas, xaropes, carteiras, vitaminas e suplementos, pílulas, produtos vaginais, inaladores, produtos de protocolo, pomadas e cremes, colírios, pomadas oftálmicas, injetáveis, produtos sistema, enemas, gotas, produtos de uso externo e ampolas. Cada módulo está organizado por ordem alfabética, ordem crescente de dosagem e ordem crescente de tamanho de embalagem, e cada gaveta encontra-se devidamente identificada. Ao lado destes armários, existe um frigorífico destinado ao armazenamento de produtos que necessitam de refrigeração, como é o caso das insulinas, vacinas, alguns produtos de aplicação vaginal, entre outros.

Num outro armário, também localizado neste corredor, ficam acondicionados os produtos encomendados pelos utentes, devidamente identificados com o nome do indivíduo que encomendou e com a data da requisição. Este armário está dividido em “Produtos pagos” e “Produtos não pagos”, sendo que na secção dos produtos pagos, estes se encontram organizados por ordem alfabética do nome dos utentes, e na secção dos não pagos, se encontram organizados em três gavetas: rececionados há 24 horas, rececionados há 48 horas, e rececionados há mais de 48 horas. Ao lado deste armário encontra-se um contentor da VALORMED.

A outra secção de armazenamento situa-se na zona mais interna da farmácia, ao pé da área de receção de encomendas. Nesta zona, encontramos diversas estantes com prateleiras e um armário com várias divisões. No armário, estão dispostos diversos produtos de saúde, separados por módulos, como sacos de ostomia, álcool etílico, água oxigenada, entre outros, e existem, ainda, gavetas destinadas ao armazenamento de amostras de alguns produtos, nomeadamente cosméticos. Nesta secção, encontram-se armazenados os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, em local próprio e isolado.

Nas primeiras estantes, estão acondicionados os medicamentos genéricos na formulação de comprimidos e cápsulas, em prateleiras e por ordem alfabética de princípio ativo. As restantes estantes constituem o armazém, onde são acondicionados os excedentes de todos os produtos de saúde, organizados por módulos e alfabeticamente, com a data de validade devidamente identificada.

2.2.2.4. Área de receção de encomendas

A área de receção de encomendas está equipada com uma secretária e uma cadeira, um computador com o *software* informático *Sifarma 2000*, uma impressora, um leitor ótico de código de barras e uma impressora de etiquetas. Por cima da secretária, existem diversas prateleiras, as quais contêm *dossiers* onde é arquivada documentação importante, nomeadamente notas de encomenda, notas de devolução e notas de crédito. Existem, ainda, gavetas onde são colocadas as faturas do mês, separadas por fornecedor.

Esta divisão dispõe, também, de dois telefones e um telemóvel, destinados ao contacto com os fornecedores, com outros profissionais de saúde e com os utentes.

2.2.2.5. Laboratório

Atualmente, a Farmácia Reis não prepara medicamentos manipulados, procedendo somente, caso o utente o solicite, à preparação de xaropes em que apenas é necessária a adição de água destilada. Contudo, o laboratório encontra-se perfeitamente apto para a manipulação de medicamentos, apresentando superfícies lisas e de fácil limpeza e dispondo de todo o equipamento e material necessário à preparação destes.

2.2.2.6. Instalações Sanitárias

A Farmácia Reis dispõe de duas instalações sanitárias, uma destinada aos utentes, situada ao lado do gabinete de atendimento personalizado, e outra para utilização pelos funcionários da farmácia, localizada ao pé da área de receção de encomendas.

2.3. Recursos humanos

De acordo com o artigo n.º 23 presente no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de agosto, e o artigo n.º 24 do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 16/2013 de 8 de fevereiro, as farmácias dispõem, pelo menos, de um diretor-técnico e de outro farmacêutico, sendo que os farmacêuticos podem ser coadjuvados por técnicos de farmácia ou por outro pessoal devidamente habilitado. A Farmácia Reis rege-se pela legislação em vigor e a sua equipa é constituída por 4 farmacêuticos – Dr.^a Regina Cardoso, Dr.^a Sofia Liberato, Dr. Luís Dias e Dr.^a Rosa Aparício –, 1 técnico de farmácia – Joana Costa –, e 3 técnicos auxiliares de farmácia – Hélio Almeida, Marta Amaro e Cátia Fernandes. Todos os profissionais supracitados estão devidamente identificados, possuindo, para o efeito, um cartão que contém o nome e o título profissional, respeitando o artigo n.º 32 do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto (3).

A direção técnica da Farmácia Reis encontra-se ao encargo da Dr.^a Regina Cardoso, que é também a proprietária da farmácia. Enquanto diretora técnica, a Dr.^a Regina cumpre todos os deveres que lhe são incutidos e que se encontram citados no artigo n.º 21 do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Estes são:

- a) Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;

- b) Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- c) Promover o uso racional do medicamento;
- d) Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- e) Garantir que os medicamentos e restantes produtos são dispensados em bom estado de conservação;
- f) Garantir que a farmácia apresenta condições adequadas de higiene e segurança;
- g) Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- h) Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha o asseio e a higiene;
- i) Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- j) Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação reguladora da atividade farmacêutica (3).

A equipa da Farmácia Reis é um exemplo de profissionalismo de excelência. Ao longo do meu estágio, foi perceptível o empenho e dedicação que todos os profissionais depositam nas suas funções, colocando o utente sempre em primeiro lugar.

2.4. Recursos Informáticos

A Farmácia Reis dispõe de um total de sete computadores, todos eles com acesso à internet e equipados com o *software* informático *Sifarma 2000*, que permite auxiliar nos processos de gestão e no atendimento, constituindo uma mais valia no desempenho da atividade farmacêutica. Através deste programa, é possível, entre outras funcionalidades, efetuar e rececionar encomendas, gerir devoluções, consultar vendas realizadas, controlar *stocks* e prazos de validade e elaborar o receituário mensal.

Cada membro da equipa técnica possui credenciais pessoais de acesso, que são utilizadas única e exclusivamente por esse profissional de saúde, o que facilita a monitorização e permite uma mais fácil identificação da origem de possíveis erros, tornando a sua resolução mais simples e rápida.

No atendimento, o *Sifarma 2000* reveste-se de extrema importância. Permite-nos dispensar MSRSM através da leitura de receitas eletrónicas e manuais (secção “Com Participação”), sendo possível atribuir diversos planos de participação, dispensar MNSRM e outros produtos de saúde (secção “Sem Participação”), efetuar vendas suspensas e posterior regularização, realizar devoluções e anular vendas. Através deste programa é, ainda, possível criar fichas de utente e consultar o histórico de compras destes, auxiliando no processo de dispensa e possibilitando um seguimento farmacoterapêutico individualizado dos utentes. Além disso, fornece informações relevantes ao utilizador no momento da dispensa, tais como: doses e posologias, grupos farmacoterapêuticos, interações medicamentosas e grau de gravidade destas, contraindicações e possíveis reações adversas.

Ainda dentro dos recursos informáticos, o estabelecimento encontra-se provido de um sistema de câmaras de vigilância, de modo a garantir a total segurança quer dos utentes, quer dos funcionários.

2.5. Informação e Documentação Científica

Para uma boa concretização da prática farmacêutica, é fulcral que as farmácias disponham de fontes de informação credíveis e atualizadas, disponíveis para consulta a qualquer momento do dia de trabalho.

Segundo o Manual das Boas Práticas para a farmácia comunitária, as farmácias devem dispor, obrigatoriamente, no momento da cedência de medicamentos, do Prontuário Terapêutico (PT) e do Resumo das Características do Medicamento (RCM), e de acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias devem possuir, nas suas instalações, da Farmacopeia Portuguesa, em edição de papel, em formato electrónico ou online, a partir de sítio da Internet reconhecido pelo INFARMED e de outros documentos indicados pelo INFARMED (1, 3). A Farmácia Reis encontra-se de acordo com o exigido, possuindo todos os exemplares referidos e, ainda, o Formulário Galénico Português, o Manual de Antibióticos Antibacterianos, a Legislação Farmacêutica. Por vezes, a pesquisa de informação pode, ainda, ser realizada ao nível do sistema informático *Sifarma* ou com recurso à *Internet*.

No decorrer do meu estágio, foram várias as vezes em que consultei informação nas fontes referidas, o que me permitiu adquirir mais conhecimento, de forma a prestar um melhor aconselhamento aos utentes.

3. Medicamentos e outros produtos de saúde

Segundo o artigo n.º 33, presente Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias podem possuir, para dispensa ao público, os seguintes produtos: medicamentos, substâncias medicamentosas, medicamentos e produtos veterinários, medicamentos e produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura e produtos de conforto (3). A Farmácia Reis dispõe de todos estes produtos e, durante o decorrer do meu estágio, foi-me possível contactar com todos eles, inicialmente apenas através da receção de encomendas e armazenamento dos produtos e, numa fase posterior, no atendimento ao público, sendo que cheguei, inclusive, a prestar aconselhamento sobre alguns produtos.

Posto isto, é importante clarificar alguns conceitos. Citando o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, que estabelece o Estatuto do Medicamento, um medicamento define-se 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 fisiológicas” (4). Dentro deste grande grupo, existem três conceitos que merecem especial: medicamentos genéricos, medicamentos manipulados e medicamentos psicotrópicos e estupefacientes.

Nos dias de hoje, os medicamentos genéricos têm uma crescente procura por parte da população, que se deve, principalmente, aos esforços das farmácias em implementar a política dos medicamentos genéricos e, também, aos preços reduzidos quando comparados com os medicamentos “de marca”. Contudo, uma considerável percentagem dos utentes mostra-se receoso aquando confrontado com a possibilidade da escolha de um medicamento genérico. Esta situação acontece, na grande maioria das vezes, porque os indivíduos, por carência de informação, possuem a ideia errada de que estes medicamentos são menos eficazes. Desta forma, importa referir a definição de medicamentos genéricos. Segundo o Estatuto do Medicamento, são descritos como “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” (4).

A Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, define medicamento manipulado como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Tanto a fórmula magistral como o preparado oficial podem ser preparados em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares (SFH), contudo, diferem entre si. A primeira refere-se à preparação do medicamento tendo por base uma receita médica e destinado a um doente em específico, ao passo que o segundo diz respeito à preparação do medicamento segundo as indicações de uma farmacopeia ou de um formulário e destina-se a ser dispensado ao doente que foi assistido por essa mesma farmácia ou SFH (5).

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes necessitam de controlo especial, uma vez que estão associados a casos de uso ilícito e tráfico. Para esse efeito, foi criado o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, que estabelece o regime jurídico do tráfico e consumo destas substâncias (6).

Alguns produtos, dentro dos quais se incluem os dispositivos médicos e os produtos cosméticos, não se enquadram na definição de medicamento, pelo que não estão incluídos nesta categoria e são denominados produtos de saúde. Ainda assim, necessitam de ser regulamentados e controlados, função que é assegurada pelo INFARMED.

4. Aprovisionamento e Armazenamento

4.1. Seleção de fornecedores e aquisição e requisição de encomendas

São três os principais fornecedores aos quais a Farmácia Reis efetua encomendas diárias: Alliance Healthcare, Plural – Cooperativa Farmacêutica e Empifarma. Aos primeiros dois, são realizados dois pedidos diários, enquanto que para a Empifarma apenas é feito um pedido. Menos regularmente, a farmácia também realiza encomendas à Coopprofar.

As encomendas diárias são efetuadas através do *Sifarma*, no qual foram estabelecidos, pela farmácia, stocks máximos e mínimos de cada produto. Com base nestes números, o *software* cria um pedido com as quantidades a encomendar de cada um, que podem ser alteradas pelo operador destacado para esta função, que consulta o histórico de vendas do produto e, com base nesta informação,

pondera as quantidades a encomendar. É de salientar que, caso um fornecedor apresente condições mais aliantes para um determinado produto que, usualmente, era pedido a outro fornecedor, esse produto pode ser removido da encomenda onde constava e ser transferido para o pedido para outro fornecedor.

Além dos pedidos diários, a farmácia realiza encomendas instantâneas, no momento do atendimento ao utente, caso o produto que este solicite não esteja em *stock*. Estes pedidos também são realizados através do *Sifarma*, e são tidos em consideração o preço de venda à farmácia (PVF) de cada fornecedor e o tempo que o produto demorará a ser entregue. Dentro desta encomendas, na presença de uma receita médica válida, certos medicamentos podem ser pedidos através da Via Verde do Medicamento, que é um projeto que consiste numa via excepcional de aquisição de determinados medicamentos, podendo ser ativada quando a farmácia não tem stock destes. A lista dos medicamentos abrangidos foi disponibilizada pelo INFARMED, e dela fazem parte Atrovent® unidose, Lovenox® 20 mg/0,2 mL 6 unidades, entre outros (7).

Por vezes, quando não se consegue efetuar o pedido informaticamente (por não se saber qual o código nacional do produto (CNP), por exemplo) ou existe urgência por parte do utente, o mesmo faz-se através de contacto telefónico diretamente com os fornecedores. Em ambas as situações, o utente é informado acerca da data esperada de receção do produto em questão e do preço deste, e pode optar por deixá-lo pago naquele momento ou proceder ao pagamento apenas na altura em que o for levantar. Caso o utente o solicite ou o profissional de saúde considere pertinente, o contacto telefónico do indivíduo é apontado no livro de reservas, juntamente com a anotação da encomenda, para que a farmácia entre em contacto com este assim que o produto estiver disponível para ser levantado.

A farmácia onde estagiei também efetua encomendas diretas a fornecedores. Geralmente, são realizadas pela diretora técnica, que averigua as propostas mais aliantes. Neste contexto, são encomendadas grandes quantidades de produtos a preços mais acessíveis, graças a descontos e bonificações. Alguns dos laboratórios a que a Farmácia Reis efetua este tipo de encomendas são a Generis®, a Zentiva® e a Ciclum®, entre outros.

No decorrer do meu estágio, tive oportunidade de realizar várias encomendas instantâneas e Via Verde, assim como de contactar via telefónica com os diversos fornecedores. Foi-me possível, também, realizar alguns pedidos diários com o apoio do meu orientador de estágio. O contacto direto com a realização de encomendas permitiu-me compreender a grande importância da existência de vários fornecedores: quando um produto se encontra esgotado num determinado fornecedor, temos outros como alternativa. Além disso, com uma maior diversidade de oferta, a farmácia consegue escolher as opções que lhe forem mais vantajosas.

4.2. Receção de encomendas

As encomendas são entregues pela porta traseira da farmácia, que dá acesso à zona de armazenamento de produtos e à área de receção de encomendas. Os produtos vêm armazenados em contentores de plástico, designados por “banheiras”, que são distinguíveis entre fornecedores.

Existem banheiras destinadas, exclusivamente, a produtos termolábeis e que, portanto, necessitam de condições especiais de armazenamento. Estas encontram-se devidamente identificadas e são aquelas que são abertas em primeiro lugar. Os produtos em questão são imediatamente armazenados, e são apontados a data de validade e o PVP dos mesmos para, posteriormente, se dar entrada destes.

Dentro de cada banheira constam a fatura ou guia de remessa da encomenda, em original e duplicado. A fatura contém as seguintes informações: identificação da farmácia e do fornecedor; número da fatura e respetiva data; a lista de produtos que constam na encomenda e, para cada um, a indicação do número de unidades pedido e a quantidade enviada, os respetivos CNP, PVF e PVP (este último apenas está presente caso se trate de um MSRM), o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) e os descontos, caso existam; a lista dos produtos encomendados mas não fornecidos, precedidos da respetiva justificação (produto esgotado, descontinuado ou sujeito a rateio); o número total de embalagens, o valor do *fee* e o valor total faturado.

Procede-se, então, à receção das encomendas. No computador situado na área destinada a este fim, abre-se o *Sifarma*, e a pessoa que for realizar esta tarefa inicia sessão com as suas credenciais de utilizador. Seguidamente, no separador “Encomendas”, seleciona-se “Receção de Encomendas” e aparece uma página com uma lista de pedidos, com o respetivo número, o fornecedor e tipo (manual, instantânea, entre outras). Por vezes, uma fatura engloba várias encomendas, pelo que o *software* tem a opção de selecionar vários pedidos e agrupá-los. É importante realçar que, quando as encomendas são efetuadas via telefónica, não aparecem nesta listagem, pelo que é necessário proceder à criação de uma encomenda manual com estes produtos, na secção “Gestão de Encomendas”, e posteriormente selecionar a opção “Enviar para papel”.

Depois de selecionar a encomenda pretendida, clica-se em “rececionar” e, na página que se abre, introduzimos o número da fatura e o valor total faturado. De seguida, inicia-se a leitura dos produtos através do código de barras, com o auxílio do leitor ótico, ou, quando não é possível, introduz-se o CNP manualmente. À medida que se receciona os produtos, tem-se especial atenção ao prazo de validade destes e ao seu PVP. Relativamente ao prazo de validade, caso não haja *stock* de determinado produto ou a validade inscrita seja inferior àquela que o *Sifarma* apresenta, procede-se à alteração da mesma no sistema informático. No que diz respeito ao PVP, se este for diferente do existente no *software* e o *stock* do produto for igual a zero, altera-se; caso existam unidades em *stock*, é colocado um papel à volta da embalagem, preso por um elástico, em que se informa a necessidade de alterar o PVP no momento da dispensa daquele produto. É, também, importante realçar que, quando se receciona um produto novo na farmácia, é necessário criar uma ficha de produto.

Depois da leitura de todos os produtos, é necessário conferir se os preços de faturação no programa coincidem com aqueles apresentados na fatura e, caso haja diferenças, é necessário corrigi-las. É, também, necessário estabelecer o preço de custo para determinados produtos que, por serem de venda livre, não têm PVP inscrito, como são exemplo os MNSRM. Nesta situação, é definida uma margem de lucro pela farmácia, consoante o IVA aplicado, e, com base nesta, calcula-se o preço de venda.

É de salientar que, durante todo este processo, é fulcral conferir se as unidades de cada produto foram enviadas nas quantidades faturadas, e se as mesmas se encontram em boas condições. Se, no fim, o número total de unidades e o valor total faturado presentes no *software* coincidirem com os valores da fatura, seleciona-se a opção “Terminar”. São anotados os números de registos de benzodiazepinas e psicotrópicos e as faltas do pedido são transferidas para um determinado fornecedor estipulado, dependendo do dia da semana, e a informação é comunicada ao INFARMED. As faturas originais são arquivadas em gavetas destinadas ao efeito, separadas por fornecedor, para posterior envio para a contabilidade.

Durante o meu estágio, foi-me permitido contactar inúmeras vezes com a receção de encomendas. De facto, foi uma das primeiras funções que desempenhei na farmácia, o que se revelou uma mais valia, na medida em que me proporcionou um contacto mais direto com os variados MSRM e restantes produtos de saúde, permitindo-me familiarizar com os nomes comerciais e com as diversas formas de apresentação dos produtos.

4.3. Marcação de Preços e Etiquetagem

De acordo com a Lei n.º 25/2011, de 16 de junho, a indicação do PVP na rotulagem dos medicamentos é obrigatória (8). Os MSRM apresentam um PVP definido, fixado pelo conselho diretivo do INFARMED I. P, e que se encontra inscrito na embalagem, pelo que a farmácia não pode proceder à sua alteração. Por outro lado, os MNSRM e outros produtos de venda livre não têm um PVP estabelecido, pelo que é necessário proceder ao seu cálculo no momento da receção da encomenda, tendo por base o PVF, o IVA aplicado (6 ou 23%) e a margem estabelecida pela farmácia, sendo importante referir que, na Farmácia Reis, o PVF utilizado para o cálculo do PVP, corresponde ao PVF intermédio dos seus 3 principais fornecedores (Alliance Healthcare, Plural – Cooperativa Farmacêutica e Empifarma), obtido por consulta do *Sifarma*. Após a atribuição do PVP, é necessário imprimir as respetivas etiquetas, que devem conter a designação do produto, o CNP, o código de barras, o PVP e o IVA, e proceder à sua colagem nas embalagens, tendo em consideração que estas não podem tapar informação importante, como o modo de utilização e os ingredientes.

4.4. Armazenamento

Durante a receção de encomendas, os MSRM genéricos, na forma de comprimidos ou cápsulas, são acondicionados numa caixa com a designação “Medicamentos Genéricos”, enquanto que todos os restantes produtos são colocados num carrinho próprio.

Após a receção, todos os produtos são devidamente armazenados em locais próprios, cumprindo as exigências relativamente às condições de humidade, temperatura e luminosidade. Os medicamentos termolábeis requerem condições especiais de armazenamento, sendo acondicionados num frigorífico com temperaturas situadas entre os 2°C e os 8°C, enquanto que os restantes produtos de saúde são armazenados em locais ao abrigo da luz, com uma percentagem de humidade inferior a 60 e com valores de temperatura que não ultrapassem os 25°C. Como referido anteriormente, os MSRM estão armazenados na zona mais interna da farmácia, ao passo que os restantes produtos de saúde se encontram na área de atendimento ao público.

De forma a controlar estes parâmetros, a farmácia dispõe de 4 termohigrómetros (um no frigorífico destinado ao armazenamento dos produtos termolábeis, outro na área de atendimento, e dois na zona de armazenamento), e os valores registados por estes aparelhos são analisados semanalmente pelo farmacêutico nomeado para esta função.

Todos os produtos existentes na farmácia encontram-se armazenados segundo a regra *First Expired, First Out*, em que os produtos com um prazo de validade inferior são os primeiros a sair, sendo colocados à frente daqueles que têm validade superior. Para facilitar na identificação dos produtos que expiram primeiro, no momento do atendimento, os produtos com validade superior são envolvidos por um elástico.

O armazenamento foi o primeiro tópico a ser abordado no meu estágio e é, sem dúvida, um passo extremamente importante, na medida em que é necessário preservar a integridade e estabilidade dos produtos de saúde, sem esquecer que estes devem estar acondicionados de forma a facilitar no momento do atendimento.

4.5. Controlo de stocks e prazos de validade

O controlo dos prazos de validade é de extrema importância, uma vez que não pode ser dispensado, ao utente, um medicamento ou outro produto de saúde cuja validade expire antes do término da sua utilização. Por exemplo, se determinada embalagem de medicamentos contiver trinta comprimidos, no momento da dispensa o prazo de validade desse mesmo medicamento tem de ser superior a 30 dias relativamente àquele dia.

No momento da receção de encomendas, são verificados os prazos de validade dos produtos que são rececionados. Contudo, é necessário efetuar um controlo regular da validade dos produtos de saúde que já se encontram na farmácia. Para o efeito, no início de cada mês é impressa, através do *Sifarma*, uma listagem dos produtos com prazo de validade igual ou inferior a 6 meses. Os profissionais de saúde responsáveis por esta tarefa analisam a lista e verificam, manualmente, a validade dos produtos em questão. Os produtos que se encontrem com validade reduzida mas que ainda possam ser dispensados, são identificados com etiquetas coloridas (Anexo III), para que a equipa os possa identificar mais facilmente; por sua vez, os produtos que se encontram prestes a expirar são recolhidos e posteriormente enviados ao fornecedor, que procede ao envio de uma nota de crédito ou, em alguns casos, ao envio do mesmo produto com uma validade superior.

Caso se verifique que o prazo de validade presente na listagem é inferior ao prazo de validade real do produto, procede-se à sua correção no *software*. Por vezes, esta situação pode ocorrer por o *stock* do produto estar errado. Estas são situações pontuais e, quando existem, são analisadas as compras e vendas do produto em questão para se descobrir a origem do erro e, posteriormente, o *stock* é corrigido.

4.6. Devoluções e Reclamações

São vários os motivos pelos quais é necessário proceder a uma devolução, sendo que os mais usuais são os seguintes: as embalagens dos produtos encontram-se danificadas, o prazo de validade destes é curto (expira dentro de seis meses ou menos) ou quando o produto foi encomendado por engano.

Nestas situações, é emitida uma nota de devolução através do programa *Sifarma*. Para isso, o operador acede ao separador “Gestão de Devoluções” e seleciona a opção “Criar/Alterar”. Nesta nova página, são pedidos alguns dados, como o fornecedor, a identificação dos produtos devolvidos, bem como o número de embalagens, o prazo de validade, o motivo de devolução e o número da encomenda de origem. É de salientar que apenas se pode criar uma nota de devolução com vários produtos, quer estes sejam iguais ou não, caso o motivo de devolução e a encomenda de origem sejam os mesmos.

Terminado o preenchimento dos dados, seleciona-se a opção “Terminar” e são impressos três exemplares da nota de devolução, que são carimbados e assinados pelo responsável pela devolução. O original e o duplicado, juntamente com o produto ou produtos em questão, são enviados para o fornecedor, ao passo que o triplicado é arquivado na farmácia, em *dossier* próprio, após ser assinado pelo indivíduo responsável pela distribuição.

5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O exercício da profissão farmacêutica deve fazer-se cumprir segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, que nos diz que a principal responsabilidade do farmacêutico se centra na saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral, colocando o bem dos utentes à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais, e ainda que o farmacêutico tem o dever de promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança e de exercer a sua profissão com a maior diligência, zelo e competência (9).

É no atendimento ao público que a interação entre farmacêutico, utente e medicamento é mais significativa. Como tal, no desempenho desta função, o farmacêutico deve demonstrar empatia e disponibilidade, e reforçar o facto de que o atendimento é sigiloso, de modo a estabelecer uma relação de confiança. No momento da dispensa, o farmacêutico deve fornecer informação oral importante relativa à medicação em questão, como a posologia, modo de administração e possíveis efeitos adversos que poderão surgir, adaptando o seu discurso em função de cada utente e, sempre que considere pertinente, ou caso o utente o solicite, o farmacêutico fornece esta informação por escrito.

Para o sucesso da terapêutica, é essencial que o utente compreenda toda a informação que lhe é fornecida. Para se certificar de que tal acontece e assegurar que é feito um uso racional e seguro dos medicamentos, o farmacêutico pode optar por pedir ao utente que lhe faça um resumo daquilo que lhe foi transmitido durante o atendimento, corrigindo e esclarecendo os pontos em que verifique

lacunas. O farmacêutico deve, ainda, reforçar a importância do cumprimento a prescrição, referindo os benefícios que esta prática lhe poderá trazer.

O meu primeiro contacto com o público deu-se ao fim de cerca de três semanas de estágio. No início, apenas assistia aos atendimentos realizados por membros da equipa técnica, sendo que depois comecei a realizar atendimentos sob supervisão e, mais tarde, quando o meu orientador de estágio considerou que me encontrava apta para tal, comecei a atender ao balcão de forma independente. A equipa técnica explicou-me a importância de desenvolver uma boa relação com os utentes, salientando a necessidade de adotar um discurso simples e prático. Em todos os atendimentos que realizei, mantive uma postura profissional e ética, adaptei-me aos utentes e às suas necessidades e certifiquei-me de que não abandonavam a farmácia sem estarem totalmente esclarecidos, tendo sempre em consideração o respeito pelo sigilo profissional.

6. Dispensa de Medicamentos

Segundo o Manual de Boas Práticas em Farmácia Comunitária, a dispensa de medicamentos é “o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos.”

A dispensa de medicamentos é uma função muito importante e de extrema responsabilidade. O farmacêutico deve promover o uso racional do medicamento e certificar-se de que a medicação prescrita é adequada ao utente e que este compreende a informação transmitida, de modo a evitar que o bem-estar e saúde do utente seja prejudicado pelo uso incorreto e/ou indevido da medicação.

6.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

São sujeitos a receita médica os medicamentos que: possam constituir um risco para a saúde do doente, directa ou indirectamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; possam constituir um risco, directo ou indirecto, para a saúde, quando utilizados frequentemente em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que estão destinados; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reacções adversas seja indispensável aprofundar; se destinem a ser administrados por via parentérica (4).

Dentro dos medicamentos sujeitos a receita médica, podemos enumerar três classes:

- **Medicamentos de receita médica renovável** – medicamentos destinados a determinadas doenças ou a tratamentos prolongados que podem ser adquiridos mais do que uma vez, não havendo necessidade de nova prescrição médica;
- **Medicamentos de receita médica especial** – medicamentos que estejam inseridos numa das seguintes situações: contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância

classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável; possam, quando utilizados anormalmente, originar riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais; contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considera pertinente englobar na situação anterior.

- **Medicamentos de receita médica restrita** - medicamentos cuja utilização deve ser reservada a certos meios especializados por se incluírem num dos seguintes casos: serem destinados a uso exclusivo hospitalar, devido às suas características farmacológicas, à sua novidade, ou por razões de saúde pública; destinarem-se a patologias cujo diagnóstico seja efectuado apenas em meio hospitalar ou estabelecimentos diferenciados com meios de diagnóstico adequados, ainda que a sua administração e o acompanhamento dos pacientes possam realizar-se fora desses meios; estarem destinados a pacientes em tratamento ambulatorio, mas cuja utilização seja susceptível de causar efeitos adversos muito graves, requerendo a prescrição de uma receita médica, se necessário emitida por especialista, e uma vigilância especial durante o período de tratamento (4).

Segundo a Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, a prescrição de MSRM deve ser feita por via eletrónica, podendo esta apresentar-se na forma materializada (receita eletrónica impressa) ou desmaterializada (receita apenas em formato eletrónico). Este tipo de receita encontra-se em vigor, em Portugal, desde 2015, e caracteriza-se por todo o processo de prescrição se dar a nível eletrónico. Contudo, perante algumas exceções legisladas, a prescrição pode ser efetuada manualmente (10, 11, 12).

A prescrição de um medicamento deve incluir, obrigatoriamente, a respetiva denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, a quantidade e a posologia. Contudo, existem dois casos em que se pode, excepcionalmente, incluir a denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado (AIM): quando se trata de uma prescrição de um medicamento com substância ativa para a qual não exista medicamento genérico participado ou para a qual só exista original de marca e licenças ou quando há uma justificação técnica do prescriptor quanto à insuscetibilidade de substituição do medicamento prescrito. É de salientar que, nesta última situação, apenas são admissíveis justificações técnicas quando se trata de uma prescrição de medicamentos com índice terapêutico estreito, quando existe uma suspeita fundada de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial ou quando se trata de uma prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias (10).

Para uma receita médica ser considerada válida, é necessário que contenha as seguintes informações: número da receita; local de prescrição ou respetivo código; identificação do médico prescriptor, incluindo o número de cédula profissional e, se for o caso, a especialidade; nome e número de utente; entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país, quando aplicável; referência ao regime especial de participação de medicamentos, se aplicável (10).

Antes de efetuar a dispensa de prescrições eletrônicas materializadas e manuais, o profissional de saúde deve conferir se todos estes pontos se encontram preenchidos e de forma correta.

6.1.1. Prescrição Manual

Como referido anteriormente, existem algumas exceções ao dever de prescrever eletronicamente. A via manual de prescrição pode ser utilizada se ocorrer falência do sistema informático, quando existe inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada, quando a prescrição é efetuada no domicílio, e noutras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês (10).

As receitas manuais possuem uma validade de 30 dias a partir da data da sua emissão e não são renováveis. Em cada receita, podem ser prescritos até 4 medicamentos diferentes, não ultrapassando o total de 4 embalagens por receita. De cada medicamento, pode ser prescrito um máximo de 2 embalagens, exceto no caso dos medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária, em que podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento. É importante referir que o número de embalagens prescritas deve constar em cardinal e por extenso (10, 11).

Para estas receitas serem válidas, precisam de incluir os seguintes elementos: identificação do local de prescrição e do médico prescritor, ou respetivas vinhetas; identificação da especialidade médica, se aplicável, e contacto telefónico do prescritor; identificação da exceção que justifica a prescrição por via manual; nome e número de utente; DCI da substância ativa; regime especial de comparticipação de medicamentos, representado pelas letras “R” (utente pensionista) e “O” (utente abrangido por outro regime especial de comparticipação), quando aplicável; identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos, caso seja aplicável; data de emissão; assinatura do médico prescritor (Anexo IV) (11).

É de salientar que este tipo de receitas não pode conter rasuras (ou quando tem, devem estar devidamente rubricadas pelo prescritor), diferentes caligrafias ou ser prescritas com canetas diferentes ou a lápis (11).

Antes da dispensa, o profissional que recebe a receita manual deve conferir se todas estas premissas estão presentes e, ainda, se a prescrição se encontra dentro da validade. Caso algo não esteja conforme o estabelecido, a receita não pode ser aceite e os medicamentos não podem ser comparticipados.

6.1.2. Prescrição Eletrónica Não Materializada ou Receita Sem Papel

Após a emissão da receita eletrónica, por parte do prescritor, os dados desta podem ser disponibilizados ao utente através do envio de uma SMS ou e-mail e uma guia de tratamento em formato de papel (Anexo V). Os dados enviados incluem a data de emissão, o número da receita, o código de acesso e o código de direito de opção. No momento da dispensa, para ter acesso à receita eletrónica, o profissional de saúde responsável pelo atendimento introduz o número da receita e o código de acesso. O código de direito de opção é introduzido quando o utente exerce o direito de opção por linha de prescrição (10, 12).

Na Receita sem papel, cada linha de prescrição contém apenas um medicamento, num máximo de 2 embalagens e com validade de 60 dias a partir da data de emissão, para medicamentos destinados a tratamentos de curta ou média duração, e num máximo de 6 embalagens e com uma validade de 6 meses, no caso de medicamentos destinados a tratamentos de longa duração. No caso dos medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária, podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento, ou até 12 embalagens se se tratarem de medicamentos para utilização por longos períodos de tempo. Em situações excepcionais, podem ser efetuadas prescrições com número de embalagens superior aos limites previstos, com validade até 12 meses, mediante fundamentação médica inscrita no processo clínico do utente (11). É importante realçar que, com as alterações introduzidas pela Portaria n.º 284-A/2016, a um utente, apenas podem ser dispensadas, por mês e por receita, no máximo 2 embalagens do mesmo medicamento ou, no máximo, 4 embalagens do mesmo medicamento, caso se trate de embalagem unitária. Contudo, podem ser dispensadas quantidades mensais superiores, através de justificação selecionada no *Sifarma* aquando o atendimento. São aceites as seguintes justificações: quantidade de embalagens para cumprir a posologia é superior a 2 embalagens por mês, ou 4 embalagens por mês, no caso de embalagem unitária; extravio, perda ou roubo de medicamentos; dificuldade de deslocação à farmácia; ausência prolongada do país (13). Posto isto, no momento da dispensa, o utente poderá optar por levantar todos os produtos prescritos (caso apresente uma das justificações supracitadas) ou apenas parte deles, sendo que é possível dispensar os restantes noutra dia ou até noutra farmácia (12).

A validade deste tipo de prescrições está dependente, além dos pontos referidos anteriormente, da inclusão da hora de prescrição e das linhas de prescrição (10).

6.1.3. Prescrição Eletrónica Materializada

Este tipo de prescrição eletrónica difere da prescrição eletrónica desmaterializada pelo facto de, neste caso, a receita se encontrar impressa (11). A sua leitura, no *software* informático, pode ser feita de duas maneiras: como se se tratasse de uma receita manual ou da mesma forma que se processa uma prescrição eletrónica desmaterializada.

Em cada receita, podem ser prescritos até 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita e com um máximo de 2 embalagens por medicamento. Caso os medicamentos prescritos se apresentem sob a forma de embalagem unitária, podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento, ou até 12 embalagens no caso de medicamentos de longa duração (11). À semelhança do que acontece nas prescrições eletrónicas desmaterializadas, também nestas o utente pode optar por dispensar, naquele momento, todos os produtos prescritos ou apenas parte deles, ficando os restantes disponíveis para levantamento posterior (12).

Estas receitas têm uma validade de 30 dias a partir da data da sua emissão, e podem ser renováveis com uma validade de 6 meses, desde que contenham medicamentos que se destinem ao tratamento de doenças crónicas (11).

Para serem consideradas válidas, estas prescrições devem conter, além da informação referida anteriormente, a DCI da substância ativa; a dosagem, forma farmacêutica, número de embalagens e a sua dimensão; a denominação comercial do medicamento, se aplicável; o código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM) ou outro código oficial identificador do produto, se aplicável; comparticipações especiais, quando aplicável; a data da prescrição; a assinatura autógrafa do prescriptor (Anexo VI) (10).

6.1.4. Planos de Comparticipação

Quando um medicamento é comparticipado, significa que determinado organismo suporta parte do seu custo, sendo que, nestes casos, o utente não paga o PVP total do medicamento, mas sim o valor resultante da diferença entre o PVP total e o valor comparticipado.

A legislação atual prevê a existência de comparticipação de medicamentos através de dois regimes: geral e especial (14).

No regime geral de comparticipação, o Estado paga uma percentagem do PVP dos medicamentos, segundo quatro escalões, consoante a sua classificação farmacoterapêutica: Escalão A, em que há 90% de comparticipação; Escalão B, com uma comparticipação de 69%; Escalão C, com 37% de comparticipação; Escalão D, que apresenta 15% de comparticipação (14). Os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos que integram os diferentes escalões encontram-se descritos no anexo da Portaria n.º 195 – D/2015, de 30 junho de 2015. É importante referir que a mesma Portaria nos diz que novos medicamentos, medicamentos cuja comparticipação seja ajustada no contrato de comparticipação ou medicamentos que, por razões específicas e após parecer fundamentado emitido no âmbito do processo de avaliação do pedido de comparticipação, fiquem abrangidos por um regime de comparticipação transitório, podem ser incluídos no Escalão D de comparticipação (15).

Em complementaridade à comparticipação pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), alguns utentes podem usufruir de outros organismos de comparticipação, mediante a apresentação de um cartão que o comprove. Os cartões mais apresentados na farmácia, durante o meu estágio, foram o dos serviços sociais da Caixa Geral de Depósitos, o do Serviço de Assistência do Sindicato dos Bancários (SAMS) e o da SÁVIDA.

O regime especial de comparticipação aplica-se a situações específicas que abrangem determinadas patologias ou grupos de doentes. Neste regime, a comparticipação pode ser efetuada em função de beneficiários, patologias ou grupos especiais de utentes e cidadãos estrangeiros com estatuto de refugiados ou com direito de asilo em Portugal (14). Nas prescrições é obrigatória a presença da letra “R” no caso dos utentes pensionistas, sendo que, neste caso, a identificação deste regime nas receitas manuais é completada com uma vinheta de cor verde. Caso se trate de um utente que é abrangido por outro regime especial de comparticipação, é requerida a presença da letra “O” e a menção ao diploma legal.

No caso dos beneficiários, a comparticipação do Estado no preço de medicamentos é acrescida de 5% no escalão A e de 15% nos restantes escalões, exceto nos casos em que os medicamentos cujos preços

de venda ao público sejam iguais ou inferiores ao 5º preço mais baixo do grupo homogéneo em que se inserem, em que a comparticipação é de 95% para todos os escalões (14).

6.2. Dispensa de Medicamentos Genéricos

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, um medicamento genérico é um “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.” (4).

As farmácias devem ter disponíveis para dispensa, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo (14).

Salvo algumas exceções, os medicamentos são prescritos por DCI da substância ativa, pelo que o utente pode, no momento da dispensa, optar entre o medicamento de marca ou um genérico. O profissional de saúde deve informar o doente sobre o medicamento comercializado que, cumprindo a prescrição, apresente o preço mais baixo e deve ser esse que dispensa ao utente, exceto se este, ao exercer o seu direito de opção, optar por outro mais caro (14).

6.3. Dispensa de Medicamentos Psicotrópicos e

Estupefacientes

Estes medicamentos só podem ser dispensados mediante a apresentação de uma receita médica e, caso se trate de uma prescrição manual ou eletrónica materializada, estes medicamentos têm de ser prescritos numa receita isolada, isto é, que não contenha outros medicamentos (11).

Depois de introduzir a receita no *Sifarma*, é necessário proceder ao registo de alguma informação para se poder prosseguir, nomeadamente o nome, morada, data de nascimento, idade e o nº do Bilhete de Identidade/Cartão de Cidadão (ou passaporte, no caso de estrangeiro) e respetiva data de validade, do doente e/ou do seu representante. Após o término da dispensa, é impresso um talão referente ao(s) medicamento(s) psicotrópico(s) dispensados, que é arquivado em dossier próprio, na farmácia, durante o período de 3 anos. Caso se trate de uma receita manual ou materializada, o utente ou o seu representante deve assinar o verso da receita de forma legível, de forma a comprovar a dispensa efetuada ou, caso não o saiba fazer, isso deve ser mencionado pelo profissional de saúde responsável pelo atendimento, no verso da receita.

Uma vez que se tratam de substâncias que necessitam de um controlo rigoroso, devido às suas propriedades, é necessário efetuar registos não só das entradas, mas também das saídas destes medicamentos. Até ao dia 8 de cada mês, a farmácia tem de enviar, ao INFARMED, a lista de saídas de todos os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes dispensados no mês anterior. Além disso, no final de cada ano civil, até dia 31 de janeiro, deve ser enviado para o INFARMED, em suporte digital e de forma separada, o “Balanço Entradas/Saídas” anual de medicamentos psicotrópicos e benzodiazepinas

Ao longo do meu estágio, tive oportunidade de dispensar diversos medicamentos psicotrópicos e, ainda, de conferir a lista de saídas a enviar mensalmente ao INFARMED.

6.4. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita

Médica (MNSRM)

Os MNSRM, tal como o próprio nome indica, não necessitam da apresentação de uma receita médica para poderem ser dispensados. Como tal, a sua utilização pode provir de aconselhamento farmacêutico ou de automedicação.

A automedicação é definida como a instauração de um tratamento medicamentoso (com MNSRM) por iniciativa própria do doente. O farmacêutico reveste-se de extrema importância nestas situações, pois deve procurar adquirir, através do diálogo com o utente, toda a informação necessária sobre o problema, como quais os sintomas, a sua duração, e se já foram tomados medicamentos, a fim de avaliar se está na presença de patologias menores ou se os sintomas podem ser associados a uma patologia grave, sendo necessário aconselhar o utente a procurar um médico. Caso se trate de uma situação autolimitante e que não justifique uma consulta médica, o farmacêutico ou outro profissional devidamente habilitado só deve proceder à dispensa de medicação caso considere pertinente e, se o fizer, deve ter em conta se o utente já faz alguma medicação e se esta poderá interferir com o MNSRM em questão e fornecer informação importante, como o modo de administração, a posologia e a referência a possíveis efeitos adversos que podem ocorrer (1). É de extrema importância que o farmacêutico assegure que o utente entendeu corretamente toda a informação transmitida, de forma a ser feito um uso racional e correto do medicamento. A lista das situações passíveis de automedicação encontra-se presente no anexo do Despacho nº17690/2007, de 23 de julho (16).

A dispensa de MNSRM também pode ser feita, como referido acima, através de indicação farmacêutica. Nestas situações, o utente recorre à farmácia com queixas relativas a um determinado problema e, após avaliação do mesmo e caso considere que se trata de um problema de saúde menor, não grave, autolimitante, de curta duração e que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente, o farmacêutico responsabiliza-se pela selecção de um medicamento não sujeito a receita médica ou de eventual tratamento não farmacológico que considere pertinente para solucionar o problema de saúde em questão (1).

Durante o meu estágio, tive oportunidade de realizar diversos aconselhamentos farmacêuticos. Procurei sempre obter toda a informação necessária sobre o problema de saúde que os utentes apresentavam, através do diálogo com estes, e, em conjunto com a equipa técnica da farmácia, chegar à melhor solução para o problema, quer esta fosse a dispensa de um MNSRM ou o reencaminhamento do utente para o médico.

7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

7.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene

Citando o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, por produto cosmético entende-se “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” (17).

Os cosméticos são dos produtos de saúde sobre os quais os utentes mais pedem aconselhamento, pelo que é necessário que o farmacêutico esteja devidamente informado sobre as diferentes marcas e gamas de produtos, a fim de poder indicar o(s) produto(s) mais indicado(s) para cada situação. Esta é uma área que se encontra em constante atualização, sendo necessário haver uma formação constante dos profissionais de saúde, para poderem acompanhar a evolução do mercado cosmético.

Na Farmácia Reis, são vastas as opções de produtos cosméticos e de higiene que podemos encontrar. Existem diversos lineares, divididos por marcas comerciais, de entre as quais posso destacar A-derma®, Avène®, Caudalie®, Eludril®, ISDIN®, La Roche-Posay®, Roger&Gallet® e Vichy®.

Foram vários os aconselhamentos, sobre este tipo de produtos, que realizei ao longo do meu estágio. Ao início, esta foi a área em que me senti menos à vontade. Contudo, graças às formações a que assisti na farmácia, de marcas como a Caudalie®, por exemplo, e à grande disponibilidade para me ensinar e esclarecer que a equipa da farmácia sempre me ofereceu, adquiri mais conhecimentos e ganhei ferramentas que me permitem prestar um melhor aconselhamento aos utentes. Também a experiência que fui ganhando, com os aconselhamentos que sucessivamente realizei, me permitiu sentir mais confiança e à-vontade nesta temática.

7.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

De acordo com o Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro, os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos são “uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos.” (18).

Estes produtos visam assegurar os nutrientes essenciais que os indivíduos não conseguem obter através da dieta. São utilizados numa diversidade de situações, como na terapêutica de estados

diarreicos e eméticos, em casos de disfagia, quando o doente se encontra num estado de subnutrição, em doenças autoimunes gastrointestinais, em doentes oncológicos, entre outras. Podem ser usados como complemento dietético ou como fonte alimentar única do doente.

Durante o meu estágio, dispensei alguns produtos desta categoria, sendo que aqueles que tiveram maior procura, durante o meu estágio, foram as bebidas hiperproteicas e as hipercalóricas (como são exemplo as bebidas Resource®).

7.3. Produtos dietéticos infantis

Quando os bebés não são amamentados pela mãe, existem outras opções que podem ser utilizadas. É o caso dos leites em pó, que são uma alternativa eficaz ao leite materno.

Para crianças pequenas, existem diversos produtos dietéticos disponíveis, destinados à alimentação de transição, como são exemplos alguns leites e papas, assim como direcionados para algumas patologias, como obstipação, regurgitação e cólicas.

Na Farmácia Reis, podemos encontrar uma grande diversidade destes produtos, sendo que, durante o meu estágio, assisti e realizei alguns aconselhamentos dentro desta área.

7.4. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais (Nutracêuticos)

Os suplementos alimentares são entendidos como géneros alimentícios e constituem fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, pelo que se destinam a complementar e/ou suplementar uma dieta normal, e podem apresentar-se na forma de cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós (forma doseada).

É importante alertar que não são alimentos, pelo que não devem ser utilizados como substitutos de refeições, e também não são medicamentos, razão pela qual não podem fazer referência a propriedades profiláticas, de tratamento ou cura de doenças ou dos seus sintomas.

A sua introdução no mercado não exige a apresentação de ensaios de segurança e é, apenas, precedida por uma notificação à Autoridade Competente, a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), que também assegura o registo e análise das reações adversas que estes produtos poderão causar, pela disponibilização, no seu portal, de um formulário para notificação de reações adversas (19).

Estes produtos podem interagir com determinadas medicações que os utentes estejam a fazer, pelo que é importante, durante o atendimento, que o profissional de saúde se certifique de que não existe risco de interação. Nos atendimentos que presenciei e realizei, os suplementos mais procurados foram os destinados ao combate à fadiga (física e psicológica), ao aumento da performance e da memória e os indutores de sono.

7.5. Medicamentos e produtos de uso veterinário

De acordo com o Decreto-lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, medicamento veterinário corresponde a “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.” (20). Quanto à dispensa, os MUV podem ser classificados em medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária, medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária e medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários (21).

Na Farmácia Reis, é possível encontrar uma grande panóplia destes produtos e a sua procura é recorrente. Relativamente aos produtos e medicamentos veterinários não sujeitos a receita, os mais requisitados são os desparasitantes internos e externos, como coleiras, pipetas e comprimidos. De forma a seleccionar o tratamento mais adequado, é fulcral questionar o utente sobre a espécie, peso e idade do animal em questão. É, ainda, de salientar que, quando o utente pretende adquirir um desparasitante interno para o seu animal de estimação, é importante aconselhá-lo a efetuar a desparasitação de todo o agregado familiar.

A dispensa de MUV sujeitos a receita é, também, uma prática constante na farmácia onde estagiei, uma vez se situa nas proximidades de uma clínica veterinária, tal como referido anteriormente. Nestes casos, é importante o farmacêutico conferir se a medicação prescrita pelo médico veterinário vai de encontro às características do animal e, caso se note alguma irregularidade, é necessário entrar em contacto com o prescritor. Durante o meu estágio, ocorreu uma situação em que o utente apresentou uma prescrição de um medicamento numa dosagem superior à recomendada para o peso do animal, pelo que se entrou em contacto com o médico para esclarecer a situação.

7.6. Produtos de Puericultura

A Farmácia Reis dispõe, na área de atendimento ao público, de uma extensa zona dedicada a produtos de puericultura. Neste espaço, é possível encontrar biberões, chupetas, produtos cosméticos para o bebé e para a recém-mamã, alguns brinquedos, entre outros.

No meu estágio, dispensei alguns destes produtos, o que me permitiu obter mais conhecimento e à vontade sobre o assunto, uma vez que era uma temática com a qual ainda não tinha tido muito contacto.

7.7. Dispositivos Médicos

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

meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; controlo da concepção.” (22).

Segundo determinados critérios, como os riscos e incidentes inerentes à sua utilização, a duração do contacto com o corpo humano e a invasibilidade, os dispositivos médicos podem ser classificados em 4 grupos distintos: dispositivos médicos de classe I (baixo risco), classe IIa (baixo médio risco), classe IIb (alto médio risco) e classe III (alto risco) (23).

Nas farmácias, também podem ser encontrados dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, como é o caso dos dispositivos utilizados para autodiagnóstico (testes de gravidez, por exemplo) e os recipientes para colheita de amostras, esterilizados e não esterilizados (23). Dentro desta classe de dispositivos, encontram-se os testes rápidos para deteção da Covid-19, que são testes rápidos de antigénio (TRAg), destinados a amostras da área nasal anterior interna, e estão disponíveis para dispensa em farmácias e locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica autorizados desde abril de 2021, para utilização não profissional. Neste âmbito, foi elaborada a Portaria n.º 56/2021, de 12 de março, que estabelece um regime excecional e temporário para a realização em autoteste de testes rápidos de antigénio (24). No momento da dispensa destes testes, importa explicar ao utente o modo correto de utilização, e ainda alertar para a necessidade de contactar a Linha Saúde 24 na presença de um teste positivo ou, mesmo na presença de um resultado negativo, caso apresente sintomas ou tenha estado em contacto com alguém que testou positivo à Covid-19.

Na Farmácia Reis, tive oportunidade de dispensar e prestar aconselhamento sobre variados dispositivos médicos, sendo que os mais procurados foram testes rápidos para deteção da Covid-19, testes de gravidez, canetas de insulina, luvas cirúrgicas, pulsos, meias e joelheiras elásticas, meias de compressão e compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas.

8. Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia

Mais do que um local de dispensa de medicamentos, a farmácia é um espaço de promoção de saúde. Como tal, são prestados diversos serviços que visam proporcionar bem-estar aos utentes e que permitem a monitorização de vários parâmetros de saúde e, eventualmente, o despiste de possíveis patologias.

A Farmácia Reis oferece, aos seus utentes, a prestação de diversos cuidados de saúde, dos quais destaco a medição do peso, altura e IMC, da pressão arterial e de parâmetros bioquímicos, nomeadamente glicémia capilar, colesterol total e triglicéridos.

Durante o meu estágio, tive oportunidade de realizar a medição de todos os parâmetros supracitados e de aconselhar o utente mediante os valores obtidos.

8.1. Medição do Peso, Altura e IMC

A Farmácia Reis dispõe, na sala de atendimento ao público, de uma balança eletrônica que permite medir o peso e a altura e calcular o IMC. Os utentes podem utilizar a balança de forma independente, seguindo as instruções que a mesma transmite, ou solicitar o auxílio de um membro da equipa técnica. É importante referir que o indivíduo deve permanecer direito, com o olhar direcionado para a frente.

Finalizado o processo, a balança emite um talão em que constam os valores medidos. Em muitos dos casos, os utentes questionam o profissional de saúde que os acompanha sobre os valores obtidos, sendo que este deve possuir a capacidade de os analisar e explicar ao utente, referenciando medidas não farmacológicas que podem ser adotadas, caso se justifique (em situações de excesso de peso, por exemplo).

8.2. Medição da Pressão Arterial

A medição da pressão arterial é efetuada com recurso a um tensiómetro de braço automático, que se encontra acoplado à balança eletrônica referida em cima. Da mesma forma que os valores do peso, altura e IMC, os utentes podem efetuar a medição da pressão arterial de forma autónoma ou pedindo ajuda a um dos profissionais de saúde. Antes de começar a medição, é fundamental questionar a pessoa se caminhou até à farmácia e se bebeu café ou fumou nos últimos 30 minutos, uma vez que estes fatores vão afetar negativamente os valores. É, também, importante, saber se o indivíduo é hipertenso e se está a ser medicado para essa patologia.

Para efetuar a medição, é pedido, ao utente, que repouse durante 5 minutos e que se sente mantendo uma postura direita, sem as pernas cruzadas, e que coloque o braço no tensiómetro, à altura do coração. É extremamente importante informar o utente que não se pode mexer ou falar durante o procedimento.

Assim que a medição termina, é emitido um talão onde estão registados os valores de pressão arterial sistólica e diastólica e de frequência cardíaca. O farmacêutico ou outro profissional de saúde deve analisar os resultados e comunicá-los ao utente (Tabela X). Se se justificar, deve sugerir medidas não farmacológicas e promover a alteração de hábitos errados ou, em situações que considere mais graves, aconselhar o utente a procurar um médico. Caso o médico já tenha instaurado um tratamento farmacológico ao utente, mas este não o cumpra, deve-se salientar a importância da toma correta da medicação e incentivar o doente a fazê-lo.

Tabela X. Classificação da pressão arterial em adultos, de acordo com os valores da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD) (25).

Valores de PAS e PAD	Classificação
PAS < 120 e PAD < 80	Ótima
PAS 120-129 e/ou PAD 80-84	Normal
PAS 130-139 e/ou PAD 85-89	Normal-Alta
PAS 140-159 e/ou PAD 90-99	Hipertensão Arterial (HTA) Grau I
PAS 160-179 e/ou PAD 100-109	HTA Grau II
PAS ≥ 180 e/ou PAD ≥ 110	HTA Grau III
PAS ≥ 140 e PAD < 90	Hipertensão Sistólica Isolada

A Farmácia Reis fornece, aos utentes, cartões em que o farmacêutico regista os valores obtidos, precedidos pela data da medição. Assim, sempre que o indivíduo mede a pressão arterial na farmácia, os valores são apontados nesse mesmo cartão, o que permite um melhor acompanhamento da situação de cada utente.

Durante o estágio, foram inúmeras as vezes que prestei auxílio e aconselhei no âmbito da medição da pressão arterial. Sugeri mudanças no estilo de vida sempre que assim o achei necessário, e em situações em que os valores se encontravam muito elevados, aconselhei os utentes a procurar um médico.

8.3. Medição da Glicémia Capilar, do Colesterol Total e dos Triglicéridos

Estes parâmetros bioquímicos são medidos com recurso a um aparelho de medição apropriado com as respetivas tiras teste. Devido à atual situação de pandemia, a Farmácia Reis optou por passar a realizar estes testes ao balcão, ao invés de os efetuar no gabinete de atendimento personalizado, como acontecia anteriormente. Para tal, toda a zona em que se realiza a medição é desinfetada antes e após o procedimento.

Primeiramente, é necessário questionar se o utente se encontra em jejum. No caso da medição de triglicéridos, o utente deve estar em jejum há, no mínimo, 12 horas, ao passo que, para a medição da glicémia capilar, o utente pode ou não estar em jejum, sendo importante ter esse aspeto em consideração para a interpretação dos valores, e para a medição do colesterol, apesar de ser recomendado o utente estar em jejum, não é algo mandatário.

Depois de ter estes fatores em consideração e de obter o consentimento do utente, o farmacêutico faz uma pequena picada no dedo do indivíduo, previamente desinfetado com álcool, e recolhe o sangue até preencher a totalidade da zona de teste da tira, já inserida no aparelho de medição. Posteriormente, analisa os valores obtidos (Tabelas XI e XII), alertando o utente para valores fora dos limites considerados normais, podendo promover medidas não farmacológicas ou, em casos em que considere necessário, recomendar ao utente que consulte o seu médico. Tal como acontece na pressão arterial, caso o utente esteja medicado e não cumpra a posologia, é fulcral aconselhá-lo a tomar a medicação corretamente, realçando os benefícios que podem advir dessa prática.

Tabela XI. Valores de referência e sugestivos de DM (Diabetes Mellitus) de glicémia capilar (mg/dl) (26).

	Pré-Prandial	Pós-Prandial
Valores de referência	<110	<140
Valores sugestivos de DM	≥126	≥200

Tabela XII. Valores de referência de colesterol total e triglicéridos (mg/dl) (27).

	Colesterol	Triglicéridos
Valores de referência	<190	<150

Na fase inicial do meu estágio, a equipa disponibilizou-se para eu poder treinar neles a medição destes parâmetros. Posteriormente, comecei a realizar as medições nos pacientes que o solicitavam, o que me permitiu ganhar bastante prática.

9. Dispensa de Medicamentos Hospitalares

Com a declaração da COVID-19 como pandemia internacional, foi necessário adotar algumas medidas para conter a sua expansão. Uma vez que as deslocações aos hospitais aumentam o risco de exposição à doença, em Portugal foi adotado um regime de proximidade por parte dos SFH, de caráter temporário e excecional, que permite que os medicamentos outrora dispensados em farmácia hospitalar, através do regime de ambulatório, sejam levantados numa farmácia comunitária (28). A Farmácia Reis aderiu a este regime, pelo que me foi possível acompanhar, por diversas vezes, o processo de rececionamento e dispensa de medicação hospitalar.

Quando o utente solicita a dispensa da medicação em meio comunitário, a farmácia é informada, por e-mail, de que irá receber a medicação hospitalar destinada a determinada pessoa, por meio de um distribuidor. Para efetuar o registo da medicação, é necessário abrir a ficha do utente a que esta se destina, e entrar no *Sifarma* clínico, procedendo-se, de seguida, à inserção do nome do medicamento, número de lote, quantidade dispensada e data de validade. Posteriormente, o utente é informado, via telefónica, que a sua medicação hospitalar já se encontra disponível na farmácia.

Durante a dispensa, que só pode ser efetuada por um farmacêutico, o utente deve ser questionado relativamente a novos sinais ou sintomas que possam sugerir interações medicamentosas, efeitos adversos relacionados com a medicação em questão ou agravamento da doença. Caso a resposta seja positiva, é necessário transmitir essas informações, de forma imediata, aos SFH.

Finalizado o atendimento, o farmacêutico responsável envia os dados da dispensa aos SFH, via e-mail, confirmando que esta foi efetuada.

10. Preparação de Medicamentos

A preparação de medicamentos é uma prática recorrente em farmácia comunitária. A farmácia onde estagiei não prepara medicamentos manipulados, pelo que apenas efetuei e dispensei preparações extemporâneas.

10.1. Preparações Extemporâneas

As preparações extemporâneas referem-se a medicamentos pouco estáveis aquando a sua reconstituição, pelo que a sua preparação só é efetuada no momento da dispensa. Maioritariamente, dizem respeito a formas farmacêuticas sólidas, como pós, às quais é adicionada uma quantidade pré-definida de água destilada. Na sua preparação, é necessário ter em atenção alguns aspetos: agitar o

frasco que contém o pó, de forma a garantir que este se solta do fundo e das paredes do recipiente; adicionar a água destilada, tendo em consideração a marca existente no frasco ou, quando esta não está presente, o volume de água a adicionar; agitar o frasco após a reconstituição, para assegurar que se obtém uma solução homogénea e que não ficam resíduos de pó no fundo do frasco. O prazo de validade é relativamente curto, sendo indicado pelo fornecedor.

No momento da dispensa, o farmacêutico deve alertar o utente para a necessidade de conservar a preparação no frigorífico, de agitar o recipiente antes de utilizar, e relativamente ao prazo de validade da mesma.

No decorrer do estágio, tive oportunidade de realizar este tipo de preparações, sendo que as mais usuais correspondiam a antibióticos orais. Durante a dispensa, tive sempre o cuidado de informar os utentes sobre o modo de uso e conservação destas suspensões.

11. VALORMED

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos que se responsabiliza pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso ou com validade expirada. Desta forma, a recolha e tratamento destes medicamentos ocorre de forma segura, preservando o ambiente e protegendo a saúde pública, na medida em que, desta forma, os medicamentos nestas condições não se encontram acessíveis como os restantes detritos urbanos. É de salientar que, nestes contentores, não podem ser depositados agulhas, seringas ou qualquer outro material corto-perfurante, termómetros de mercúrio, aparelhos elétricos ou eletrónicos, material de penso e cirúrgico, produtos químicos ou detergentes, fraldas e radiografias (29).

A Farmácia Reis dispõe de um contentor VALORMED, situado no início do corredor que precede a zona de atendimento e antecede a área de armazenamento, encontrando-se fora do alcance do público. É importante sensibilizar os utentes para este assunto e incentivá-los a deixar os seus medicamentos fora de uso na farmácia. Para o efeito, podem entregá-los no balcão de atendimento a qualquer profissional da equipa técnica, que os deposita no contentor. Quando este se encontra cheio, é devidamente fechado e procede-se ao seu registo no *Sifarma*. Primeiramente, o respetivo código de barras é lido com o auxílio de um leitor ótico, e seleciona-se o distribuidor para o qual queremos enviar o contentor, sendo que, usualmente, a Farmácia Reis os envia para a Alliance Healthcare. Finalizado o registo, é impresso o documento, que é anexado ao contentor que, posteriormente, será recolhido pelo fornecedor selecionado.

Ao longo do meu estágio, recebi diversos medicamentos fora de uso e/ou fora do prazo de validade, por parte dos utentes, depositando-os no VALORMED. Desempenhei também um papel ativo na sensibilização dos utentes para esta temática. Além disso, assisti e efetuei todo o processo relativo ao fecho, registo e recolha dos contentores.

12. Farmacovigilância

A Farmacovigilância é “a ciência e conjunto de atividades relacionados com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis (ou reações adversas) ou qualquer outro problema de segurança relacionado a medicamentos, visando melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública.” (30).

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), criado em 1992 e coordenado pelo INFARMED, é responsável pela monitorização da segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado nacional. Trata-se de um sistema descentralizado, composto por 9 Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF), localizadas em Guimarães, no Porto, em Coimbra, na Covilhã, Lisboa, Évora, Faro, Ponta Delgada e Funchal. Cada URF tem o dever de promover ações de formação junto dos notificadores e avalia as notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) que ocorrem nas áreas geográficas dos respetivos concelhos (30).

O farmacêutico desempenha um papel muito importante no âmbito da Farmacovigilância, na medida em que deve sensibilizar os utentes para esta temática, alertando-os para estarem atentos a sintomas fora do comum e os comunicarem na farmácia. Qualquer profissional de saúde e qualquer cidadão (seja o doente que sofreu a reação, um familiar ou o seu cuidador) podem notificar suspeitas de RAM, devendo fazê-lo assim que possível. Para o efeito, podem aceder ao Portal RAM, entrar no separador "Notificar Reação", ou ao Acesso rápido Novo Portal RAM, selecionar Utente ou Profissional de Saúde e preencher os campos com toda a informação possível e submeter ou, em alternativa, a suspeita de RAM pode ser comunicada ao SNF, através do preenchimento do formulário de notificação para profissional de saúde ou para utente disponíveis no site do INFARMED (30).

Durante o meu estágio, não presenciei nenhuma situação em que fosse necessário notificar uma RAM, porém considero que se trata de uma prática extremamente importante e acho essencial que o farmacêutico desempenhe um papel ativo nesta área.

13. Contabilidade e Gestão

13.1. Processamento de receituário e faturação a entidades participantes

A maioria dos medicamentos dispensados na farmácia são MSRM que beneficiam de comparticipação, que pode advir do Estado ou de outra entidade. Como tal, é necessário realizar, mensalmente, o processamento e posterior envio do receituário para as entidades competentes, para que estas procedam ao pagamento do valor das comparticipações à farmácia.

Como referido anteriormente neste relatório, durante o atendimento é necessário conferir a validade das receitas eletrónicas materializadas e das receitas manuais. Se tudo estiver conforme, a medicação é dispensada e no verso destas receitas são impressos os dados relativos à dispensa. Normalmente, é pedido ao utente que assine o verso da receita em local próprio, contudo, devido à atual situação de

pandemia, a assinatura é feita pelo profissional que dispensa a medicação. Terminado o atendimento, o verso das receitas é assinado, datado e carimbado pelo membro da equipa que realizou o atendimento, e estas são acondicionadas numa gaveta, separadas consoante o organismo de participação em que se inserem.

Apesar de ser efetuado este controlo, no momento da dispensa podem-se deixar passar alguns erros, pelo que é importante conferir as receitas novamente. Para o efeito, são destacados dois farmacêuticos que, ao longo do mês, as vão analisando. Além de terem em atenção todos os pontos já referidos para uma receita ser considerada válida, importa ainda verificar a data da dispensa acompanhada pelo carimbo e rúbrica do profissional de saúde responsável pela dispensa, se os medicamentos dispensados estão em conformidade com os que estavam prescritos, e se a participação foi efetuada corretamente. Depois de conferidas, são separadas por entidades de participação e, dentro destas, divididas por número de lote. Cada lote deve conter um total de 30 receitas, organizadas por ordem numérica, à exceção do último lote do mês ou de organismos que possuam um número reduzido de receitas, que podem conter um número inferior.

No início de cada mês, com recurso ao *Sifarma*, procede-se ao fecho dos lotes. Por cada lote fechado, é emitido um Verbetes de Identificação do Lote, que é assinado, carimbado e datado pelo farmacêutico responsável, e anexado ao lote correspondente. De seguida, é emitida a Relação Resumo de Lotes e a Fatura e respetiva Guia de Fatura, que são adicionados aos lotes e respetivos verbetes.

Posteriormente, o receituário e os documentos anexos são enviados para as respetivas entidades. Para as receitas em que a participação é realizada pelo SNS, o envio é feito para Centro de Conferência de Faturas (CCF) até ao dia 5 do mês subsequente àquele de que o receituário trata. Por outro lado, quando a participação é assegurada por outras entidades, o envio é dirigido à Associação Nacional das Farmácias (ANF), até ao dia 8 do mês seguinte.

Caso haja receitas médicas que apresentem irregularidades, estas não são aceites pelas entidades responsáveis e são devolvidas à farmácia, fazendo-se acompanhar da respetiva justificação de devolução. A farmácia poderá tentar solucionar a situação e processar a receita no mês seguinte, contudo, caso não consiga resolver, perderá o valor da participação referente a essa receita.

Na Farmácia Reis conferi, inúmeras vezes, as receitas que já tinham sido dispensadas e que aguardavam nova verificação, e auxiliiei o meu orientador de estágio no processamento do receituário. Através da realização destas tarefas, apercebi-me da importância de analisar com muita atenção as prescrições médicas, uma vez que é fácil deixar passar algum erro, mesmo que se tenha o máximo cuidado aquando a sua conferência.

14. Ações de formação desenvolvidas na Farmácia Reis

Dado que a área dos medicamentos e outros produtos de saúde se encontra em constante atualização, é extremamente importante que o farmacêutico se mantenha informado e em permanente

aprendizagem. Para o efeito, a Farmácia Reis disponibiliza, em parceria com os laboratórios com que trabalha, sessões de formação aos seus profissionais de saúde. Durante o meu estágio, tive oportunidade de participar em diversas formações, através das quais me foram apresentados novos produtos de saúde e adquirir conhecimentos sobre outros produtos já existentes, o que contribuiu significativamente para o sucesso dos meus aconselhamentos aos utentes.

15. Conclusão

Ao longo destes meses, percebi a verdadeira importância de trabalhar em farmácia comunitária. Um farmacêutico é muito mais do que um profissional de saúde que dispensa medicamentos. É alguém que escuta, que tem sempre uma palavra amiga a dizer e que faz tudo o que estiver ao seu alcance para oferecer o melhor aconselhamento possível e promover o bem-estar dos utentes.

No início do estágio, sentia-me um pouco insegura, uma vez que tinha tido pouco contacto com a vertente profissional do curso e receava não estar à altura do desafio. Agora, com o encerrar deste capítulo, sinto que me superei a mim mesma e que cresci não só a nível profissional, mas também como pessoa. Tornei-me mais autónoma e independente, e posso dizer que ganhei um gosto enorme em promover o bem-estar das pessoas. Saber que o utente ficou esclarecido com o meu aconselhamento e que contribui positivamente na vida de alguém, é muito gratificante e faz-me querer fazer mais a cada dia.

Muito do que aprendi durante o meu estágio, deve-se à fantástica equipa com quem tive o prazer de trabalhar na Farmácia Reis. Existe uma boa comunicação entre todos e predomina o espírito de ajuda e cooperação, sendo que toda a equipa se disponibilizou prontamente para me auxiliar e esclarecer sempre que necessitei. Sem dúvida que todos contribuíram para o meu sucesso enquanto estagiária, e são um exemplo que espero seguir na minha vida profissional.

Desta etapa, levo o sentimento de dever cumprido e de gratidão a todos aqueles que dela fizeram parte.

16. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária . 3^a Edição. 2009.
2. Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária. [Internet]. [Acedido em 25 de março de 2021]; Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areasprofissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. INFARMED I.P. Decreto de Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada, 2007.
4. INFARMED I.P. Decreto de Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto - Estatuto do Medicamento - Versão consolidada com alterações à data de 22/08/2019 - Legislação Farmacêutica Compilada. 2006.
5. INFARMED I.P. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
6. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. 1993.
7. INFARMED I.P. Circular Informativa N.º019/CD/100.20.200 – Projeto Via Verde do Medicamento. 2015.
8. INFARMED I.P. Lei n.º 25/2011, de 16 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2011.
9. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico Da Ordem Dos Farmacêuticos. 1998.
10. INFARMED I.P. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2015.
11. INFARMED, I.P. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 2018.
12. SNS. Receita Sem Papel – PEM. [Internet]. [Acedido em 8 de maio de 2021]; Disponível em: <https://pem.spms.minsaude.pt/receita-sem-papel/>
13. Associação Nacional das Farmácias. Circular n.º 0335-2020 de 7 de outubro. 2020.
14. INFARMED, I.P. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2018.
15. INFARMED, I.P. Portaria n.º 195 – D/2015 de 30 junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2015.
16. INFARMED I.P. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007.
17. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2008.
18. Diário da República. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro. 2008.
19. INFARMED I.P. Boletim de Farmacovigilância. Suplementos alimentares: O que são e como notificar reações adversas. 2017.
20. Diário da República. Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro. 2009.
21. Diário da República. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho. 2008.
22. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2009.

23. INFARMED I.P. Dispositivos médicos na farmácia. [Internet]. [Acedido em 15 de maio de 2021]; Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia
24. Diário da República. Portaria n.º 56/2021 de 12 de março. 2021.
25. Direção Geral de Saúde. Norma n.º 020/2011: Hipertensão Arterial. 2011
26. Direção Geral de Saúde. Norma n.º 002/2011: Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. 2011.
27. Direção Geral de Saúde. Norma n.º 019/2011: Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. 2011.
28. Diário da República. Despacho n.º 4270-C/2020, de 7 de abril. 2020.
29. VALORMED. Quem somos. [Internet]. [Acedido em 15 de maio de 2021]; Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
30. INFARMED I.P. Farmacovigilância. [Internet]. [Acedido em 15 de maio de 2021]; Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-areatransversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia

Anexos

Anexo I – Letreiro “FARMÁCIA REIS” e montra exterior da farmácia



Anexo II. Cruz verde presente à entrada da Farmácia Reis



Anexo III – Identificação de produtos com validade reduzida com etiquetas coloridas



Anexo IV - Exemplo de uma receita médica manual

Receita Médica Nº

8010000004223250700

Utente: [Redacted]
 N.º de Utente: [Redacted] Telefone: 8888888888
 Entidade Responsável: SNS R.O.: RO
 N.º de Beneficiário: 8888888888888888

RECEITA MANUAL
 Exceção legal:
 a) Falência informática
 b) Inadaptação do prescriptor
 c) Prescrição no domicílio
 d) Até 40 receitas/mês

Especialidade: Medicina Dentária
 Telefone: [Redacted]

Macbrera
 Medicina Dentária, Lda
 Castelo Branco
 NIF 509 238 664
 A Gerência

N.º	Designação, fórmula farmacêutica, embalagem	N.º	Extensão
1	Clavamox DT, 875/125mg, comprimidos 16 comprimidos	1	1 mês
Posologia: 1 comprimido de 12 em 12 horas			
2	Ibuprofeno, 600 mg, comprimidos 20 comprimidos	1	1 mês
Posologia: 1 comprimido de 12 em 12 horas, 3 dias			
3		8	
Posologia			
4		8	
Posologia			

Validade: 30 dias
 Data: 08-06-2020

[Redacted Signature]

Mod. n.º 1806 (Exclusivo de INDM, S.A.) INCM

Anexo V – Exemplo de uma receita médica não materializada (Guia de Tratamento).

FLUXUSUSA **SIVU** **SERVIÇO NACIONAL DE TRAJE** Guia de tratamento da prescrição n.º 2011004033449360308 Data: 2021-08-11

Guia de Tratamento para o Utente
Não deixe este documento na Farmácia

Utente: [REDACTED]

Código de Acesso e Dispensa: *353672* Código de Opção: *5669*

Local de Prescrição: H.S.C. BRANCO H.C.BRANCO-URG
Prescritor: [REDACTED]
Telefone: [REDACTED]


DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	Quant.	Validade da prescrição	Encargos*
1 Saccharomyces boulardii [UL-250], 250 mg, Cápsula, Blister - 20 unidade(s) Duração Prolongada, 1 cápsula 3 vezes por dia	1	2021-08-10	

Preparado por computador - Prescrição Eletrónica Médica v2.4.0 - SPMS, EPE.

***Os preços são válidos à data da prescrição. Para verificar se houve alterações nos preços dos medicamentos:**

- Consulte «Pesquisa Medicamento» em www.infarmed.pt ou «Poupe na Receita» no seu telemóvel
- Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00)
- Fale com o seu médico ou farmacêutico.

Códigos para utilização pela farmácia em caso de falência do sistema informático


1 

Anexo VI – Exemplo de uma receita médica materializada.

Receita Médica Nº


REPÚBLICA PORTUGUESA 40 SNS


201100005541070930X


Utente: [Redacted]  RN


Telefone: [Redacted] R.C.: *271803826*

Entidade Responsável: SNS

Nº de Beneficiário:  [Redacted]

 [Redacted] Especialidade: Medicina Geral e Familiar SAMS Castelo Branco

Telefone: [Redacted]  *U750003*

R. DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia	N.º	Extensão	Identificação Ótica
1 Albendazol, 400 mg, Comprimido, Blister - 1 unidade(s)	2	Duas	 *50089579*
Posologia: 1, 30 dias			
2			
3			
4			

Processado por computador - TraiCare PEIM - v.0.0 - InterSystems, Itexa

Validade: 30 dias

Data: 2021-06-07

[Redacted Signature] (Assinatura do Médico Prescritor)

